

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arlevert 20 mg/40 mg -tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin tabletti sisältää 20 mg sinnaritsiinia ja 40 mg dimenhydrinaattia.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Pyöreä, molemmilta puolilta kupera, valkoinen tai vaalean keltainen tabletti, jonka toisella puolella on kohokirjaimin merkintä 'A'. Tabletin halkaisija on 8 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Eri syistä johtuvien huimausoireiden hoito.  
Arlevert-valmiste on tarkoitettu aikuisille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Aikuiset:* 1 tabletti kolme kertaa vuorokaudessa.

*Iäkkäät potilaat:* sama annostus kuin aikuisilla.

#### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Arlevert-valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta. Arlevert-valmistetta ei tule käyttää potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $\leq 25$  ml/min (vaikea munuaisten vajaatoiminta).

#### *Maksan vajaatoiminta:*

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Arlevert-valmistetta ei tule käyttää potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

#### *Pediatriset potilaat*

Arlevert-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Hoidon ei yleensä pitäisi kestää yli neljää viikkoa. Lääkäri päättää, tarvitaanko pitempää hoitoa.

#### Antotapa

Arlevert-tabletit niellään pureskelematta nesteen kera aterian jälkeen.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, difenhydramiinille tai muille rakenteeltaan samankaltaisille antihistamiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Difenhydramiini erittyy täysin munuaisten kautta. Kliinisestä kehitysohjelmasta suljettiin pois potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Arlevert-valmistetta ei tule käyttää potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $\leq 25$  ml/min (vaikea munuaisten vajaatoiminta).

Koska Arlevert-valmisteen molemmat vaikuttavat aineet metaboloituvat laajasti maksan sytokromi P450 -entsyymien vaikutuksesta, muuttumattomien lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa sekä puoliintumisajat suurenevat potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Tämä on osoitettu käytettäessä difenhydramiinia kirroosipotilailla. Tästä syystä Arlevert-valmistetta ei tule käyttää potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Arlevert-valmistetta ei tule käyttää potilailla, joilla on ahdaskulmaglaukooma, joilla epäillään kohonnutta aivopainetta, jotka väärinkäyttävät alkoholia tai joilla on virtsaputken ja eturauhasen häiriöistä johtuva virtsaumpi.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Arlevert ei laske verenpainetta merkittävästi, mutta sitä tulee kuitenkin käyttää varoen hypotensiopotilailla.

Arlevert on otettava aterioiden jälkeen, jotta se ärsyttää mahalaukkuja mahdollisimman vähän.

Arlevert-valmistetta tulee käyttää varoen, jos potilaalla on tiloja, joita antikolinerginen hoito saattaa huonontaa. Tällaisia tiloja ovat muun muassa kohonnut silmänpaine, mahanportin ja pohjukais-suolen tukkeuma, eturauhasen liikakasvu, hypertensio, kilpirauhasen liikatoiminta tai vaikea sepelvaltimotauti.

Varovaisuutta on noudatettava, kun Arlevert-valmistetta annetaan potilaille, joilla on Parkinsonin tauti.

#### Natrium

Arlevert sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Monoamiinioksidaasin estäjät saattavat voimistaa Arlevert-valmisteen antikolinergisia ja sedatiivisia vaikutuksia. Prokarbatsiini saattaa voimistaa Arlevert-valmisteen vaikutusta.

Kuten muutkin antihistamiinit, Arlevert saattaa voimistaa keskushermostoa lamaavien aineiden, kuten alkoholin, barbituraattien, narkoottisten kipulääkkeiden ja rauhoittavien lääkkeiden, sedatiivisia vaikutuksia. Potilaita tulee kehottaa välttämään alkoholijuomia. Arlevert saattaa myös voimistaa verenpainelääkkeiden, efedriinin ja antikolinergien, kuten atropiinin ja trisyklisten masennuslääkkeiden, vaikutuksia.

Arlevert saattaa peittää aminoglykosidiantibiootteihin liittyviä ototoksisia oireita ja peittää ihon vasteen ihoallergiatesteille.

EKG:n QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden (kuten luokan Ia ja luokan III rytmihäiriölääkkeiden) samanaikaista antoa tulee välttää.

Saatavilla on rajallisesti tietoja sinneritsiinien ja difenhydramiinin ja muiden lääkevalmisteiden mahdollisista farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista. Difenhydramiini estää CYP2D6-välitteistä

metabolialla. Varovaisuutta on noudatettava, jos Arlevert-valmisteen kanssa annetaan samanaikaisesti tämän entsyymien substraatteja ja etenkin niitä substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen leveys.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Arlevert-valmisteen turvallisuutta ei ole varmistettu ihmisen raskauden aikana. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita raskauteen, alkion ja sikiön kehitykseen ja synnytyksen jälkeiseen kehitykseen kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Ainoina vaikuttavina aineina dimenhydrinaatin tai difenhydramiinin ja sinnaritsiinin teratogeeninen riski on pieni. Eläinkokeissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia.

Ei ole olemassa tietoja Arlevert-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kappale 5.3).

Ihmisissä havaittuihin vaikutuksiin perustuen epäillään, että dimenhydrinaatilla voi olla oksitosiinin kaltainen vaikutus, ja se voi lyhentää synnytystä.

Arlevert-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

##### Imetys

Dimenhydrinaatti ja sinnaritsiini erittyvät ihmisen rintamaitoon. Arlevert-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

##### Hedelmällisyys

Ei tietoa.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Arlevert-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Arlevert saattaa aiheuttaa uneliaisuutta etenkin hoidon alussa. Jos tällaisia vaikutuksia esiintyy, potilas ei saa ajaa tai käyttää koneita.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset ovat uneliaisuus (mukaan lukien raukeus, väsymys, uupumus, häkeltyneisyys), jota esiintyy noin 8 prosentilla potilaista, sekä suun kuivuus noin 5 prosentilla potilaista kliinisissä tutkimuksissa. Nämä reaktiot ovat yleensä lieviä ja häviävät muutamassa päivässä, vaikka hoitoa jatkettaisiin. Seuraavassa taulukossa on Arlevert-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa havaittujen ja myöhemmissä spontaaneissa raporteissa kuvattujen haittavaikutusten yleisyys:

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutuksen yleisyys	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000
<b>Elinjärjestelmä:</b>				
Veri ja imukudos				Leukopenia Trombopenia Aplastinen anemia
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireaktiot (esim. ihoreaktiot)	
Hermosto	Uneliaisuus Päänsärky	Parestesia Muistinmenetykset		

		Tinnitus Vapina Hermostuneisuus Kouristukset		
Silmät			Näköhäiriöt	
Ruoansulatus- elimistö	Suun kuivuus Vatsakipu	Dyspepsia Pahoinvointi Ripuli		
Iho ja ihonalainen kudos		Hikoilu Ihottuma	Valoherkkyys	
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsamis- vaikkeudet	

Lisäksi dimenhydrinaattiin ja sinnaritsiiniin liittyy seuraavia haittavaikutuksia (esiintymistiheys tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

*Dimenhydrinaatti*: paradoksaalinen kiihtyneisyys (etenkin lapsilla), olemassa olevan ahdaskulmaglaukooman paheneminen, palautumaton agranulosytoosi.

*Sinnaritsiini*: ummetus, painonnousu, puristava tunne rintakehällä, kolestaattinen keltaisuus, ekstrapyramidaalioireet, lupuksen kaltaiset ihoreaktiot, punajäkälä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Arlevert-yliannostuksen oireita ovat uneliaisuus, heitehuimaus ja ataksia, joihin liittyy antikolinergisia vaikutuksia, kuten suun kuivuus, kasvojen punoitus, laajentuneet pupillit, takykardia, pyreksia, päänsärky ja virtsaumpi. Kouristuksia, hallusinaatioita, kiihtyneisyyttä, hengityslamaa, hypertensiota, vapinaa ja koomaa voi esiintyä etenkin massiivisissa yliannostuksissa.

Yliannostuksen hoito: Hengitysvajausta tai verenkiertohäiriöitä on hoidettava yleisillä tukitoimilla. Mahahuuhtelua isotonisella natriumkloridiliuoksella suositellaan. Ruumiinlämpöä on valvottava tarkasti, koska antihistamiinimyrkytys voi aiheuttaa pyreksiaa etenkin lapsilla.

Kouristuksen kaltaisia oireita voidaan hoitaa käyttämällä varoen lyhytvaikutteista barbituraattia. Jos sentraaliset antikolinergiset vaikutukset ovat merkittäviä, potilaalle tulee antaa hitaasti fysostigmiinia (fysostigmiinitestin jälkeen) laskimoon (tai tarvittaessa lihakseen): 0,03 mg/painokilo (aikuisilla enintään 2 mg, lapsilla enintään 0,5 mg).

Dimenhydrinaatti voidaan dialysoida, mutta yliannostuksen hoito tällä menetelmällä on epätydyttävää. Riittävä eliminaatio saadaan aikaan hemoperfuusiolla käyttämällä aktiivihiltä. Sinnaritsiinin dialysoitavuudesta ei ole saatavilla tietoja.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: huimauslääkkeet, ATC-koodi: N07CA52.

Dimenhydrinaatti, difenhydramiinin kloroteofylliinisuolo, toimii antihistamiinina, jolla on antikolinergisia (antimuskariniisia) ominaisuuksia ja siten parasymptomolyyttisiä ja keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Aineella on oksentelua ja huimausta ehkäiseviä vaikutuksia, koska se vaikuttaa neljännen aivokammion alueella olevaan kemoreseptorivyöhykkeeseen. Dimenhydrinaatti vaikuttaa siten pääasiassa sentraaliseen vestibulaariseen järjestelmään.

Kalsiumantagonististen ominaisuuksien vuoksi sinnaritsiini toimii pääasiassa vestibulaarisena sedatiivina, koska se estää kalsiumin virtauksen vestibulaarisiin aistisoluihin. Sinnaritsiini vaikuttaa siten pääasiassa perifeeriseen vestibulaariseen järjestelmään.

Sekä sinnaritsiini että dimenhydrinaatti tiedetään tehokkaiksi huimauksen hoidossa. Yhdistelmävalmiste on tehokkaampi kuin yksittäiset yhdisteet tutkituissa populaatioissa.

Valmistetta ei ole arvioitu matkapahoinvoinnin hoidossa.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### *Imeytyminen ja jakautuminen:*

Dimenhydrinaatti vapauttaa difenhydramiinin nopeasti oraalisen annon jälkeen. Difenhydramiini ja sinnaritsiini imeytyvät nopeasti maha-suolikanavasta. Sinnaritsiinin ja difenhydramiinin enimmäispitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan ihmisillä 2–4 tunnin kuluessa. Molempien aineiden eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 4–5 tuntia, kun ne annetaan joko yksinään tai yhdistelmävalmisteena.

### *Biotransformaatio:*

Sinnaritsiini ja difenhydramiini metaboloituvat laajasti maksassa. Sinnaritsiinin metaboliaan liittyy rengashydroksylaatioreaktioita, joita katalysoivat osittain CYP2D6- ja N-dealkylaatioreaktiot, joilla on alhainen CYP-entsyymin spesifisyys. Difenhydramiinin päämetaboliareitti on tertiäärin amiinin sekventiaalinen N-demetylaatio. Eri CYP-entsyymien ja myös CYP2D6-entsyymin osallistuminen on osoitettu ihmisen maksan mikrosomien in vitro -tutkimuksissa.

### *Eliminaatio:*

Sinnaritsiini eliminoituu pääasiassa ulosteeseen (40–60 %) ja vähemmässä määrin myös virtsaan, pääasiassa glukuronihapon konjugoituneina aineenvaihduntatuotteina. Difenhydramiinin pääasiallinen eliminaatioreitti on erittyminen virtsaan, pääasiassa aineenvaihduntatuotteina. Pääaineenvaihduntatuote on deaminoitunut yhdiste difenyyliemetoksietikkahappo (40–60 %).

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sinnaritsiinin ja dimenhydrinaatin yhdistelmän toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, sinnaritsiinin tai dimenhydrinaatin vaikutusta hedelmällisyyteen, dimenhydrinaatin vaikutusta alkion ja sikiön kehitykseen sekä sinnaritsiinin teratogeenisyyttä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa sinnaritsiini pienensi poikueen kokoa, suurensi resorboituneiden sikiöiden määrää ja pienensi poikasten syntymäpainoa.

Sinnaritsiini-dimenhydrinaattiyhdistelmän genotoksista ja karsinogeenista potentiaalia ei ole täysin arvioitu.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa  
maissitärkkelys

talkki  
hypromelloosi  
kolloidaalinen vedetön piidioksidi  
magnesiumstearaatti  
kroskarmelloosinatrium.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Laatikko, jossa on 20, 50 tai 100 tablettia.

Tabletit on pakattu PVC-PVDC-alumiiniläpipakkausiin, joissa on 20 tai 25 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

30306

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.10.2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.05.2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

06.07.2023

## 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. LÄKEMEDELSFORM

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  $\leq 25$  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 exkluderas från det kliniska utvecklingsprogrammet. Arlevert skall inte användas av patienter med kreatininclearance på  $\leq 25$  ml/min (allvarligt nedsatt njurfunktion).

Eftersom båda de aktiva komponenterna i Arlevert i stor utsträckning metaboliseras av cytokrom P450-enzymerna 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 potentiellas av monoaminoxidashämmare. Prokarbazin kan förstärka effekten av Arlevert.

Liksom andra antihistaminer kan Arlevert potentiella 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 bröstmjölk 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 dåsighet, 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 dåsighet, 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:

<b>Biverkningsfrekvens</b>	<b>Vanliga</b> ≥1/100, <1/10	<b>Mindre vanliga</b> ≥1/1 000, <1/100	<b>Sällsynta</b> ≥1/10 000, <1/1 000	<b>Mycket sällsynta</b> <1/10 000
<b>Organsystem</b>				
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 Buksmärta	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

#### Finland

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

#### Sverige

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## 4.9 Överdoser

Symtom på överdosering av Arlevert omfattar dåsighet, 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, klorotefyllinsaltet av difenhydramin, verkar som antihistamin med antikolinerga (antimuskarina) egenskaper och har parasympatolytiska och centraldepressiva effekter. Substansen har antiemetiska och antivertiginösa effekter genom att påverka kemoreceptorernas triggerzon 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, difenylmetoxiättiksyra, 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, 50 eller 100 tabletter.

Tabletterna är förpackade i PVC/PVDC/aluminiumblister innehållande 20 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**

30306

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19.10.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 17.05.2017

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

06.07.2023