

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Arlevert 20 mg/40 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 20 mg cinarizina in 40 mg dimenhidrinata.  
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Okrogle, bikonveksne bele do blede rumene tablete s premerom 8 mm, z vtisnjenim napisom "A" na eni strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje simptomov vrtoglavice različnega izvora.  
Zdravilo Arlevert je indicirano pri odraslih.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

*Odrasli:*

1 tableta trikrat dnevno.

*Starejši bolniki:*

Odmerjanje kot pri odraslih.

*Ledvična okvara:*

Zdravilo Arlevert je treba pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro uporabljati previdno.  
Zdravilo Arlevert se ne sme uporabljati pri bolnikih z očistkom kreatinina  $\leq 25$  ml/min (huda ledvična okvara).

*Jetrna okvara:*

Študije pri bolnikih z jetrno okvaro niso na voljo. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro se zdravilo Arlevert ne sme uporabljati.

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Arlevert pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Zdravljenje na splošno ne sme trajati dlje kot 4 tedne. Zdravnik se mora odločiti, ali je potrebno daljše zdravljenje.

##### Način uporabe

Arlevert tablete se ne sme žvečiti, vzame se jih z nekaj tekočine, po obroku.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilne učinkovine, difenhidramin ali druge antihistaminike s podobno strukturo, ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Difenhidramin se v celoti izloča skozi ledvice, zato so bili bolniki s hudo ledvično okvaro izključeni iz programa kliničnega razvoja. Zdravilo Arlevert se ne sme uporabljati pri bolnikih z očistkom kreatinina  $\leq 25$  ml/min (huda ledvična okvara).

Obe zdravilni komponenti zdravila Arlevert večinoma presnavljajo jetrni encimi citokroma P450, zato se pri bolnikih s hudo jetrno okvaro koncentracije nespremenjenih komponent zdravila v plazmi in njuna razpolovna časa povečata. To se je pokazalo za difenhidramin pri bolnikih s cirozo. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro se torej zdravilo Arlevert ne sme uporabljati.

Zdravila Arlevert ne smejo uporabljati bolniki z glavkomom z zaprtim zakotjem, konvulzijami, sumom na zvišan intrakranialni tlak, bolniki, ki zlorabljajo alkohol ali bolniki z retenco urina zaradi uretropolitčnih motenj.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Arlevert ne zniža bistveno krvnega tlaka, vendar ga je treba kljub temu pri hipotenzivnih bolnikih uporabljati previdno.

Zdravilo Arlevert je treba jemati po obroku, da se zmanjša draženje želodca.

Zdravilo Arlevert je treba uporabljati previdno pri bolnikih z boleznimi, ki jih lahko antiholinergično zdravljenje poslabša, npr. zvišan intraokularni tlak, obstrukcija pilorusa in dvanajstnika, hipertrofija prostate, hipertenzija, hipertiroza ali huda koronarna srčna bolezen.

Pri dajanju zdravila Arlevert bolnikom s Parkinsonovo boleznijo je treba biti previden.

#### Natrij

Arlevert vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Zaviralci monoaminooksidaze lahko okrepijo antiholinergične in sedativne učinke zdravila Arlevert. Prokarbazin lahko okrepi učinek zdravila Arlevert.

Kot drugi antihistaminiki lahko zdravilo Arlevert okrepi sedativne učinke zaviralcev osrednjega živčevja, vključno z alkoholom, barbiturati, opioidni analgetiki in pomirjevali. Bolnikom je treba svetovati, naj se izogibajo alkoholnim pijačam. Zdravilo Arlevert lahko tudi okrepi učinke antihipertenzivov, efedrina in antiholinergikov, kot so atropin in triciklični antidepresivi.

Zdravilo Arlevert lahko prikrije ototoksične simptome, povezane z aminoglikozidnimi antibiotiki, in prikrije odziv kože na alergijske teste.

Sočasni uporabi zdravil, ki podaljšujejo interval QT pri elektrokardiogramu (kot so antiaritmiki razreda Ia in III), se je treba izogibati.

Informacije o morebitnih farmakokinetičnih interakcijah cinarizina in difenhidramina z drugimi zdravili so omejene. Difenhidramin zavira presnovo, vezano na CYP2D6, zato se svetuje previdnost pri sočasni uporabi zdravila Arlevert s substrati tega encima, zlasti tistimi z ozkim terapevtskim intervalom.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Varnost zdravila Arlevert med nosečnostjo pri človeku ni bila ugotovljena. Študije na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva na nosečnost, razvoj zarodka/plodu ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Tveganje za teratogene učinke posameznih zdravilnih učinkovin, dimenhidrinata/difenhidramina in cinarizina je majhno. V študijah na živalih niso opazili teratogenih učinkov.

Podatkov o uporabi zdravila Arlevert pri nosečnicah ni. Ni izvedenih dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Na podlagi izkušenj pri ljudeh se sumi, da dimenhidrinat ima lahko oksitocinski učinek in lahko skrajša porod.

Zdravila Arlevert ni priporočljivo jemati med nosečnostjo.

### Dojenje

Dimenhidrinat in cinarizin se izločata v materino mleko pri človeku. Zdravilo Arlevert se med dojenjem ne sme uporabljati.

### Plodnost

Ni znano.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Arlevert ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Arlevert lahko povzroči zaspanost, zlasti na začetku zdravljenja. Bolniki, pri katerih se pojavi ta učinek, ne smejo voziti ali upravljati strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki so somnolenca (vključno z zaspanostjo, utrujenostjo, izčrpanostjo in zbežanostjo), ki se pojavi pri približno 8 % bolnikov, in suha usta, ki se pojavijo pri približno 5 % bolnikov v kliničnih preskušanjih. Te reakcije so ponavadi blage in izginejo v nekaj dneh, tudi če bolnik nadaljuje zdravljenje. Pogostnost neželenih učinkov, povezanih z zdravilom Arlevert v kliničnih preskušanjih in spontanah poročilih, je navedena v naslednji tabeli.

Tabelarni pregled neželenih učinkov:

<b>Pogostnost neželenega učinka</b>	<b>Pogosti ≥ 1/100 do &lt; 1/10</b>	<b>Občasni ≥ 1/1.000 do &lt; 1/100</b>	<b>Redki ≥ 1/10.000 do &lt; 1/1.000</b>	<b>Zelo redki &lt; 1/10.000</b>
<b>Organski sistem:</b>				
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				levkopenija, trombocitopenija, aplastična anemija
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije (npr. kožne reakcije)	

Bolezni živčevja	somnolenca, glavobol	parestezija, amnezija, tinitus, tremor, živčnost, konvulzije		
Očesne bolezni			motnje vida	
Bolezni prebavil	suha usta, bolečine v trebuhu	dispepsija, navzeja, driska		
Bolezni kože in podkožja		potenje, izpuščaj	občutljivost za svetlobo	
Bolezni sečil			zastajanje seča	

Poleg tega so z dimenhidrinatom in cinarizinom povezani naslednji neželeni učinki (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

*Dimenhidrinat*: paradokсна razdražljivost (zlasti pri otrocih), poslabšanje obstoječega glavkoma z zaprtim zakotjem, reverzibilna agranulocitoza.

*Cinarizin*: zaprtje, povečanje telesne teže, stiskanje v prsnem košu, holestatična zlatenica, ekstrapiramidni simptomi, kožne reakcije, podobne lupusu, ploščati lišaj.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
 Sektor za farmakovigilanco  
 Nacionalni center za farmakovigilanco  
 Slovenčeva ulica 22  
 SI-1000 Ljubljana  
 Tel.: +386 (0)8 2000 500  
 Faks: +386 (0)8 2000 510  
 e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
 spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Med simptomi prevelikega odmerjanja zdravila Arlevert so zaspanost, omotica in ataksija z antiholinergičnimi učinki, kot so suha usta, rdečica na obrazu, razširjene zenice, tahikardija, pireksija, glavobol in retenca urina. Lahko se pojavijo konvulzije, halucinacije, razburjenje, respiratorna depresija, hipertenzija, tremor in koma, zlasti pri zaužitju velikega števila tablet.

Obnavanje prevelikega odmerjanja: za zdravljenje respiratorne insuficience ali cirkulatorne odpovedi je treba uporabiti splošne podpirne ukrepe. Priporočeno je izpiranje želodca z izotonično raztopino natrijevega klorida. Telesno temperaturo je treba pozorno spremljati, ker se lahko pojavi pireksija kot posledica intoksikacije z antihistaminikom, zlasti pri otrocih.

Krčem podobni simptomi se lahko nadzorujejo s previdnim odmerjanjem kratko delujočega barbiturata. Pri hudih centralnih antiholinergičnih učinkih je treba počasi intravensko (ali po potrebi intramuskularno) dati fizostigmin (po fizostigminskem testu): 0,03 mg/kg telesne mase (odrasli največ 2 mg, otroci največ 0,5 mg).

Dimenhidrinat se lahko dializira, vendar zdravljenje prevelikega odmerjanja na ta način ni zadostno. Zadostna stopnja eliminacije se lahko doseže s hemoperfuzijo z aktivnim ogljem. Podatkov o možnosti dializiranja cinarizina ni.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila proti vrtoglavici; oznaka ATC: N07CA52.

Dimenhidrinat, kloroteofilinska sol difenhidramina, deluje kot antihistaminik z antiholinergičnimi (antimuskarinskimi) lastnostmi, pri čemer ima parasimpatolitične učinke in učinke na depresijo osrednjega živčevja. Snov ima antiemetične in antivertiginozne učinke zaradi vpliva na cono sprožanja kemoreceptorjev v območju 4. ventrikla. Dimenhidrinat torej deluje predvsem na centralni vestibularni sistem.

Cinarizin je antagonist kalcijevih kanalčkov, zato z zaviranjem vstopa kalcija v vestibularne senzorične celice deluje predvsem kot vestibularni sedativ. Cinarizin torej deluje predvsem na periferni vestibularni sistem.

Obe zdravilni učinkovini, cinarizin in dimenhidrinat, sta učinkoviti pri zdravljenju vrtoglavice. Kombinirano zdravilo je pri populacijah, ki so jih raziskovali, učinkovitejše od posameznih komponent.

Učinkovitosti zdravila pri potovalni bolezni niso ocenili.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### **Absorpcija in porazdelitev:**

Dimenhidrinat po peroralni uporabi hitro sprosti svojo difenhidraminsko komponento. Difenhidramin in cinarizin se iz prebavil hitro absorbirata. Pri človeku so največje plazemske koncentracije ( $C_{max}$ ) cinarizina in difenhidramina dosežene v 2-4 urah. Razpolovni čas izločanja iz plazme je pri obeh učinkovinah 4-5 ur, kadar sta uporabljeni bodisi samostojno ali v kombiniranem zdravilu.

#### **Biotransformacija:**

Cinarizin in difenhidramin se večinoma presnavljata v jetrih. Pri presnovi cinarizina prihaja do reakcij hidrosilacije obroča, ki jih delno katalizirajo CYP2D6 in N-desalkilacije z nizko specifičnostjo za encime CYP. Glavna pot presnove difenhidramina je zaporedna N-demetilacija terciarnega amina. Študije človekovih jetrnih mikrosomov *in vitro* kažejo na udeležbo različnih encimov CYP, vključno z CYP2D6.

#### **Izločanje:**

Cinarizin se večinoma izloča z blatom (40-60 %), manj pa tudi z urinom, večinoma v obliki presnovkov, konjugiranih z glukuronsko kislino. Difenhidramin se večinoma izloča z urinom, predvsem v obliki presnovkov, pri čemer je prevladujoči presnovek (40-60 %) deaminirana spojina, difenilmetoksiocetna kislina.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti kombinacije cinarizina in dimenhidrinata pri ponavljajočih odmerkih, plodnosti s cinarizinom ali dimenhidrinatom, razvoja zarodka/ploda z dimenhidrinatom in teratogenosti s cinarizinom ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri študiji na podganah je cinarizin zmanjšal velikost legla, povečal število resorbiranih fetusov in zmanjšal težo mladičev ob porodu.

Genotoksičnega in kancerogenega potenciala kombinacije cinarizina in dimenhidrinata niso ocenili v celoti.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

## **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Mikrokristalna celuloza,  
koruzni škrob,  
smukec,  
hipromeloza,  
brezvodni koloidni silicijev dioksid,  
magnezijev stearat,  
premreženi natrijev karmelozat.

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla z 20, 50 ali 100 tabletami.

Tablete so pakirane v pretisne omote iz PVC/PVDC/aluminija, ki vsebujejo 20 ali 25 tablet.  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG  
Liebigstrasse 1-2  
65439 Flörsheim am Main  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/07/00211/001-003

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 11.12.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 5.2.2018

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

9. 10. 2021