

Enzaver

Cinnarizina e Dimenidrinato

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Enzaver 20 mg/40 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA Una 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 Enzaver è indicato negli adulti

4.2 Posologia e modo di somministrazione *Posologia Adulti:* 1 compressa tre volte al dì. *Anziani* Posologia come per gli adulti *Danno renale* Enzaver deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con danno renale da lieve a moderato. I pazienti con una clearance della creatinina < 25 ml/min danno renale grave) non devono utilizzare Enzaver *Compromissione epatica:* Non sono disponibili studi in pazienti con compromissione epatica. I pazienti con compromissione epatica grave non devono utilizzare Enzaver *Popolazione pediatrica:* La sicurezza e l'efficacia di Enzaver 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 quattro settimane. Spetta al medico decidere circa la necessità di un trattamento più prolungato. *Modo di somministrazione* Le compresse di Enzaver devono essere assunte dopo i pasti, senza masticare, 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 utilizzare Enzaver. Entrambi i componenti attivi di Enzaver sono ampiamente metabolizzati dagli enzimi epatici del citocromo P450; quindi, nei pazienti con compromissione epatica grave le concentrazioni plasmatiche di entrambi i farmaci immutati 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 Enzaver. Enzaver 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 d'impiego Enzaver non riduce in modo significativo la pressione arteriosa e tuttavia deve essere usato con prudenza nei pazienti ipotensivi. Enzaver deve essere assunto dopo i pasti per ridurre al minimo l'eventuale irritazione gastrica. Enzaver 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 Enzaver a pazienti con morbo di Parkinson.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione Non sono stati effettuati studi di interazione. Gli effetti anticolinergici e sedativi di Enzaver possono essere potenziati dagli inibitori della monoamino ossidasi. La procarbazina può intensificare l'effetto di Enzaver. Come gli altri antistaminici, Enzaver può potenziare gli effetti sedativi 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. Enzaver può inoltre potenziare gli effetti degli antiipertensivi, dell'efedrina e degli anticolinergici come l'atropina e degli antidepressivi triciclici. Enzaver può mascherare i sintomi ototossici associati agli antibiotici aminoglicosidici e la risposta della pelle ai test allergici cutanei. Si deve evitare la somministrazione concomitante dei medicinali che prolungano l'intervallo QT dell'ECG, come gli antiaritmici di classe Ia e di classe III. Le informazioni sulle possibili interazioni farmacocinetiche della cinnarizina e della difenidramina con altri medicinali sono limitate. La difenidramina inibisce il metabolismo mediato dal CYP2D6; si consiglia cautela nell'associare Enzaver con substrati di questo enzima, soprattutto 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 su 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. Enzaver non è raccomandato durante la gravidanza. *Allattamento* Il dimenidrinato e la cinnarizina sono escreti nel latte materno. Enzaver non deve essere usato durante l'allattamento. *Fertilità* Nessun dato disponibile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari Enzaver può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Enzaver può provocare torpore, in particolare all'inizio del trattamento. I pazienti che manifestano torpore non devono guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati Le reazioni avverse (ADR) più frequentemente riscontrate negli studi clinici sono sonnolenza (inclusi torpore, stanchezza, spossatezza, stordimento) nell'8% circa dei pazienti e secchezza delle fauci nel 5% circa dei pazienti. Queste reazioni sono solitamente di lieve entità e scompaiono nell'arco di alcuni giorni pur continuando il trattamento. La tabella seguente elenca la frequenza delle reazioni avverse di cinnarizina /dimenidrinato emerse dagli studi clinici e dalle segnalazioni spontanee. Elenco tabellare delle reazioni avverse.

Frequenza delle reazioni avverse	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000
Classificazione sistemica organica				
Patologie del sistema emolinfopoietico				Leucopenia, Trombopenia, Anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni da 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, Eruzioni cutanee	Fotosensibilità	
Patologie renali e urinarie			Difficoltà iniziale alla minzione	

Si riportano inoltre le seguenti reazioni avverse riscontrate in associazione al dimenidrinato e alla cinnarizina (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): Dimenidrinato: eccitazione paradossale (in particolare nei bambini), peggioramento di una condizione preesistente di glaucoma ad angolo chiuso, agranulocitosi reversibile. Cinnarizina: stipsi, aumento ponderale, tensione al petto, 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio I sintomi di sovradosaggio da Enzaver includono torpore, capogiro e atassia con effetti anticolinergici come secchezza delle fauci, arrossamento del volto, dilatazione delle pupille, tachicardia, piresia, 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 vi sono 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 parasimpatici 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. La cinnarizina, per le sue proprietà di calcio-antagonista, esercita prevalentemente un'azione sedativa sul sistema vestibolare inibendo l'afflusso di calcio nelle cellule sensoriali vestibolari, e pertanto agisce 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 di difenidramina. 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, mentre 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'ammina 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 Sodio croscarmellosa Talco Magnesio stearato **6.2 Incompatibilità** Non pertinente **6.3 Periodo di validità** 3 anni **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione **6.5 Natura e contenuto del contenitore <e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto** Le compresse sono confezionate in blister in PVC/PVdC+ Aluminio/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 Tecnigen S.r.l. Via Galileo Galilei, 40 20092 Cinisello Balsamo (MI)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO 044184012 - "20MG/40MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL/PVDC 044184024 - "20MG/40MG COMPRESSE" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL/PVDC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE Data della prima autorizzazione: 31/07/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Giugno 2020

Denominazione e confezione di riferimento	A.I.C.	Regime di rimborsabilità e classificazione ai fini della fornitura	Prezzo al pubblico
ENZAVER 20mg/40mg compresse 20 Compresse in Blister Pvc/Pvdc/Al/Pvdc	044184012	Classe C – RR	€ 14,00