

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Arlevert 20 mg/40 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 20 mg cinnarizin och 40 mg dimenhydrinat.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Runda, bikonvexa vita till blekt gula tabletter präglade med "A" på ena sidan, med en diameter på 8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vertigosymtom av olika orsaker.
Arlevert är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna:

1 tablett tre gånger dagligen.

Äldre:

Samma dosering som för vuxna.

Nedsatt njurfunktion:

Arlevert skall användas med försiktighet hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion.
Arlevert skall inte användas av patienter med kreatininclearance på ≤ 25 ml/min (allvarligt nedsatt njurfunktion).

Nedsatt leverfunktion:

Det finns inga tillgängliga studier på patienter med nedsatt leverfunktion. Arlevert skall inte användas av patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population:

Säkerhet och effekt för Arlevert för barn i åldern under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Generellt bör behandlingens längd inte överstiga fyra veckor. Läkaren skall besluta om längre behandling behövs.

Administreringssätt

Arlevert tabletter ska tas utan att tuggas tillsammans med lite vätska efter måltid.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna, difenhydramin eller andra antihistaminer med liknande struktur eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Difenhydramin utsöndras fullständigt via njurarna och patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion exkluderades från det kliniska utvecklingsprogrammet. Arlevert skall inte användas av patienter med kreatininclearance på ≤ 25 ml/min (allvarligt nedsatt njurfunktion).

Eftersom båda de aktiva komponenterna i Arlevert i stor utsträckning metaboliseras av cytokrom P450-enzymen i levern, kommer plasmakoncentrationerna av de oförändrade läkemedlen och deras halveringstider att öka hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Detta har visats när det gäller difenhydramin hos patienter med cirros. Arlevert skall därför inte användas av patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion.

Arlevert skall inte användas till patienter med trångvinkelglaukom, krampanfall, misstanke om förhöjt intrakraniellt tryck, alkoholmissbruk eller urinretention på grund av sjukdomar i uretra eller prostata.

4.4 Varningar och försiktighet

Arlevert ger ingen signifikant sänkning av blodtrycket, men det bör användas med försiktighet till patienter med hypotoni.

Arlevert skall tas efter måltid för att minimera eventuell magirritation.

Arlevert skall användas med försiktighet till patienter med tillstånd som kan förvärras av antikolinerg behandling, t.ex. förhöjt intraokulärt tryck, pyloroduodenal obstruktion, prostatahypertrofi, hypertoni, hypertyreoidism eller allvarlig koronar hjärtsjukdom.

Försiktighet skall iakttas vid administrering av Arlevert till patienter med Parkinsons sjukdom.

Natrium

Arlevert innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Arleverts antikolinerga och sedativa effekter kan potentieras av monoaminoxidashämmare. Prokarbazin kan förstärka effekten av Arlevert.

Liksom andra antihistaminer kan Arlevert potentiera de sedativa effekterna av CNS-depressiva substanser såsom alkohol, barbiturater, narkotiska analgetika och lugnande medel. Patienterna skall rådas att undvika alkoholhaltiga drycker. Arlevert kan även förstärka effekterna av antihypertensiva läkemedel, efedrin och antikolinergika såsom atropin och tricykliska antidepressiva medel.

Arlevert kan maskera ototoxiska symtom orsakade av aminoglykosidantibiotika och maskera hudreaktionen på hudallergitest.

Samtidig administrering av läkemedel som förlänger QT-intervallet i EKG (såsom antiarytmiska medel av klass Ia och klass III) skall undvikas.

Informationen om potentiella farmakokinetiska interaktioner med cinnarizin och difenhydramin och andra läkemedel är begränsad. Difenhydramin hämmar CYP2D6-medierad metabolism och försiktighet rekommenderas om Arlevert kombineras med substrat till detta enzym, särskilt sådana som har smalt terapeutiskt intervall.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Arleverts säkerhet vid graviditet hos människa har inte fastställts. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryonal/fosterutveckling och utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3). Den teratogena risken med de enskilda aktiva substanserna dimenhydrinat/difenhydramin och cinnarizin är låg. Inga teratogena effekter observerades i djurstudier.

Det finns inga data från användningen av Arlevert i gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Baserat på erfarenhet från människa antas det att dimenhydrinat kan ha en oxytocisk effekt och kan förkorta förlossningen.

Arlevert rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Dimenhydrinat och cinnarizin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Arlevert ska inte användas under amning.

Fertilitet

Ej känt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Arlevert kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Arlevert kan ge dåsigheit, särskilt i början av behandlingen. Patienter som påverkas på detta sätt skall inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De oftast förekommande läkemedelsbiverkningarna är somnolens (inklusive dåsigheit, trötthet, utmattning, omtöckning), vilket förekommer hos ca 8 % av patienterna, samt muntorrhet som förekommer hos ca 5 % av patienterna i kliniska prövningar. Dessa reaktioner är vanligen lindriga och försvinner inom några dagar, även om behandlingen fortsätter. Frekvensen av läkemedelsbiverkningar i samband med Arlevert i kliniska prövningar och i spontana rapporter finns angivna i följande tabell.

Tabell över biverkningar:

Biverknings-frekvens	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1 000	Mycket sällsynta <1/10 000
Organsystem				
Blodet och lymfsystemet				Leukopeni Trombopeni Aplastisk anemi
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner (t.ex. hudreaktioner)	
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens Huvudvärk	Parestesi Amnesi Tinnitus Tremor Nervositet Kramper		

Ögon			Synstörningar	
Magtarmkanalen	Muntorrhet Buksmärt	Dyspepsi Illamående Diarré		
Hud och subkutan vävnad		Svettning Utslag	Ljuskänslighet	
Njurar och urinvägar			Startsvårigheter vid urinering	

Dessutom är följande biverkningar förknippade med dimenhydrinat och cinnarizin (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data):

Dimenhydrinat: paradoxal lättretlighet (särskilt hos barn), försämring av existerande trångvinkelglaukom, reversibel agranulocytos.

Cinnarizin: förstoppning, viktökning, tryckkänsla över bröstet, kolestatisk icterus, extrapyramidala symtom, lupusliknande hudreaktioner, lichen planus.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering av Arlevert omfattar dåsigheit, yrsel och ataxi med antikolinerga effekter såsom muntorrhet, ansiktsrodnad, dilaterade pupiller, takykardi, pyrexia, huvudvärk och urinretention. Kramper, hallucinationer, upphetsning, andningsdepression, hypertoni, tremor och koma kan förekomma, särskilt vid kraftig överdosering.

Behandling av överdosering: Allmänna stödjande åtgärder bör vidtas för att behandla andningsinsufficiens eller cirkulationssvikt. Ventrikelsköljning med isoton natriumkloridlösning rekommenderas. Kroppstemperaturen bör noga övervakas, eftersom pyrexia kan förekomma till följd av antihistaminförgiftning, särskilt hos barn.

Kramplika symtom kan kontrolleras genom försiktig användning av ett kortverkande barbiturat. Vid påtagliga centrala antikolinerga effekter skall fysostigmin (efter fysostigmintest) långsamt administreras intravenöst (eller vid behov intramuskulärt): 0,03 mg/kg kroppsvikt (vuxna max. 2 mg, barn max. 0,5 mg).

Dimenhydrinat är dialyserbart, men behandling av överdosering med denna åtgärd anses vara otillräckligt. Tillräcklig eliminering kan uppnås med hjälp av hemoperfusion med aktivt kol. Det finns inga data beträffande dialyserbarheten hos cinnarizin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel mot yrsel, ATC-kod: N07CA52.

Dimenhydrinat, kloroteofyllinsaltet av difenhydramin, verkar som antihistamin med antikolinerga (antimuskarina) egenskaper och har parasympatolytiska och centraldepressiva effekter. Substansen har

antiemetiska och antivertiginösa effekter genom att påverka kemoreceptorerna i området vid den 4:e ventrikeln. Dimenhydrinat verkar alltså främst på det centrala vestibulära systemet.

På grund av sina kalciumantagonistegenskaper verkar cinnarizin huvudsakligen som ett vestibulärt sedativum genom hämning av kalciuminflödet till de vestibulära sensoriska cellerna. Cinnarizin verkar alltså huvudsakligen på det perifera vestibulära systemet.

Det är känt att både cinnarizin och dimenhydrinat är effektiva vid behandling av vertigo. Kombinationsprodukten är effektivare än de enskilda substanserna i den undersökta populationen.

Produkten har inte utvärderats vid åksjuka.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution:

Dimenhydrinat frisätter snabbt sin difenhydramindel efter oral administrering. Difenhydramin och cinnarizin absorberas snabbt från mag-tarmkanalen. Maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) av cinnarizin och difenhydramin uppnås inom 2-4 timmar hos människa. Elimineringshalveringstiderna i plasma för båda substanserna ligger mellan 4-5 timmar, när de ges antingen ensamma eller som kombinationsprodukten.

Metabolism:

Cinnarizin och difenhydramin metaboliseras i stor utsträckning i levern. Metabolismen av cinnarizin involverar ringhydroxyleringsreaktioner, som delvis katalyseras av CYP2D6- och N-dealkyleringsreaktioner med låg specificitet för CYP-enzym. Den huvudsakliga metabolismvägen för difenhydramin är sekventiell N-demetylering av den tertiära aminen. Studier på humana levermikrosomer *in vitro* indikerar medverkan av olika CYP-enzym, inklusive CYP2D6.

Eliminering:

Cinnarizin elimineras huvudsakligen via feces (40–60 %) och i mindre utsträckning även via urin, främst i form av metaboliter som är konjugerade med glukuronsyra. Den huvudsakliga elimineringsvägen för difenhydramin är via urinen, främst i form av metaboliter, där den deaminerade substansen, difenylmetoksiättiksyra, är den dominerande metaboliten (40–60 %).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data från gängse studier avseende toxicitet vid upprepade doser med kombinationen cinnarizin och dimenhydrinat, fertilitet vid cinnarizin eller dimenhydrinat, embryofetal utveckling vid dimenhydrinat samt teratogenicitet vid cinnarizin visade inte några särskilda risker för människa. I en studie på råttor minskade cinnarizin kullstorleken, ökade antalet resorberade foster och minskade ungarnas födelsevikt.

Den gentoxiska och karcinogena potentialen hos kombinationen cinnarizin/dimenhydrinat har inte till fullo utvärderats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Majsstärkelse
Talk
Hypromellos
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat
Kroskarmellosnatrium

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong innehållande 20, 24, 48, 50 eller 100 tabletter.

Tabletterna är förpackade i PVC/PVDC/aluminiumblister innehållande 20, 24 eller 25 tabletter, beroende på vad som är lämpligt.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24919

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2007-11-23
Datum för den senaste förnyelsen: 2017-03-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-08-27