

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ORIENS 50 mg comprimate sublinguale

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat sublingual conține dimenhidrinat 50 mg (format din nu mai puțin de 26,5 mg și nu mai mult de 27,75 mg difenhidramină și nu mai puțin de 22,0 mg și nu mai mult de 23,25 mg de 8-cloroteofilină).

Pentru lista tuturor excipienților, consultați pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat sublingual.

Comprimate sublinguale rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de 9,0 mm ± 0,1 mm și grosimea de 4,5 ± 0,2 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Adulți:

Prevenirea și tratarea răului de mișcare.

Copii și adolescenți

Prevenirea și tratarea răului de mișcare la copiii cu vârsta > 12 ani.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza uzuală de ORIENS este de 50 mg până la 100 mg (1-2 comprimate sublinguale), luate de 3 sau 4 ori pe zi. Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 400 mg de ORIENS.

Pentru prevenirea răului de mișcare, prima doză ar trebui luată cu cel puțin 30 – 60 de minute înainte de călătorie. Administrarea poate fi repetată în timpul călătoriei.

##### Mod de administrare

ORIENS se administrează sublingual, fără apă.

A nu se mesteca și a nu se înghiți.

#### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- forme acute de astm

- ferocromocitom
- convulsii (eclampsie, epilepsie)
- hipersensibilitate la medicamentele antihistaminice
- risc de glaucom cu unghi închis
- risc de retenție urinară, din cauza afecțiunilor uretrei și prostatei

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

ORIENS ar trebui luat după mese pentru a se micșora riscul de iritație gastrică.

ORIENS ar trebui utilizat cu precauție la pacienții (în special la persoanele în vârstă) cu afecțiuni care ar putea fi agravate de terapia anticolinergică, de exemplu tensiune intraoculară crescută, obstrucție piloroduodenală, hipertrofie de prostată, hipertensiune arterială, hipertiroidism sau boală coronariană severă.

Trebuie manifestată prudență atunci când se administrează ORIENS pacienților cu boala Parkinson (în special la persoanele în vârstă).

ORIENS nu trebuie luat în caz de astm bronșic.

ORIENS trebuie utilizat cu prudență în următoarele cazuri:

- Vârstnici mai predispuși către hipotensiune ortostatică, amețeală și somnolență; constipație cronică (risc de ileus paralytic) sau potențială hipertrofie de prostată
- Insuficiență hepatică și/sau renală severă, din cauza riscului de acumulare.

Trebuie luate măsuri de precauție atunci când se combină cu anumite antibiotice ototoxice, deoarece dimenhidrinat poate masca simptomele de ototoxicitate.

Nu este recomandat să se bea băuturi alcoolice sau să se administreze medicamente care conțin alcool în timpul tratamentului (vezi pct. 4.5.).

#### **4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### **Alcool**

Alcoolul poate intensifica somnolența produsă de antihistaminicele H<sub>1</sub>. Scăderea vigilenței poate presupune un pericol atunci când pacientul conduce vehicule sau operează utilaje. A se evita băuturile alcoolice și medicamentele care conțin alcool.

##### **Alte terapii concomitente**

Atropina și alte medicamente atropinice (antidepresive triciclice, antiparkinsonice anticolinergice, antispastice atropinice, disopiramidă, neuroleptice fenotiazinice): efectele anticolinergice pot fi potențate, conducând la retenție urinară, constipație și xerostomie.

##### **Alte medicamente deprimante ale sistemului nervos central**

Derivați de morfină (analgice, antitusiv și tratament de substituție); benzodiazepine; barbiturice; anxiolitice diferite de benzodiazepine; hipnotice; neuroleptice; sedative antidepresive; antihipertensive centrale; baclofen; talidomidă: o creștere a efectului de deprimare a sistemului nervos central. Scăderea vigilenței poate presupune un pericol atunci când pacientul conduce vehicule sau operează utilaje.

Efectele anticolinergice și sedative ale ORIENS pot fi potențate de inhibitorii de monoaminoxidază. Procarbazona poate spori efectul ORIENS.

ORIENS poate masca simptomele ototoxice asociate cu antibioticele glicozidice și poate masca răspunsul pielii la testele alergice cutanate.

Trebuie evitată administrarea concomitentă de medicamente ce prelungesc intervalul QT

al ECG (cum ar fi antiaritmice de Clasa I și Clasa III).

Difenhidramina inhibă metabolizarea mediată de CYP2D6 și se recomandă prudență în cazul în care ORIENS este combinat cu substraturi ale acestei enzime, în special cu cele cu indice terapeutic mic.

ORIENS intensifică efectul adrenalinei, noradrenalinei și al altor simpatomimetice.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Utilizarea în timpul sarcinii

Există rapoarte contradictorii cu privire la utilizarea în siguranță a dimenhidrinat în timpul sarcinii. Un studiu prospectiv asupra femeilor gravide nu a evidențiat nicio dovadă referitoare la relația dintre tratament cu dimenhidrinat și malformații. Un alt studiu a descris o asocieră între anomaliile cardiovasculare sau hernia inghinală și expunerea la dimenhidrinat în timpul sarcinii.

Un studiu de tip caz-control a inclus 38151 de nou-născuți fără malformații congenitale și 22843 cu malformații congenitale, dintre care un număr total de 2640 de copii au fost expuși la dimenhidrinat. Nu există nicio dovadă că dimenhidrinat ar avea potențial teratogen. Nu există indicii că utilizarea de dimenhidrinat ar conduce la o rată mai mare de avort în timpul primul trimestru de sarcină.

Dimenhidrinat poate stimula contracții uterine premature și crește riscul de travaliu prematur. Studiile la animale cu dimenhidrinat sunt insuficiente cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct 5.3).

ORIENS ar trebui utilizat în timpul sarcinii numai dacă un tratament fără medicamente sau un tratament cu alte medicamente sigure nu a fost eficient. ORIENS nu trebuie utilizat în timpul celui de-al treilea trimestru, deoarece acesta ar putea stimula contracțiile premature ale uterului.

##### Utilizarea în timpul alăptării

Dimenhidrinat se excretă în laptele matern. Nu s-au observat efecte negative ale dimenhidrinat la copiii hrăniți la sân până în prezent. Cum însă efectele nedorite asupra sugarului, cum ar fi creșterea iritabilității, nu pot fi excluse, fie ar trebui întrerupt tratamentul cu ORIENS, fie ar trebui întreruptă alăptarea la sân.

##### Fertilitatea

Nu există date disponibile (vezi pct. 5.3).

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

ORIENS poate cauza somnolență. Consumul de alcool sau utilizarea medicamentelor care conțin alcool poate spori acest efect. Este necesar ca pacientul să manifeste prudență în timp ce conduce vehicule sau folosește utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse ale ORIENS provin din activitatea sa farmacologică de intensitate variabilă și pot avea sau nu legătură cu doza.

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea MedRA pe aparate și sisteme și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite pe baza următoarei convenții: foarte frecvente (>1/10), frecvente ( $\geq$  1/100 până la < 1/10), mai puțin frecvente ( $\geq$  1/1000 până la < 1/100), rare ( $\geq$  1/10000 până la < 1/1000), foarte rare (<1/10000), necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

##### **Efecte asupra sistemului nervos:**

- Somnolență sau sedare, mai pronunțată în perioada de început a tratamentului (frecvent);
- Efecte anticolinergice, cum ar fi uscarea membranelor mucoase (frecvent), constipație (rar), vedere încețoșată (rar), midriază, palpitații, retenție urinară (comun), scăderea secreției de lapte;
- Hipotensiune arterială ortostatică (rar);

- Probleme de echilibru, amețeală și tulburări de memorie sau concentrare, mai frecvente la vârstnici (mai puțin frecvent);
- Lipsă de coordonare, tremor (mai puțin frecvent);
- Confuzie, halucinații (mai puțin frecvent);
- Neliniste, nervozitate (rar) și insomnie (mai puțin frecvent);
- Simptome extrapiramidale la copii (foarte rar).
- Cefalee (frecvent)
- Presiune intraoculară crescută (mai puțin frecvent)
- Vertij (mai puțin frecvent)
- Miastenie (mai puțin frecvent)

#### **Efecte hematologice:**

- Leucopenie, neutropenie (foarte rar)
- Trombocitopenie (foarte rar)
- Anemie hemolitică (foarte rar).

#### **Reacții alergice:**

- Eritem, eczeme, purpura, posibil urticarie extinsă (rar)
- Edem, rar angioedem (rar)
- Șoc anafilactic. (rar)

ORIENS poate cauza o amorțeală temporară a limbii în timpul administrării sublinguale.

#### 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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
Bucuresti 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: adr@anm.ro.

## **4.9 Supradozaj**

Simptomele și semnele supradozajului cu dimenhidrinat pot include somnolența, hiperpirexia și efectele anticolinergice. La doze mai mari, și în special la copii, pot apărea simptome de excitație ale SNC, inclusiv halucinații și convulsii; la doze masive, poate interveni coma sau colapsul cardiovascular.

#### **Abordare terapeutică**

Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Măsurile de inițiere a golirii gastrice rapide (lavaj gastric) și, în cazurile de intoxicație acută, utilizarea de cărbune activat se pot dovedi utile. Convulsiile pot fi controlate cu diazepam sau tiopental de sodiu. Utilizarea intravenoasă a fizostigminei poate fi eficace în antagonizarea simptomelor anticolinergice severe.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Codul ATC: R06AA02

Dimenhidrinat: medicament antihistaminic H<sub>1</sub> cu structură de etanolamină, caracterizat prin:

- un efect sedativ semnificativ la doze uzuale, care este de origine histaminică și adrenolitică centrală;
- utilizarea de efecte anticolinergice periferice pentru prevenirea și tratarea răului de mișcare

- un efect adrenolitic periferic capabil de a restabili starea hemodinamică (risc hipotensiune arterială ortostatică).

Antihistaminicele au ca trăsătură comună, prin antagonism competitiv mai mult sau mai puțin reversibil, posibilitatea de a se opune efectelor histaminei în special la nivel cutanat, în bronhii, intestin și vasele de sânge.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Dimenhidrinat se disociază în difenhidramină și 8 cloroteofilină după administrare. Difenhidramina este un metabolit activ și este bine absorbită din tractul gastro-intestinal cu o biodisponibilitate de la 42 până la 62%. Concentrațiile plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) de difenhidramină sunt atinse la om în 2 până la 3 ore. Durata activității este între 4 și 8 ore. Medicamentul este distribuit extensiv în întreg organismul, inclusiv SNC, cu legarea de proteine variind de 78 - 98,5%. Volumul de distribuție variază de 3,3-6,8 l/kg și aproximativ 14 l/kg la vârstnici (interval de la 7 la 20 l/kg). Volumul ridicat de distribuție observat de obicei la antihistaminicele  $H_1$  se datorează liposolubilității acestor molecule.

Difenhidramina experimentează la primul pasaj hepatic extins N-demetilare catalizată prin CYP2D6; o demetilare minoră prin CYP1A2, 2C9 și 2C19; și grade mai mici de metabolizare în sistemele pulmonare și renale.

Difenhidramina se excretă în urină sub formă de metaboliți și medicament nemodificat. Clearance-ul plasmatic variază de la 600 la 1300 ml/minut și înjumătățirea prin eliminare este de 5 ore la copii (interval: 4 până la 7 ore); 9 ore la adulți (interval: 7 până la 12 ore) și 13,5 ore la vârstnici (interval: 9 până la 18 ore).

Într-un studiu comparativ de biodisponibilitate a dimenhidrinat 50 mg comprimate sublinguale, față de 15 ml sirop (49,5 mg/15 ml), pe 24 de voluntari sănătoși, a fost observat un grad similar de absorbție a difenhidraminei și concentrațiile  $C_{max}$  au fost cu mult peste nivelurile sanguine terapeutice de peste 30 ng/ml la 2,8 ore.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Experiența limitată din studiile efectuate la animale, cu utilizare unică și cu doze repetate, nu a evidențiat niciun risc specific suplimentar pentru oameni, dincolo de cele deja menționate în alte părți ale RCP.

La testele *in vitro* electrofiziologice, cu concentrații care au depășit doza eficientă terapeutică cu un factor de aproximativ 40, difenhidramina a blocat canalul  $K^+$  de rectificare întârziată rapidă și a prelungit durata potențialului de acțiune. Prin urmare, difenhidramina are potențialul de a induce aritmii "torsadă a vârfurilor", dacă există factori suplimentari. Acest lucru este susținut de studiile de caz unice privind difenhidramina.

Dimenhidrinat a fost testat *in vitro* pentru efecte mutagene. Testele nu au arătat nicio dovadă relevantă privind efectele mutagene.

Nu există date din studii de carcinogenitate pe termen lung cu dimenhidrinat. Studiile de carcinogenitate cu difenhidramină nu au furnizat nicio dovadă a unui potențial de inducere a tumorilor la om.

### Toxicitatea în cazul reproducerii

Dimenhidrinat este doar insuficient cercetat referitor la toxicitatea pentru reproducere. Studiile la animale privind toxicitatea dimenhidrinatului asupra embrionilor și fetoșilor au fost negative, dar cantitatea de date a fost insuficientă. Studiile la animale nu s-au efectuat pentru evaluarea riscului de afectare a fertilității.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

## **6.1 Lista excipienților**

Copolimer acid metacrilic – metacrilat de metil (1:1)  
Celuloză microcristalină  
Manitol  
Amidon glicolat de sodiu - tip A  
Aromă de vanilie  
Zaharină  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu  
Levomentol  
Talc

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

O cutie care conține un număr corespunzător de blistere din PA/Al/PVC-Al (Al-Al) conținând 4, 10, 20 comprimate sublinguale.

O cutie cu un flacon alb din PEÎD opac, cu capac cu filet securizat pentru copii și desicant montat în capsulă de polietilenă de joasă densitate de culoare albă, format din 2 g de silicagel (dioxid de siliciu amorf), în flaconul cu 30 de comprimate sublinguale.

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

GALENICA SA  
4, Eleftherias str., 145 64 Kifisia  
Grecia

## **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12467/2019/01-04

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/ A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Februarie 2015  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2019

## **10. DATA REVIZURII TEXTULUI**

Septembrie 2019