

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Арлеверт / Arlevert 20 mg/40 mg таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 20 mg цинаризин и 40 mg дименхидринат.

За целосна листа на ексципиенси види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета. Округли, биконвексни, бели до бледо жолти таблети со врежано „А“ на едната страна со дијаметар од 8мм.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Третман на симптоми на вертиго од различно потекло.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни: една таблета три пати на ден после јадење. Таблетата да се зема со малку течност без да се џвака.

Деца и адолесценти на возраст под 18 години: Арлеверт не се препорачува кај деца и адолесценти на возраст под 18 години бидејќи нема достапни податоци за употреба на Арлеверт во оваа старосна група.

Постари лица: дозирањето е исто како кај возрасни.

Бубрежно оштетување:

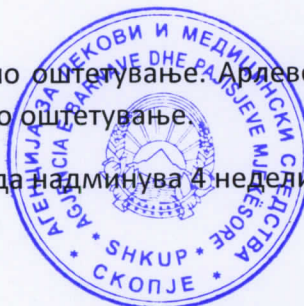
Арлеверт треба да се употребува со внимание кај пациенти со лесно до умерено бубрежно оштетување. Арлеверт не треба да се употребува кај пациенти со креатинин клиренс ≤ 25 ml/min (тешко бубрежно оштетување).

Хепатално оштетување:

Нема достапни студии кај пациенти со хепатално оштетување. Арлеверт не треба да се употребува кај пациенти со тешко хепатално оштетување.

Главна, времетраењето на лекувањето не треба да надминува 4 недели. Лекарот ќе одлучи дали е неопходен подолг третман.

4.3 Контраиндикации



Дифенхидрамин комплетно се екскретира преку бубрезите и пациенти со тешко бубрежно оштетување биле исклучени од програмите за клинички развој. Арлеверт не треба да го користат пациенти со креатинин клиренс $\leq 25 \text{ ml/min}$ (тешко бубрежно оштетување).

Бидејќи двете активни компоненти на Арлеверт интензивно се метаболизираат од хепаталните цитохром Р450 ензими, плазмените концентрации на непроменетите лекови и нивните полуживоти ќе се зголемат кај пациенти со хепатално нарушување. Ова се има покажано за точно за дифенхидрамин кај пациенти со цироза. Поради тоа Арлеверт не треба да се користи кај пациенти со тешко хепатално оштетување.

Хиперсензитивност кон активните супстанции цинаризин и дифенхидрамин или на кој било од ексципиентите наведени во делот 6.1.

Арлеверт не треба да се користи кај пациенти со глауком со затворен агол, конвулзии, сомнеж за покачен интракранијален притисок, злоупотреба на алкохол или уринара ретенција причинета од нарушувања на уретерот и простатата.

4.4 Предупредувања и мерки на претпазливост

Арлеверт не го намалува значително крвниот притисок, но треба да се употребува со внимание кај пациенти со хипотензија.

Арлеверт треба да се зема после јадење со цел да се минимизира дразнењето на желудникот.

Арлеверт треба да се користи со внимание кај пациенти со состојби кои можат да се влошат со антихолинергична терапија како што се покачен интраокуларен притисок, пилоро-дуоденална опструкција, хипертрофија на простата, хипертензија, хипертироидизам или тешка коронарна болест на срцето.

Со внимание треба да се администрира Арлеверт кај пациенти со Parkinson-ова болест.

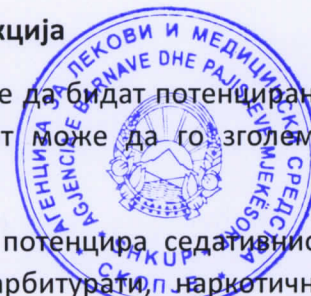
Натриум

Арлеверт содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по таблета, што значи дека е во суштина „без натриум“.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Антихолинергиските и седативни ефекти на Арлеверт може да бидат потенцирани од инхибиторите на моноаминооксидаза. Прокарбазинот може да го зголеми ефектот на Арлеверт.

Како и другите антихистаминици Арлеверт може да го потенцира седативниот ефект на ЦНС депресантите, вклучително алкохол, барбитурати, наркотични аналгетици и транквилизатори. Пациентите треба да се советуваат да избегнуваат алкохолни пијалоци. Арлеверт исто така може да го зголеми ефектот на



антихипертензивите, на ефедрин и на антихолинергици како што се атропин и трициклични антидепресиви.

Арлеверт може да ги маскира ототоксичните симптоми поврзани со аминогликозидните антибиотици и да го маскира одговорот на кожата кон кожните тестови за алергија.

Истовремената употреба на лекови кои го продолжуваат QT интервалот на ЕКГ (како што се Класа Ia и Класа III антиаритмици) треба да се избегнува.

Постојат лимитирани информации за потенцијалните фармакокинетски интеракции на цинаризин и дифенхидрамин со други лекови. Дифенхидрамин го инхибира CYP2D6 посредуваниот метаболизам и треба да се обрне особено внимание ако Арлеверт се комбинира со субстрати на овој ензим, особено оние со тесен терапевтски опсег.

4.6 Бременост и доење

Бременост

Безбедноста на Арлеверт кај бремени жени не е утврдена. Студиите на животни не даваат доволно информации во однос на ефектите на Арлеверт на бременоста, ембрионалниот/феталниот развој и постнаталниот развој (види дел 5.3). Ризикот од тератогеност на одделните активни супстанции дименхидринат/дифенхидрамин и цинаризин е низок. Не се забележани тератогени ефекти во студии на животни.

Дименхидринат може да има окситоксичен ефект и може да го намали времетраењето на породувањето. Арлеверт не треба да се користи за време на бременост.

Доење

Дименхидринат и цинаризин се екскретираат во човечкото млеко. Арлеверт не треба да го земаат жени кои дојат.

4.7 Влијание на способноста за возење и управување со машини

Арлеверт може да има мало влијание врз способноста за возење и управување со машини.

Арлеверт може да предизвика поспаност, особено на почетокот на лекувањето. Пациентите кои ќе ги почувствуваат овие ефекти не треба да возат или да управуваат со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите реакции кои најчесто се појавуваат се сомнолентност (вклучително поспаност, замор, зашеметеност) и се јавува кај 8% од пациентите и сува уста се јавува кај 5% од пациентите во клинички студии. Овие реакции вообичаено се благи и исчезнуваат по неколку дена дури и кога се продолжува со третманот.



Фреквенцијата на несаканите реакции од клинички студии и од спонтани пријави кои се поврзуваат со Арлеверт се дадени во следната табела:

Фреквенција на несакани реакции	Чести >1/100, <1/10	Невообичаени >1/1000, <1/100	Ретки >1/10 000, <1/1000	Многу ретки <1/10 000
Систем Орган Класификација:				
Нарушувања на крвта и лимфниот систем				Леукопенија, Тромбоцитопенија, Апластична анемија
Нарушувања на имуниот систем			Хиперсензитивност (на пр. кожни реакции)	
Нарушувања на нервниот систем	Сомнолентност, главоболка	Парестезии Амнезија Тинитус Тремор Нервоза Конвулзии		
Нарушувања на очите			Нарушувања на видот	
Нарушувања на гастроинтестиналниот тракт	Сува уста, Абдоминална болка	Диспепсија Гадење Дијареја		
Нарушувања на кожата и подкожното ткиво		Потење Осип	Фотосензитивност	
Нарушувања на бубрезите и уринарниот тракт			Испрекинато уринирање	

Дополнително, следните несакани реакции се поврзуваат со дименхидринат и цинаризин:

Дименхидринат: парадоксална раздрозливост (особено кај деца), влошување на постоечки глауком со затворен агол, реверзибилна агранулоцитоза.

Цинаризин: констипација, зголемување на телесна тежина, стегање во градите, холецистична жолтица, екстрапирамидални симптоми, кожни реакции кои наликуваат на лупус, lichen planus.



Пријавување на суспектни несакани реакции

Пријавувањето на суспектните несакани реакции по добивање на одобрение за ставање во промет е важно. Со тоа се овозможува континуирано мониторирање на бенефит/ризик балансот на лекот. Од здравствените работници се бара да ги пријават сите суспектни несакани реакции. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Симптомите на предозирање со Арлеверт вклучуваат поспаност, вртоглавици и атаксија со антихолинергични ефекти како сува уста, зацрвенување на лицето, раширени зеници, тахикардија, пирексија, главоболка и задршка на урина. Може да се појават конвулзии, халуцинации, возбуда, респираторна депресија, хипертензија, тремор и кома, особено во случаи на масивно предозирање.

Лекување на предозирањето:

Респираторната и циркулаторната инсуфициенција се третираат со општи мерки на поддршка. Се препорачува гастрична лаважа со изотоничен раствор на натриум хлорид. Треба внимателно да се мониторира телесната температура, бидејќи може да се појави пирексија како последица на антихистаминска интоксикација, особено кај деца.

Симптомите слични на грчеви може да се контролираат со внимателна апликација на брзо делувачки барбитурат. Во случаи на изразени централни антихолинергични ефекти, физостигмин (по физостигмински тест) треба да се дава бавно интравенски (или ако е неопходно интрамускулно) : 0.03 mg/kg телесна тежина (возрасни максимум 2 mg, деца максимум 0.5 mg).

Дименхидринат се дијализира но лекувањето на предозирање преку дијализа се смета незадоволително. Задоволителна елиминација може да се постигне со хемоперфузија користејќи активен јаглен. Нема податоци за тоа дали цинаризин се дијализира.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски особености

Фармакотерапевтска група: комбинација на цинаризин, АТС код: N07CA52.

Дименхидринат, хлоротеофилинска сол на дифенхидрамин, делува како антихистаминик со антихолинергиски (антимускариински) својства и има парасимпатолитички и централно депресивен ефект. Супстанцијата делува против повраќање и вертиго преку влијање на хеморецепторната тригер зона во регионот



на четвртиот вентрикул. Според ова, дименхидринат делува главно на централниот вестибуларен систем.

Како последица на неговиот антагонизам на калциумовите канали, цинаризинот делува главно како вестибуларен седатив преку инхибиција на инфлуксот на калциум во вестибуларните сензорни клетки. Поради ова, цинаризин главно делува на периферниот вестибуларен систем.

Познато е дека и цинаризин и дименхидринат се ефективни во третманот на вертиго. Во изучуваната популација се покажало дека комбинацијата од двата лекови е поефективна од секој лек одделно.

Лекот не е изучуван кај болест на движењето.

5.2 Фармакокинетски особености

Апсорпција и дистрибуција:

Дименхидринат брзо ја ослободува дифенхидраминската компонента по орална администрација. Дифенхидрамин и цинаризин брзо се апсорбираат во гастроинтестиналниот тракт. Максималните плазмени концентрации (C_{max}) на цинаризин и дифенхидрамин кај луѓе се постигнуваат во рок од 2 до 4 часа. Плазмениот полу живот на двете супстанции се движи во рамките од 4 до 5 часа кога се дадени посебно или како комбиниран лек.

Биотрансформација

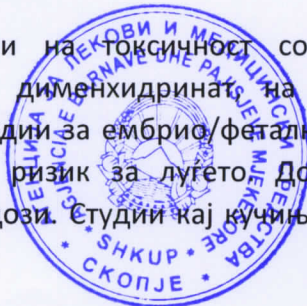
Цинаризин и дифенхидрамин интензивно се метаболизираат во црниот дроб. Метаболизмот на цинаризин вклучува реакции на хидролизирање на прстенот кои делумно се катализираат од CYP2D6 и реакции на N-дезалкилирање со ниска CYP-ензимска специфичност. Главниот метаболитен пат на дифенхидрамин е последователна N-деметилација на терциерниот амин. Студии in vitro направени на човечки хепатални микrozоми покажуваат учество на различни CYP-ензими вклучително и CYP2D6.

Елиминација

Цинаризин се елиминира главно со фекалиите (40-60%) и во помал степен со урината, главно под форма на метаболити, конјугирани со глукуронска киселина. Главниот пат на елиминација на дифенхидрамин е преку урината, најмногу под формата на метаболити со дезаминираното соединение дифенил-метокси оцетна киселина како доминантен метаболит (40-60%).

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Претклиничките податоци базирани на студии на токсичност со дози на повторување со комбинација на цинаризин и дименхидринат, на студии за плодност со цинаризин или дименхидринат и студии за ембрио/феталниот развој со дименхидринат не покажуваат специфичен ризик за луѓето. Дозите биле значително повисоки од максималните човечки дози. Студии кај кучиња, зајаци и



стаорци не дале докази за тератогени ефекти на цинаризин. Во една студија спорведена на стаорци, цинаризинот предизвикал намалување на големината на новородените, го зголемил бројот на ресорбираните фетуси и ја намалил телесната тежина на кученцата.

Генотоксичниот и карциногениот потенцијал на комбинацијата цинаризин/дименхидринат не е целосно евалуиран.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Микрокристална целулоза, пченкарен скроб, талк, хипромелоза, колоиден анхидричен силициум, магнезиум стеарат, кроскармелоза натриум

6.2 Некомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

3 години.

6.4 Специјални услови на чување

За овој лек не се потребни специјални услови за чување.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Картонска кутија која може да содржи 20,24,48,50,96 или 100 таблети.

Таблетите се спакувани во PVC/PVDC/Алуминиумски блистери.

Не сите големини на пакување може да се ставени во промет.

6.6 Специјални предупредувања за отстранување

Нема специјални барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Евофарма АГ, Претставништво Скопје
Ул. Антон Попов бр. 1-2/3
1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-2494/1 на 04.03.2021

9. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни, 2023 година

