

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Livostin 20 mg/40 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține cinarizină 20 mg și dimenhidrinat 40 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu „V5” pe o față și netede pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 8 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomelor de vertij de etiologii diferite.

Livostin este indicat la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți: cinarizină 20 mg și dimenhidrinat 40 mg - 1 comprimat de 3 ori pe zi.

Comprimatele de Livostin trebuie luate după masă, pentru a minimiza orice iritație gastrică.

În general, durata tratamentului nu trebuie să depășească patru săptămâni.

Medicul va decide dacă este necesară prelungirea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: Aceeași doză ca și pentru adulți.

Insuficiență renală

Livostin trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Livostin nu trebuie utilizat la pacienții cu un clearance al creatininei <25 ml/minut (insuficiență renală severă).

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile studii la pacienții cu insuficiență hepatică.

Livostin nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Livostin la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatul trebuie administrat fără a fi mestecat, cu lichide.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, difenhidramină sau alte antihistaminice cu structură similară sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Difenhidramina este excretată în întregime pe cale renală, așadar pacienții cu insuficiență renală severă au fost excluși din programul de dezvoltare clinică.

Livostin nu trebuie utilizat la pacienții cu clearance al creatininei ≤ 25 ml/minut (insuficiență renală severă). Deoarece ambele substanțe active ale Livostin sunt metabolizate în proporție mare prin intermediul enzimelor citocromului hepatic P450, concentrațiile plasmatiche ale medicamentelor nemodificate și timpul de înjumătățire plasmatică a acestora vor crește la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Acest lucru a fost demonstrat pentru difenhidramină la pacienții cu ciroză. Prin urmare, Livostin nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Livostin nu trebuie utilizat la pacienții cu glaucom cu unghi închis, convulsii, suspiciune de presiune intracraniană crescută, abuz de alcool sau retenție urinară determinată de tulburările uretroprostatice.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Livostin nu reduce în mod semnificativ tensiunea arterială, însă trebuie utilizat cu prudență la pacienții hipotensivi.

Livostin trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afecțiuni care pot fi agravate de terapia anticolinergică, de exemplu presiune intraoculară crescută, obstrucție piloro-duodenală, hipertrofie de prostată, hipertensiune arterială, hipertiroidism sau boală coronariană severă.

Se recomandă prudență la administrarea Livostin la pacienții cu boala Parkinson.

Livostin poate masca răspunsul pielii la testele cutanate alergice.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Efectele anticolinergice și sedative ale Livostin pot fi potențate de inhibitorii monoaminoxidazei.

Procarbazina poate spori efectul Livostin.

Livostin poate potența efectele sedative ale substanțelor cu efect deprimant asupra SNC, inclusiv alcoolul, barbituricele, analgezicele narcotice și tranchilizantele. Pacienții trebuie sfătuiți să evite băuturile alcoolice.

De asemenea, Livostin poate crește efectele antihipertensivelor, efedrinei și anticolinergicilor, precum atropina și antidepresivelor triciclice.

Livostin poate masca simptomele ototoxice asociate administrării de antibiotice aminoglicozidice.

Trebuie evitată administrarea concomitentă cu medicamente care prelungesc intervalul QT pe ECG (cum ar

fi antiaritmicele din clasa Ia și clasa III).

Informațiile privind potențialul de interacțiuni farmacocinetice între cinarizină și difenhidramină și alte medicamente sunt limitate. Difenhidramina inhibă metabolizarea mediată de CYP2D6 și se recomandă prudență în cazul administrării Livostin concomitent cu substraturi ale acestei enzime, în special cu cele cu un indice terapeutic îngust.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu a fost stabilită siguranța administrării Livostin la om în timpul sarcinii. Studiile la animale sunt insuficiente în ceea ce privește efectele asupra sarcinii, dezvoltării embriofetale și dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Riscul teratogen al substanțelor active individuale dimenhidrinat și cinarizină este scăzut. Nu s-au observat efecte teratogene în cadrul studiilor la animale.

Nu există date privind utilizarea Livostin la femeile gravide. Studiile la animale sunt insuficiente în ceea ce privește evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Pe baza experienței la om, se suspectează că dimenhidrinatul are efect oxitocinic și poate scurta travaliul. Livostin nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Dimenhidrinatul și cinarizina se excretă în laptele matern uman. Livostin nu trebuie utilizat pe perioada alăptării.

Fertilitatea

Nu există date disponibile.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Livostin poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Livostin poate provoca somnolență, în special la începutul tratamentului. Pacienții afectați în acest mod nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse sunt somnolență (inclusiv moleșală, oboseală, fatigabilitate, confuzie) apărută în studiile clinice la aproximativ 8% dintre pacienți și xerostomie la aproximativ 5% dintre pacienți. Aceste reacții sunt de obicei ușoare și dispar în câteva zile, chiar dacă tratamentul este continuat. Frecvențele reacțiilor adverse asociate cu Livostin în studiile clinice și în urma raportărilor spontane sunt incluse în tabelul următor.

Lista tabelară a reacțiilor adverse:

Frecvența reacțiilor adverse	Frecvente ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente ≥1/1000 și <1/100	Rare ≥1/10000 și <1/1000	Foarte rare <1/10000
Aparate, sisteme și organe:				
Tulburări hematologice și limfatice				Leucopenie Trombocitopenie Anemie aplastică
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate (de exemplu reacții cutanate)	
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență Cefalee	Paraestezie Amnezie		

		Tinitus Tremor Nervozitate Convulsii		
Tulburări oculare			Tulburări de vedere	
Tulburări gastro-intestinale	Xerostomie Dureri abdominale	Dispepsie Greață Diaree		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Hipersudorație Erupții cutanate tranzitorii	Fotosensibilitate	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Ezitare micțională	

În plus, următoarele reacții adverse sunt asociate cu dimenhidrinat și cinarizină (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

Dimenhidrinat: excitabilitate paradoxală (în special la copii), agravare a glaucomului cu unghi închis existent, agranulocitoză reversibilă.

Cinarizină: constipație, creștere în greutate, constricție toracică, icter colestatic, simptome extrapiramidale, reacții cutanate asemănătoare lupusului, lichen plan.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomele supradozajului cu Livostin includ somnolență, amețeli și ataxie cu efecte anticolinergice, precum xerostomie, hiperemie facială, midriază, tahicardie, pirexie, cefalee și retenție urinară.

Pot să apară convulsii, halucinații, excitare, deprimare respiratorie, hipertensiune arterială, tremor și comă, în special în cazurile de supradozaj masiv.

Abordarea terapeutică a supradozajului: Trebuie utilizate măsuri generale de susținere pentru a trata insuficiența respiratorie sau insuficiența circulatorie. Este recomandat lavajul gastric cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Temperatura corporală trebuie monitorizată cu atenție, deoarece pirexia poate apărea ca o consecință a intoxicației cu antihistaminice, în special la copii.

Simptomele similare crampelor pot fi controlate prin administrarea atentă de barbiturice cu durată scurtă de acțiune. În cazurile cu efecte anticolinergice centrale marcate, fizostigmina (după efectuarea testului la fizostigmină) trebuie administrată intravenos lent (sau, dacă este necesar, intramuscular): 0,03 mg/kg greutate corporală (adulți maxim 2 mg, copii maxim 0,5 mg).

Dimenhidrinatul este dializabil, totuși abordarea terapeutică a supradozajului prin această metodă este considerată nesatisfăcătoare. Se poate realiza o eliminare suficientă prin intermediul hemoperfuziei, utilizând cărbune activat. Nu sunt disponibile date privind efectul dializei asupra cinarizinei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în vertij, codul ATC: N07CA52.

Dimenhidrinatul, sarea de cloroteofilină a difenhidraminei, acționează ca antihistaminic cu proprietăți anticolinergice (antimuscarinice), exercitând efecte parasimpatolitice și deprimante la nivelul SNC. Substanța prezintă efecte antiemetice și antivertiginoase prin influențarea zonei de declanșare a chemoreceptorului în regiunea celui de-al patrulea ventricul. Astfel, dimenhidrinatul acționează predominant asupra sistemului vestibular central.

Datorită proprietăților sale de antagonist al calciului, cinarizina acționează în principal ca sedativ vestibular, prin inhibarea intrării calciului în celulele senzoriale vestibulare. Cinarizina acționează astfel în principal asupra sistemului vestibular periferic.

Atât cinarizina cât și dimenhidrinatul sunt cunoscute pentru eficacitatea lor în tratamentul vertijului. Medicamentul obținut prin asocierea acestor două substanțe a fost mai eficient decât componentele individuale la populația studiată.

Medicamentul nu a fost evaluat pentru răul de mișcare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrare orală, dimenhidrinatul eliberează rapid jumătatea sa moleculară difenhidramina. Difenhidramina și cinarizina sunt absorbite rapid din tractul gastrointestinal. Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) de cinarizină și difenhidramină se obțin la om în decurs de 2-4 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru ambele substanțe variază între 4-5 ore, indiferent dacă acestea sunt administrate separat sau ca medicament combinat.

Metabolizare

Cinarizina și difenhidramina sunt metabolizate extensiv la nivel hepatic. Metabolizarea cinarizinei implică reacții de hidroxilare a inelului, care sunt catalizate parțial prin CYP2D6 și prin reacții de N-dezalchilare a enzimei CYP cu specificitate scăzută. Calea principală în metabolizarea difenhidraminei este N-demetilarea secvențială a aminei terțiare. Studiile efectuate *in vitro* cu microzomi hepatici umani indică implicarea diferitelor enzime CYP, inclusiv CYP2D6.

Eliminare

Cinarizina este eliminată în principal prin materiile fecale (40-60%) și într-o măsură mai mică și prin urină, în principal sub formă de metaboliți conjugați cu acid glucuronic. Calea principală de eliminare a difenhidraminei este în urină, în principal sub formă de metaboliți, metabolitul predominant (40-60%) fiind compusul deaminat, acidul difenilmetoxiacetic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate - studii efectuate cu combinația de cinarizină și dimenhidrinat, fertilitatea – studii efectuate cu cinarizină sau dimenhidrinat, dezvoltarea embriofetală – studii efectuate cu dimenhidrinat și teratogenitatea - studii efectuate cu cinarizină. Într-un studiu efectuat la șobolani, cinarizina a redus numărul puilor, a crescut numărul de resorbții ale fătusului și a scăzut greutatea puilor la naștere.

Potențialul genotoxic și carcinogen al combinației cinarizină/dimenhidrinat nu a fost evaluat pe deplin.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină,
Amidon de porumb,
Croscarmeloză sodică,
Hipromeloză 2910 (6 mPa·s),
Dioxid de siliciu coloidal anhidru,
Stearat de magneziu,
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu se aplică.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA-Al-PVC/Al sau blistere din PVC-PVDC/Al

Cutii de carton cu 20 și 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca
România

8. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15419/2024/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Aprilie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024