

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symtiver, 20 mg + 40 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 20 mg cynaryzyny i 40 mg dimenhydraminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Okrągłe, wypukłe, białe tabletki o średnicy ok. 8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawów zawrotów głowy różnego pochodzenia.
Produkt leczniczy Symtiver jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli: 1 tabletki trzy razy na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku: Dawka taka jak dla dorosłych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Symtiver u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Produktu leczniczego Symtiver nie należy stosować u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 25mL/min (ciężkie zaburzenia czynności nerek).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Produktu leczniczego Symtiver nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Symtiver u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Ogólnie okres leczenia nie powinien być dłuższy niż cztery tygodnie. Decyzję o konieczności przedłużenia leczenia podejmuje lekarz.

Sposób podawania

Tabletki produktu leczniczego Symtiver należy przyjmować po posiłku, połykając w całości, bez rozgryzania i żucia, popijając niewielką ilością płynu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, difenhydraminę lub inne leki przeciwhistaminowe o podobnej budowie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Difenhydramina jest całkowicie usuwana przez nerki i pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zostali wyłączeni z programu badań klinicznych. Produktu leczniczego Symtiver nie należy podawać pacjentom z klirensiem kreatyniny ≤ 25 mL/min (ciężkie zaburzenia czynności nerek).

Ponieważ obie substancje czynne produktu leczniczego Symtiver są intensywnie metabolizowane w wątrobie przez enzymy cytochromu P450, stężenia w osoczu ich postaci niezmienionych i okresy półtrwania wydłużają się u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Wykazano to w przypadku difenhydraminy stosowanej u pacjentów z marskością wątroby. Dlatego też produktu leczniczego Symtiver nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Produktu leczniczego Symtiver nie należy stosować u pacjentów: z jaskrą zamykającego się kąta, drgawkami, podejrzeniem podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, nadużywających alkoholu lub u których występuje zatrzymywanie moczu w związku z chorobami cewki moczowej i gruczołu krokowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczy Symtiver nie zmniejsza znacząco ciśnienia tętniczego, niemniej jednak u pacjentów z niedociśnieniem należy go stosować ostrożnie.

Aby zminimalizować podrażnienia żołądka, produkt leczniczy Symtiver należy przyjmować po posiłku.

Produkt leczniczy Symtiver należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami, które mogą ulec zaostrzeniu w związku z podawaniem leków przeciwocholinergicznych, np. podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, niedrożność odźwiernika dwunastnicy, rozrost gruczołu krokowego, nadciśnienie tętnicze, nadczynność tarczycy lub ciężka choroba wieńcowa.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Symtiver u pacjentów z chorobą Parkinsona.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkie, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Inhibitory oksydazy monoaminowej mogą nasilać działanie przeciwocholinergiczne i uspokajające produktu leczniczego Symtiver. Prokarbazyna może nasilać działanie produktu leczniczego Symtiver.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwhistaminowych produkt leczniczy Symtiver może nasilać działanie uspokajające substancji o działaniu depresyjnym na OUN, m.in. alkoholu, barbituranów, opioidowych leków przeciwbólowych i leków uspokajających. Pacjentów należy poinformować o zakazie spożywania napojów alkoholowych. Symtiver może również nasilać działanie leków przeciwnadciśnieniowych, efedryny i leków przeciwocholinergicznych, takich jak atropina i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.

Produkt leczniczy Symtiver może maskować objawy ototoksyczne związane z antybiotykami aminoglikozydowymi i reakcje skórne na alergeny podczas wykonywania testów skórnych.

Należy unikać jednoczesnego stosowania leków powodujących wydłużenie odcinka QT w zapisie EKG (takich jak leki należące do Klasy Ia i Klasy III leków przeciwoarytmicznych).

Informacje dotyczące potencjalnych interakcji farmakokinetycznych cynaryzyny i difenhydraminy z innymi lekami są ograniczone. Difenhydramina hamuje metabolizm, w którym pośredniczy izoenzym CYP2D6, w związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego Symtiver w leczeniu skojarzonym z substratami tego enzymu, szczególnie tymi o wąskim indeksie terapeutycznym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania cynaryzyny/dimenhydraminy u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3) są niewystarczające. Ryzyko teratogenne pojedynczych substancji czynnych dimenhydraminy/difenhydraminy i cynaryzyny jest małe. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano żadnego działania teratogenne.

Brak danych dotyczących stosowania cynaryzyny/dimenhydraminy u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

W oparciu o dane dotyczące stosowania u ludzi istnieje podejrzenie, że dimenhydramina może wywierać działanie oksytotyczne i skracać czas porodu.

Nie zaleca się stosowania produktu Symtiver w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Dimenhydramina i cynaryzyna przenikają do mleka kobiecego. Produktu Symtiver nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Symtiver może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Produkt leczniczy Symtiver może powodować ospałość, szczególnie na początku leczenia. Pacjenci, u których wystąpi taki objaw, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych w badaniach klinicznych należą senność (w tym ospałość, zmęczenie, męczliwość, oszołomienie) obserwowana u około 8% pacjentów i suchość w jamie ustnej obserwowana u około 5% pacjentów podczas badań klinicznych. Reakcje te mają zwykle łagodny charakter i ustępują w ciągu kilku dni, nawet jeśli leczenie jest kontynuowane. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem cynaryzyny/dimenhydraminy w badaniach klinicznych i zgłoszeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu przedstawiono w poniższej tabeli.

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Częstość występowania działań niepożądanych	Często ($\geq 1/100$ do <1/10)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do <1/100)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do <1/1\ 000)	Bardzo rzadko (<1/10\ 000)
Klasyfikacja układów i narządów:				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Leukopenia Małopłytkowość Niedokrwistość aplastyczna

Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości (np. reakcje skórne)	
Zaburzenia układu nerwowego	Senność Ból głowy	Parestezje Amnezja Szum w uszach Drżenia Nerwowość Drgawki		
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej Ból brzucha	Dyspepsja Nudności Biegunka		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pocenie się Wysypka	Nadwrażliwość na światło	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Trudności w oddawaniu moczu	

Ponadto ze stosowaniem dimenhydraminy i cynaryzyny wiążą się następujące reakcje niepożądane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Dimenhydramina: paradoksalna pobudliwość (szczególnie u dzieci), pogorszenie istniejącej jaskry zamykającego się kąta, odwracalna agranulocytoza.

Cynaryzyna: zaparcia, zwiększenie masy ciała, uczucie ucisku w klatce piersiowej, żółtaczką cholestatyczną, zaburzenia pozapiramidowe, reakcje skórne rumieniowatopodobne, liszaj płaski.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania produktu leczniczego Syntiver obejmują ospałość, zawroty głowy, ataksję z działaniem przeciwocholinergicznym, takim jak suchość w jamie ustnej, nagłe zaczerwienienie twarzy, rozszerzone źrenice, częstoskurcz, gorączka, ból głowy i zatrzymanie moczu. Mogą wystąpić drgawki, omamy, pobudzenie, depresja oddechowa, nadciśnienie tętnicze, drgawki i śpiączka, szczególnie w przypadku silnego przedawkowania.

Leczenie przedawkowania: w leczeniu niewydolności oddechowej lub krążeniowej należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące. Zaleca się płukanie żołądka izotonicznym roztworem chlorku sodu. Należy dokładnie obserwować temperaturę ciała, ponieważ może wystąpić gorączka w wyniku zatrucia lekami przeciwhistaminowymi, szczególnie u dzieci.

Objawy podobne do skurczy można leczyć za pomocą ostrożnego podawania krótko działającego barbituranu. W przypadku znacznego ośrodkowego działania przeciwocholinergicznego należy powoli, dożylnie (lub jeśli konieczne domięśniowo) podać fizostyginę (po wykonaniu testu na fizostyginę) w dawce 0,03 mg/kg masy ciała (dorośli maksymalnie 2 mg, dzieci maksymalnie 0,5 mg).

Dimenhydramina może być usuwana podczas dializy, jednak leczenie przedawkowania tą metodą jest uważane za niewystarczające. Odpowiednią eliminację można uzyskać za pomocą hemoperfuzji stosując aktywowany węgiel. Brak dostępnych danych dotyczących usuwania cynaryzyny za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty stosowane w zawrotach głowy, kod ATC: N07CA52.

Dimenhydramina, sól chloroteofilinowa difenhydraminy należy do leków przeciwhistaminowych wykazujących właściwości przeciwocholinergiczne (przeciwmuskarynowe). Wywiera działanie parasympatykolityczne i depresyjne na OUN. Poprzez wpływ na strefę uaktywnienia chemoreceptorów w regionie 4 przedsionka, substancja wykazuje działanie przeciwwymiotne i przeciw zawrotom głowy. Dimenhydramina działa przede wszystkim na ośrodkową część układu równowagi.

Poprzez hamowanie napływu jonów wapnia do komórek układu przedsionkowego, w związku z działaniem antagonistycznym cynaryzyny w stosunku do wapnia, wywiera ona głównie działanie uspokajające na układ równowagi. Cynaryzyna działa przede wszystkim na obwodową część układu równowagi.

Wiadomo, że zarówno cynaryzyna jak i dimenhydramina są skuteczne w leczeniu zawrotów głowy. Lek zawierający obie substancje był bardziej skuteczny niż substancje czynne stosowane pojedynczo w badanej populacji.

Nie oceniano zastosowania produktu leczniczego w leczeniu choroby lokomocyjnej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Dimenhydramina szybko uwalnia cząsteczkę difenhydraminy po podaniu doustnym. Difenhydramina i cynaryzyna są szybko wchłaniane z przewodu pokarmowego. Cynaryzyna i difenhydramina osiągają maksymalne stężenia w ludzkim osoczu (C_{max}) w ciągu 2-4 godzin. Okres półtrwania obu substancji wynosi 4-5 godzin, po podaniu pojedynczo lub łącznie w jednym leku.

Metabolizm

Cynaryzyna i difenhydramina są intensywnie metabolizowane w wątrobie. Metabolizm cynaryzyny obejmuje reakcje hydroksylacji pierścieniowej, które są częściowo katalizowane przez izoenzym CYP2D6 i reakcje N-dealkilacji o małej swoistości enzymu CYP. Główny szlak metabolizmu difenhydraminy następuje na drodze sekwencyjnej N-demetylacji trzeciorzędowej aminy. Badania prowadzone *in vitro* na ludzkich mikrosomach wskazują na udział różnych enzymów CYP, w tym izoenzymu CYP2D6.

Eliminacja

Cynaryzyna jest głównie wydalana z kałem (40-60%) i w mniejszym zakresie z moczem, głównie w postaci metabolitów sprzężonych z kwasem glukuronowym. Difenhydramina jest przede wszystkim wydalana przez nerki, głównie w postaci metabolitów, ze związkiem z oddzieloną grupą aminową, kwasem difenylometoksyoctowym jako głównym metabolitem (40-60%).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym dawek cynaryzyny i dimenhydraminy łącznie, wpływu cynaryzyny lub dimenhydraminy na płodność, wpływu dimenhydraminy na rozwój zarodka/płodu i teratogenności cynaryzyny nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. W jednym badaniu prowadzonym na szczurach cynaryzyna wpłynęła na zmniejszenie wielkości miotów, zwiększenie liczby resorpcji płodów i zmniejszenie masy urodzeniowej.

Potencjalne działanie genotoksyczne i rakotwórcze połączenia cynaryzyny/dimenhydraminy nie zostało całkowicie ocenione.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana żelowana
Hypromeloza 2910 15 mPa·s
Kroskarmeloza sodowa
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są pakowane w blistry z PVC/PVDC/Aluminium/PVDC zawierające odpowiednio 30, 60, 90 lub 120 tabletek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Symphar Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa
tel.: +48 22 822 93 06
e-mail: symphar@symphar.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.05.2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**