

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АРЛЕВЕРТ®

(ARLEVERT®)

Склад:

Діючі речовини: цинаризин; дименгідринат;

1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, тальк, гіпромелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію кроскармелоза.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: двоопуклі таблетки від білого до блідо-жовтого кольору з тисненням «А» з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, які діють на нервову систему. Комбінований препарат цинаризину.

Код АТХ N07C A52.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дименгідринат, хлортеофілінова сіль дифенгідраміну, діє як антигістамінний засіб з антихолінергічною (М-холіноблокуючою) активністю, що чинить парасимпатолітичну дію та пригнічувальну дію на ЦНС. Впливаючи на хеморецепторну тригерну зону в ділянці 4-го шлуночка, дименгідринат пригнічує позиви до блювання та запаморочення. Отже, дименгідринат впливає головним чином на центральну вестибулярну систему.

Завдяки своїй здатності блокувати кальцієві рецептори цинаризин пригнічує надходження кальцію до вестибулярних сенсорних клітин, тим самим діючи як вестибулолітичний засіб. Таким чином, цинаризин впливає головним чином на периферичну вестибулярну систему.

І цинаризин, і дименгідринат є відомими засобами для лікування запаморочення. За результатами випробувань, комбінований засіб за своєю ефективністю перевищує кожен з його

складових окремо. Як засіб проти захитування цей препарат вивчений не був.

Фармакокінетика.

Всмоктування та розподіл. Після застосування дименгідринату внутрішньо з нього швидко вивільняється дифенгідрамін. Дифенгідрамін та цинаризин швидко всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту. У людини максимальні концентрації цинаризину та дифенгідраміну в плазмі ($C_{\text{макс}}$) досягаються протягом 2–4 годин. Періоди напіввиведення обох речовин із плазми становлять від 4 до 5 годин (незважаючи на те, застосовуються вони окремо чи у складі комбінованого засобу).

Метаболізм. Цинаризин та дифенгідрамін інтенсивно метаболізуються в печінці. Цинаризин метаболізується за рахунок реакцій гідроксилювання, які частково каталізуються ізоферментом CYP2D6 цитохрому, та реакцій N-дезалкілювання, відносно яких ізоферменти цитохрому проявляють низьку вибірковість. Основний шлях метаболізму дифенгідраміну — послідовне N-деметилування третинного аміну. Дослідження *in vitro* на мікросомальних фракціях печінки людини вказують на те, що ці реакції протікають за участю різних ізоферментів цитохрому, у тому числі ізоферменту CYP2D6.

Виведення. Цинаризин виводиться головним чином з калом (на 40–60%) і частково – із сечею (в основному у вигляді метаболітів, кон'югованих із глюкуроною кислотою). Дифенгідрамін виводиться головним чином із сечею і в основному у вигляді метаболітів; основним метаболітом (40–60 %) є дезаміноване похідне – дифенілметоксіоцтова кислота.

Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дослідження не виявили особливої небезпеки для людини в ході досліджень токсичності повторних доз комбінації цинаризин/дименгідрилат, впливу цинаризину або дименгідринату на фертильність, впливу дименгідринату на розвиток ембріона/плода, тератогенного ефекту цинаризину. За даними одного дослідження, у щурів, яким застосовували цинаризин, знижувалася кількість потомства, підвищувалася частота розсмоктування ембріона та знижувалася маса новонароджених особин.

Генотоксичний та карциногенний ефекти комбінації цинаризин/дименгідрилат не оцінювалися.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. Арлеверт® показаний дорослим пацієнтам.

Протипоказання.

Алергічні реакції на діючі речовини, дифенгідрамін або інші антигістамінні засоби схожої структури або на будь-яку допоміжну речовину.

Дифенгідрамін виводиться виключно нирками, тому пацієнти із тяжкою нирковою недостатністю були виключені із програми клінічної розробки. Арлеверт® не слід застосовувати

хворим з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну $\leq$ 25 мл/хв).

Оскільки обидві діючі речовини препарату Арлеверт® інтенсивно метаболізуються печінковими ферментами системи цитохрому P450, у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки плазмові концентрації діючих речовин (у незміненому вигляді) та період їх напіввиведення збільшуються. Відносно дифенгідраміну це було показано у пацієнтів з цирозом печінки. Тому

Арлеверт® не слід застосовувати хворим з тяжким порушенням функції печінки.

Арлеверт® не слід застосовувати хворим із закритокутовою глаукомою, судомами, підозрами на підвищений внутрішньочерепний тиск, а також хворим із алкоголізмом, затримкою сечовипускання, викликану порушеннями з боку сечовипускального каналу та передміхурової залози.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії лікарського засобу не проводились.

Антихолінергічний та седативний ефект препарату Арлеверт® може посилюватися на фоні застосування інгібіторів моноаміноксидази. Дія препарату може бути посилена прокарбазином.

Як і інші антигістамінні засоби, Арлеверт® може посилювати седативну дію засобів, що чинять пригнічувальну дію на центральну нервову систему (ЦНС), зокрема алкоголю, барбітуратів, наркотичних анальгетиків, транквілізаторів. Пацієнтів слід попереджати про те, щоб вони не вживали алкогольних напоїв. Арлеверт® може посилювати вплив гіпотензивних засобів, ефедрину та антихолінергічних засобів, зокрема атропіну та трициклічних антидепресантів.

Арлеверт® може маскувати прояви ототоксичної дії антибіотиків-аміноглікозидів та реакцію шкіри на шкірні алергічні проби.

Слід уникати одночасного застосування препаратів, що призводять до подовження інтервалу QT на ЕКГ (засоби проти аритмії Іа та ІІІ класу).

Інформація про можливу фармакокінетичну взаємодію цинаризину та дифенгідраміну з іншими лікарськими засобами відсутня в достатньому обсязі. Дифенгідрамін пригнічує метаболічні процеси, опосередковані ізоферментом CYP2D6 цитохрому, тому при застосуванні препарату Арлеверт® в комбінації з субстратами цього ферменту (особливо такими, що мають вузький терапевтичний діапазон) рекомендується дотримуватися обережності.

Особливості застосування.

Арлеверт® не спричиняє значного зниження артеріального тиску, проте пацієнтам зі зниженим артеріальним тиском його слід застосовувати з обережністю.

Щоб звести до мінімуму подразнення шлунка, Арлеверт® слід застосовувати після їди.

Арлеверт® слід з обережністю застосовувати пацієнтам із захворюваннями або станами, які можуть посилитися на фоні застосування антихолінергічних засобів, наприклад пацієнтам з підвищеним внутрішньоочним тиском, непрохідністю ворота (пілоруса) шлунка та

дванадцятипалої кишки, гіпертрофією простати, артеріальною гіпертензією, гіпертиреозом або тяжкою ішемічною хворобою серця.

Арлеверт® слід з обережністю застосовувати пацієнтам з хворобою Паркінсона.

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Ступінь безпеки препарату Арлеверт® для вагітних жінок не встановлений.

Для оцінки впливу препарату Арлеверт® на вагітність, розвиток ембріона та плода, а також постнатальний розвиток тільки досліджень на тваринах недостатньо (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Ризик тератогенної дії кожного із компонентів окремо (дименгідринату/дифенгідраміну та цинаризину) невеликий. Дослідження на тваринах не виявили тератогенної дії.

Дані щодо застосування препарату Арлеверт® вагітним відсутні.

Дименгідрилат може виявляти стимулюючий вплив на мускулатуру матки та скорочувати тривалість пологів, тому Арлеверт® не слід застосовувати під час вагітності.

Період годування груддю. Дименгідрилат та цинаризин проникають у грудне молоко, тому Арлеверт® не слід застосовувати жінкам, які годують груддю.

Фертильність. Невідомо.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат Арлеверт® може впливати у незначній мірі на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат Арлеверт® може спричиняти сонливість, особливо на початковому етапі лікування. У таких випадках пацієнти не повинні керувати транспортними засобами або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі. По 1 таблетці 3 рази на добу після прийому їжі, не розжовувати, запивати невеликою кількістю рідини.

Пацієнти літнього віку. Корекція дози не потрібна.

Порушення функції нирок. Пацієнтам з порушеннями функції нирок легкого або середнього ступеня тяжкості Арлеверт® слід застосовувати з обережністю. Арлеверт® не слід застосовувати пацієнтам із кліренсом креатиніну ≤ 25 мл/хв (тяжка ниркова недостатність).

Порушення функції печінки. Дослідження застосування препарату пацієнтам з порушеннями функції печінки не проводилися. Пацієнтам з печінковою недостатністю тяжкого ступеня Арлеверт® не слід застосовувати.

Тривалість застосування препарату не повинна перевищувати 4 тижнів. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Арлеверт® дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Симптоми передозування Арлеверту®. До симптомів передозування препарату Арлеверт® належать сонливість, запаморочення та атаксія у поєднанні з такими проявами антихолінергічної дії, як сухість у роті, почервоніння обличчя, розширення зіниць, тахікардія, лихоманка, головний біль та затримка сечі. Можуть виникати і такі ускладнення, як судоми, галюцинації, збудження, пригнічення дихання, артеріальна гіпертензія, тремор та кома (особливо у разі тяжкого передозування).

Лікування. У разі пригнічення дихання або гострої недостатності кровообігу пацієнту слід призначити підтримувальну терапію. Рекомендується промити шлунок ізотонічним розчином хлориду натрію. Слід уважно стежити за температурою тіла, оскільки інтоксикація антигістамінними засобами може спричинити лихоманку (особливо у дітей).

При переймоподібних болях можна призначити барбітурати короткої дії, проте застосовувати їх слід з обережністю. У разі вираженої антихолінергічної дії на ЦНС слід провести пробу з фізостигміном, а потім призначити фізостигмін шляхом введення повільної внутрішньовенної інфузії (або, якщо необхідно, шляхом введення внутрішньом'язової ін'єкції) в дозі 0,03 мг/кг маси тіла (максимальна доза для дорослих – 2 мг, максимальна доза для дітей – 0,5 мг).

Дименгідринат можна видаляти з крові за допомогою гемодіалізу, проте такий спосіб лікування при передозуванні вважається неприйнятним. Видаляти з крові необхідну кількість препарату можна за допомогою гемоперфузії із застосуванням активованого вугілля. Дані щодо видалення цинаризину за допомогою гемодіалізу відсутні.

Побічні реакції.

Побічними реакціями, що найчастіше спостерігалися під час проведення клінічних випробувань, були сплутаність свідомості (включаючи сонливість, відчуття втоми, стомлюваність, оглушення), що спостерігалася у 8 % пацієнтів, що брали участь у клінічних випробуваннях, а також сухість у роті, що спостерігалася у 5 % пацієнтів, що брали участь у

клінічних випробуваннях. Зазвичай ці реакції протікають в легкій формі та минають протягом декількох днів навіть на фоні тривалого застосування.

Побічні реакції, що виникали на фоні застосування препарату Арлеверт[®], за даними клінічних випробувань та подальших спонтанних повідомлень, приведено в таблиці нижче.

Органи та системи органів	Частота			
	Часто >1/100 - <1/10	Нечасто >1/1000 - <1/100	Рідко >1/10000 - <1/1000	Дуже рідко <1/10000
З боку системи крові та лімфатичної системи				Лейкопенія Тромбоцитопенія Апластична анемія
З боку імунної системи			Алергічні реакції (наприклад шкірні реакції)	
З боку нервової системи	Сонливість Головний біль	Парестезія Амнезія Шум у вухах Тремор Нервозність Судоми		
З боку органів зору			Порушення зору	
З боку травної системи	Сухість у роті Біль в животі	Диспепсія Нудота Діарея		
З боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини		Пітливість Висип	Фотосенсибілізація	
З боку нирок та сечовивідних шляхів			Утруднення початку сечовипускання	

Крім того, із застосуванням дименгідринату та цинаризину пов'язані такі побічні реакції (частота не може бути оцінена за наявними даними):

Дименгідринат: парадоксальна збудливість (особливо у дітей), посилення вже наявної закритокутової глаукоми, оборотний агранулоцитоз.

Цинаризин: запор, збільшення маси тіла, стиснення в грудях, холестатична жовтяниця, екстрапірамідні порушення, шкірні реакції, що нагадують системний червоний вовчак, плескатий лишай.

Повідомлення про можливі побічні реакції

Повідомлення про можливі побічні реакції після реєстрації лікарського препарату відіграють

важливу роль. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користь/ризик застосування даного лікарського засобу. Працівники системи охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 3 роки. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Особливі умови зберігання не вимагаються. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. 15 або 20, або 25 таблеток у блістері; по 1 блістеру по 20 таблеток або по 2 блістери по 15 таблеток, або по 2 чи 4 блістери по 25 таблеток у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Хенніг Арцнайміттель ГмбХ & Ко КГ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Лібігштрассе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина.

Заявник.

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.

Місцезнаходження заявника.

1, Авеню де ла Гар, Л-1611 Люксембург, Люксембург.