

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Arlevert[®], 20 mg/40 mg, tablete
INN: cinarizin/dimenhidrinat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LEKA

Jedna tableta sadrži 20 mg cinarizina i 40 mg dimenhidrinata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle, bikonveksne tablete bele do bleožute boje sa utisnutom oznakom "A" na jednoj strani tablete, prečnika 8mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija simptoma vertiga različitog porekla (videti odeljak 5.1).
Lek Arlevert je indikovano za primenu kod odraslih osoba.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli:

1 tableta tri puta dnevno.

Stariji pacijenti:

Doziranje kao kod odraslih.

Oštećenje funkcije bubrega:

Lek Arlevert treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Lek Arlevert se ne sme primenjivati kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina ≤ 25 ml/min (teško oštećenje funkcije bubrega) (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre:

Nisu sprovedena klinička ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Lek Arlevert ne sme se primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija:

Bezbednost i efikasnost leka Arlevert kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđeni. Nema dostupnih podataka.

Uopšteno, trajanje terapije ne treba da bude duže od 4 nedelje. Lekar će odlučiti da li je neophodno produžiti terapiju.

Način primene

Lek Arlevert je namenjen za oralnu upotrebu, sa dovoljnom količinom tečnosti nakon obroka, kako bi

se smanjila mogućnost iritacije želuca. Tablete ne treba žvakati.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance, difenhidramin ili druge antihistaminike slične strukture ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Difenhidramin se u potpunosti izlučuje urinom zbog čega su iz kliničkih ispitivanja isključeni svi pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Lek Arlevert ne treba da koriste pacijenti čiji je klirens kreatinina ≤ 25 ml/min (teško oštećenje funkcije bubrega).

Kako se obe aktivne supstance leka Arlevert intenzivno metabolišu putem jetrinih citohrom P450 enzima, koncentracija nepromenjenih lekova u plazmi i njihov polu-život će se povećati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Ovo je potvrđeno pri primeni difenhidramina kod pacijenata sa cirozom. Lek Arlevert zbog toga ne treba koristiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre.

Lek Arlevert ne treba koristiti kod pacijenata sa glaukomom zatvorenog ugla, konvulzijama, sumnjom na povećan intrakranijalni pritisak, zloupotrebu alkohola ili retencijom urina zbog poremećaja uretre ili prostate.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Arlevert ne smanjuje značajno krvni pritisak ali ga treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa hipotenzijom.

Lek Arlevert treba uzimati nakon obroka kako bi se smanjila iritacija želuca.

Lek Arlevert treba koristiti sa oprezom kod pacijenata čija stanja mogu biti pogoršana korišćenjem antiholinergičke terapije, na primer povišen intraokularni pritisak, piloro-duodenalna opstrukcija, hipertrofija prostate, hipertenzija, hipertireoza ili teško oboljenje koronarnih arterija srca.

Potreban je poseban oprez kod primene leka Arlevert kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću.

Lek Arlevert može da utiče na kožne probe, te je terapiju ovim lekom potrebno prekinuti nekoliko dana pre izvođenja alergo testova, s obzirom na to da može dovesti do lažno negativnih rezultata.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija.

Antiholinergičko i sedativno dejstvo leka Arlevert može biti potencirano istovremenom primenom inhibitora monoamino oksidaze (MAO inhibitora). Prokarbazin može pojačati dejstvo leka Arlevert.

Kao i drugi antihistaminici i lek Arlevert može da potencira sedativni efekat depresora CNS kao što su alkohol, barbiturati, narkotički analgetici i trankilizeri. Pacijentima treba savetovati da ne konzumiraju alkoholna pića. Lek Arlevert može pojačati efekat antihipertenziva, efedrina, antiholinergika kao što je atropin i tricikličnih antidepresiva.

Lek Arlevert može maskirati ototoksične simptome povezane sa aminoglikozidnim antibioticima, i maskirati kožni odgovor na kožne testove za alergiju.

Treba izbegavati istovremenu upotrebu sa lekovima koji produžavaju QT interval na EKG-u (kao što su antiaritmici klase Ia i klase III)

Podaci o potencijalnim farmakokinetičkim interakcijama cinarizina i difenhidramina sa drugim lekovima su ograničeni. Difenhidramin inhibira metabolizam posredovan pomoću CYP2D6 i potreban

je oprez ukoliko se lek Arlevert kombinuje sa lekovima koji se metabolišu putem CYP2D6, posebno sa onim koji imaju mali terapijski indeks.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost leka Arlevert kod trudnica nije utvrđena. Studije na životinjama ne daju dovoljno podataka o dejstvu leka Arlevert na trudnoću, embrionalni ili fetalni razvoj i postnatalni razvoj (vidi odeljak 5.3). Teratogeni rizik pojedinačnih supstanci dimenhidrinat/difenhidramin i cinarizina je mali. Nisu primećeni teratogeni efekti u studijama na životinjama.

Nema dostupnih podataka o upotrebi leka Arlevert kod trudnica. Reproductivna toksičnost kod životinja nije u potpunosti ispitana (videti odeljak 5.3).

Na osnovu iskustva u primeni dimenhidrinata kod ljudi sumnja se da ima oksitocinski efekat i može smanjiti vreme trajanja porođaja.

Ne preporučuje se primena leka Arlevert tokom trudnoće.

Dojenje

Dimenhidrint i cinarizin se izlučuju u majčino mleko. Lek Arlevert ne treba koristiti tokom dojenja.

Plodnost

Nije poznato.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Arlevert ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Lek Arlevert može da izazove pospanost, posebno na početku lečenja. Pacijenti koji osećaju ove efekte ne bi trebalo da upravljaju vozilima i rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće neželjene reakcije su somnolencija (uključujući pospanost, umor, zamor, ošamućenost) koja se javila kod oko 8% pacijenata i suva usta koja su se javila kod 5% pacijenata tokom kliničkih ispitivanja. Ove reakcije su obično blage i nestaju tokom nekoliko dana čak i kada se lečenje nastavi. Učestalost neželjenih reakcija leka Arlevert tokom kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava je prikazana u tabeli u nastavku.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija:

Učestalost neželjenih reakcija	Često (≥1/100 do <1/10)	Povremeno (≥1/1000 do <1/100)	Retko (≥1/10000 do <1/1000)	Veoma retko (<1/10000)
MedDRA klasifikacija sistema organa				
Poremećaji krvi i limfnog sistema				Leukopenija Trombocitopenija Aplastična anemija

Poremećaji imunskog sistema			Hipersenzitivne reakcije (npr. kožne reakcije)	
Poremećaji nervnog sistema	Pospanost Glavobolja	Parestezija Amnezija Tinitus Tremor Nervoza Konvulzije		
Poremećaji oka			Poremećaj vida	
Gastrointestinalni poremećaji	Suva usta Abdominalni bol	Dispepsija Mučnina Dijareja		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Znojenje Svrab	Fotosenzitivnost	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Retencija urina	

Dodatno, sledeće neželjene reakcije se povezuju sa dimenhidrinatom i cinarizinom (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka):

Dimenhidrinat: paradoksalna uznemirenost (posebno kod dece), pogoršanje postojećeg glaukoma zatvorenog ugla, reverzibilna agranulocitoza.

Cinarizin: konstipacija, povećanje telesne težine, stezanje u grudima, holestatska žutica, ekstrapiramidalni simptomi, kožne reakcije koje liče na lupus, *lichen planus*.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja lekom Arlevert uključuju pospanost, vrtoglavicu i ataksiju sa antiholinergičkim efektima kao što su suva usta, crvenilo lica, proširene zenice, tahikardija, pireksija, glavobolja i retencija urina. U slučaju teškog predoziranja mogu se javiti konvulzije, halucinacije, uzbuđenje, respiratorna depresija, hipertenzija, tremor i koma.

Terapija: Terapija predoziranja je simptomatska i suportivna kod respiratorne i cirkulatorne insuficijencije. Preporučuje se gastrična lavaža sa izotoničnim rastvorom natrijum-hlorida. Telesnu temperaturu treba pažljivo pratiti jer se može javiti pireksija kao posledica intoksikacije antihistaminicima, posebno kod dece.

Simptomi slični grčevima mogu se kontrolisati pažljivom primenom kratko-delujućih barbiturata. U

slučaju teških centralnih antiholinergičkih simptoma treba primeniti fizostigmin (nakon fizostigminskog testa) polako intravenski (ili ako je potrebno, intramuskularno): 0,03 mg/kg telesne težine (odrasli maksimalno 2 mg, deca maksimalno 0,5 mg).

Dimenhidrinat se dijalizira ali se lečenje predoziranja ovim postupkom smatra nezadovoljavajućim. Dovoljna eliminacija se može postići hemoperfuzijom primenom aktivnog uglja. Nema dostupnih podataka da li se cinarizin dijalizira.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali lekovi koji deluju na nervni sistem; lekovi protiv vertiga

ATC šifra: N07CA52

Dimenhidrinat je hlorteofilinska so difenhidramina, deluje kao antihistaminik sa antiholinergičkim (antimuskarinskim) svojstvima i ima parasimpatolitičko i centralno depresorno dejstvo. Dimenhidrinat pokazuje antiemetičko i antivertiginozno dejstvo utičući na hemoreceptornu trigger zonu u predelu četvrte komore. Prema tome, dimenhidrinat deluje prvenstveno na centralni vestibularni sistem.

Kao posledica njegovog antagonizma na kalcijumove kanale, cinarizin deluje uglavnom kao vestibularni sedativ inhibicijom influksa kalcijuma u vestibularne senzorne ćelije. Prema tome, cinarizin deluje prvenstveno na periferni vestibularni sistem.

Poznato je da su cinarizin i dimenhidrinat efikasni u terapiji vertiga. Studije su pokazale da je kombinacija ove dve supstance efikasnija od efikasnosti svake pojedinačne supstance.

Lek nije ispitivan kod bolesti kretanja.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija i distribucija:

Dimenhidrinat brzo oslobađa difenhidramin nakon oralne primene. Difenhidramin i cinarizin se brzo resorbuju iz gastrointestinalnog trakta. Maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) cinarizina i difenhidramina se postiže za 2-4 časa. Poluvreme eliminacije u plazmi za obe supstance se kreće između 4-5 sati, bez obzira da li se daju pojedinačno ili u kombinaciji.

Biotransformacija:

Cinarizin i difenhidramin se najvećim delom metabolišu u jetri. Metabolizam cinarizina uključuje reakcije hidroksilacije prstena koji se delimično katalizira preko CYP2D6 i reakcije N-desalkilacije CYP enzima male specifičnosti. Glavni metabolički put difenhidramina je posledična N-demetilacija tercijarnog amina. In vitro studije sa humanim jetrinim mikrozomima pokazuju učešće različitih CYP enzima, uključujući i CYP2D6.

Eliminacija:

Cinarizin se uglavnom eliminiše putem fecesa (40-60 %) i u manjoj meri urinom, uglavnom u obliku metabolita konjugovanih sa glukuronskom kiselinom. Glavni put eliminacije difenhidramina je urin, uglavnom u obliku metabolita, pri čemu je deaminovano jedinjenje difenil-metoksi sirćetna kiselina glavni metabolit (40-60%).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu podataka dobijenih u ponovljenim studijama toksičnosti sa kombinacijom cinarizina i dimenhidrinata, studijama plodnosti sa cinarizinom ili dimenhidrinatom i studijama embrio/fetalnog razvoja sa dimenhidrinatom i

teratogenosti sa cinarizinom. U jednoj studiji na pacovima, cinarizin je smanjio veličinu legla, povećao broj resorbovanih fetusa i smanjio telesnu masu fetusa pri rođenju.

Genotoksični i kancerogeni potencijala kombinacije cinarizin/dimenhidrinat nije u potpunosti procenjen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci:

Celuloza, mikrokristalna
Skrob, kukuruzni
Hipromeloza
Kroskarmeloza-natrijum
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat
Talk

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Arlevert, 20 mg/40 mg, 20 tableta:

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-Alu blister koji sadrži 20 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 20 tableta (ukupno 20 tableta) i Uputstvo za lek.

Arlevert, 20 mg/40 mg, 50 tableta:

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-Alu blister koji sadrži 25 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 25 tableta (ukupno 50 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

GOODWILL PHARMA D.O.O. SUBOTICA
Matije Gubca 14, Subotica

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Arlevert, 20 mg/40 mg, 20 tableta: 515-01-04927-19-001

Arlevert, 20 mg/40 mg, 50 tableta: 515-01-04926-19-001

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA
U PROMET**

Arlevert, 20 mg/40 mg, 20 tableta: 18.06.2021.

Arlevert, 20 mg/40 mg, 50 tableta: 18.06.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2021.