

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AGIVERT 20 mg/40 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 20 mg di cinnarizina e 40 mg di dimenidrinato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse di colore bianco, di forma rotonda e convessa

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei sintomi vertiginosi di varia origine.
AGIVERT è indicato negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti: 1 compressa 3 volte al giorno.

Anziani: posologia come per gli adulti.

Danno renale: AGIVERT deve essere usato con cautela nei pazienti con danno renale da lieve a moderato. I pazienti con *clearance* della creatinina < 25mL/min (danno renale grave) non devono usare AGIVERT.

Compromissione epatica: Non sono disponibili studi in pazienti con compromissione epatica. I pazienti con compromissione epatica grave non devono usare AGIVERT.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di AGIVERT nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

In genere la durata del trattamento non deve superare le 4 settimane. Spetta al medico decidere la necessità di un trattamento più prolungato.

Modo di somministrazione

Le compresse di AGIVERT devono essere assunte dopo i pasti, senza essere masticate, con un po' di liquido.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, alla difenidramina o ad altri antistaminici con struttura simile, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La difenidramina viene escreta totalmente attraverso il rene e i pazienti con danno renale grave sono stati esclusi dal programma di sviluppo clinico.

I pazienti con una *clearance* della creatinina ≤ 25 ml/min (danno renale grave) non devono usare AGIVERT.

Poiché entrambi i principi attivi di AGIVERT sono ampiamente metabolizzati dagli enzimi epatici del citocromo P450, nei pazienti con compromissione epatica grave le concentrazioni plasmatiche dei principi attivi immodificati e le loro emivite aumentano. Ciò è stato dimostrato per la difenidramina nei pazienti cirrotici. Di conseguenza, i pazienti con compromissione epatica grave non devono utilizzare AGIVERT.

AGIVERT non deve essere somministrato a pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, convulsioni, sospetto aumento della pressione intracranica, abuso di alcol o ritenzione urinaria legata a disturbi uretro-prostatici.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

AGIVERT non riduce in maniera significativa la pressione, tuttavia, deve essere usato con cautela nei pazienti ipotesici.

AGIVERT deve essere assunto dopo i pasti per minimizzare l'eventuale irritazione gastrica.

AGIVERT deve essere usato con cautela nei pazienti con condizioni che potrebbero aggravarsi a causa della terapia anticolinergica, ad es. innalzamento della pressione intra-oculare, ostruzione piloro-duodenale, ipertrofia prostatica, ipertensione, ipertiroidismo o grave coronaropatia.

È necessario essere prudenti nel somministrare AGIVERT a pazienti con morbo di Parkinson.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Gli effetti sedativi e anticolinergici di AGIVERT possono essere potenziati dagli inibitori delle monoamino ossidasi. La procarbazina può intensificare l'effetto di AGIVERT.

Come gli altri antistaminici, AGIVERT può potenziare l'effetto sedativo dei depressivi del sistema nervoso centrale (SNC) inclusi alcol, barbiturici, analgesici narcotici e tranquillanti. È necessario avvertire i pazienti che devono evitare l'assunzione di bevande alcoliche. AGIVERT può inoltre potenziare gli effetti degli antiipertensivi, dell'efedrina e degli anticolinergici come l'atropina e degli antidepressivi tricyclici.

AGIVERT può mascherare i sintomi ototossici associati agli antibiotici aminoglicosidici e la risposta della pelle ai test allergici cutanei.

Si deve evitare la somministrazione concomitante di medicinali che prolungano

l'intervallo QT dell'ECG (come gli antiaritmici di classe Ia e di classe III).

Le informazioni sulle potenziali interazioni farmacocinetiche della cinnarizina e della difenidramina con altri medicinali sono limitate. La difenidramina inibisce il metabolismo mediato dal CYP2D6 e si consiglia cautela nell'associazione di AGIVERT con substrati di questo enzima, specialmente quelli con un intervallo terapeutico ridotto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di cinnarizina/dimenidrinato durante la gravidanza umana non è stata stabilita. Gli studi sugli animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale e sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio teratogeno dei singoli principi attivi dimenidrinato/difenidramina e cinnarizina è basso. In studi sugli animali non sono stati osservati effetti teratogeni.

Non ci sono dati relativi all'uso di cinnarizina/dimenidrinato nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Sulla base dei dati sull'uomo si ritiene che il dimenidrinato possa avere un effetto ossitocico e accorciare il travaglio.

L'uso di AGIVERT non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Il dimenidrinato e la cinnarizina sono escreti nel latte materno. AGIVERT non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Nessun dato disponibile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

AGIVERT può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

AGIVERT può provocare torpore, in particolare all'inizio del trattamento. I pazienti che manifestano questo effetto indesiderato non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse (ADR) più frequentemente riscontrate negli studi clinici sono sonnolenza (inclusi torpore, stanchezza, affaticamento, stordimento) nell'8% circa dei pazienti e secchezza delle fauci nel 5% circa dei pazienti. Queste reazioni sono generalmente di lieve entità e scompaiono nell'arco di alcuni giorni pur continuando il trattamento. La frequenza delle reazioni avverse associate a cinnarizina/dimenidrinato emerse dagli studi clinici e dalle segnalazioni spontanee sono incluse nella seguente tabella.

Elenco tabellare delle reazioni avverse.

Frequenza delle ADR	Comune ≥1/100,	Non comune ≥1/1000,	Raro ≥1/10000,	Molto raro <1/10000
----------------------------	---------------------------	--------------------------------	---------------------------	-----------------------------------

	<1/10	<1/100	<1/1000	
Classificazione per sistemi ed organi				
Patologie del sistema emolinfopatico				Leucopenia Trombocitopenia Anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità (ad es. reazioni cutanee)	
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza Cefalea	Parestesia Amnesia Tinnito Tremore Nervosismo Convulsioni		
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista	
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci Dolori addominali	Dispepsia Nausea Diarrea		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Sudorazione Eruzione cutanea	Fotosensibilità	
Patologie renali e urinarie			Difficoltà iniziale alla minzione	

Inoltre le seguenti reazioni avverse sono associate al dimenidrinato e alla cinnarizina (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Dimenidrinato: eccitazione paradossa (in particolare nei bambini), peggioramento di una condizione preesistente di glaucoma ad angolo chiuso, agranulocitosi reversibile.

Cinnarizina: stipsi, aumento ponderale, oppressione toracica, ittero colestatico, sintomi extrapiramidali, reazioni cutanee simil-lupus, lichen planus.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio da AGIVERT includono torpore, capogiro e atassia con effetti anticolinergici come secchezza delle fauci, arrossamento del volto, dilatazione delle pupille, tachicardia, ipertensione, cefalea e ritenzione urinaria. Possono verificarsi convulsioni, allucinazioni, eccitazione, depressione respiratoria, ipertensione, tremore e coma,

specialmente in caso di massiccio sovradosaggio.

Gestione del sovradosaggio: è necessario adottare misure generali di supporto per il trattamento dell'insufficienza respiratoria o circolatoria. Si raccomanda l'esecuzione della lavanda gastrica con soluzione isotonica di sodio cloruro. Occorre monitorare con attenzione la temperatura corporea poiché può manifestarsi ipertensione come conseguenza dell'intossicazione da antistaminici, in particolare nei bambini.

È possibile controllare i sintomi simili a crampi attraverso la somministrazione attenta di barbiturici ad azione rapida. In caso di marcati effetti anticolinergici centrali, è necessario somministrare fisostigmina (dopo relativo esame) lentamente per via endovenosa (o, se necessario, per via intramuscolare): 0,03 mg/kg di peso corporeo (max. 2 mg negli adulti e max. 0,5 mg nei bambini).

Il dimenidrinato è dializzabile e tuttavia il trattamento del sovradosaggio mediante questa procedura non è considerato soddisfacente. L'emoperfusione con carbone attivato consente l'eliminazione del dimenidrinato in misura sufficiente. Non sono disponibili dati sulla dializzabilità della cinnarizina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Preparati antivertigine, codice ATC: N07CA52.

Il dimenidrinato, il sale clorotefillinico della difenidramina, è un antistaminico con proprietà anticolinergiche (antimuscariniche), che esercita effetti parasimpatolitici e depressivi sul sistema nervoso centrale. Il dimenidrinato ha effetti antiemetici e antivertiginosi poiché influenza la zona trigger dei chemiorecettori nella regione del IV ventricolo, agendo pertanto in misura predominante sul sistema vestibolare centrale.

Per le sue proprietà di calcio-antagonista, la cinnarizina esercita prevalentemente un'azione sedativa sul sistema vestibolare inibendo l'afflusso di calcio nelle cellule sensoriali vestibolari. Cinnarizina agisce pertanto in misura predominante sul sistema vestibolare periferico.

È nota l'efficacia della cinnarizina e del dimenidrinato nel trattamento delle vertigini. Nella popolazione studiata il prodotto di associazione è più efficace dei singoli componenti.

Il prodotto non è stato studiato nella cinetosi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Dopo somministrazione orale il dimenidrinato rilascia rapidamente la sua componente didifenidramina. La difenidramina e la cinnarizina vengono rapidamente assorbite dal tratto gastrointestinale. Nell'uomo le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) della cinnarizina e della difenidramina vengono raggiunte in 2-4 ore. L'emivita di eliminazione plasmatica di entrambe è compresa tra 4 e 5 ore, dopo la somministrazione sia del singolo principio attivo sia del prodotto di associazione.

Biotrasformazione

La cinnarizina e la difenidramina vengono ampiamente metabolizzate nel fegato. Il metabolismo della cinnarizina comporta reazioni di idrossilazione dell'anello in parte catalizzate dal CYP2D6 e reazioni di N-dealchilazione da parte degli enzimi del CYP a bassa specificità. La via principale del metabolismo della difenidramina è la N-demetilazione sequenziale dell'amina terziaria. Studi *in vitro* su microsomi epatici umani indicano il coinvolgimento di diversi enzimi del CYP, compreso il CYP2D6.

Eliminazione

La cinnarizina viene eliminata principalmente attraverso le feci (40-60%) e in minore misura anche nelle urine, soprattutto sotto forma di metaboliti coniugati con l'acido glucuronico. La principale via di eliminazione della difenidramina è nelle urine, soprattutto sotto forma di metaboliti, con una predominanza (40-60%) del composto deaminato, l'acido difenilmetossiacetico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute con l'associazione della cinnarizina e del dimenidrinato, sulla fertilità con la cinnarizina o il dimenidrinato e sullo sviluppo embrionale/fetale con il dimenidrinato e sulla teratogenicità con la cinnarizina. In uno studio sui ratti la cinnarizina ha determinato una riduzione delle dimensioni della cucciolata, un aumento del numero dei feti riassorbiti e una riduzione del peso alla nascita dei cuccioli.

Il potenziale genotossico e cancerogeno della associazione cinnarizina/dimenidrinato non è stato completamente valutato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Amido pregelatinizzato
Ipromellosa
Croscarmellosa sodica
Talco
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

6

Le compresse sono confezionate in blister in PVC/PVdC+Alluminio/PVdC contenenti 20 o 50 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FARMA GROUP S.r.l.
Via Strampelli, 18
63074 S. Benedetto del Tronto (AP)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044601019 - "20 MG/40 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL/PVDC

044601021 - "20 MG/40 MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL/PVDC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO