1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arlevert® 20 mg / 40 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Cinnarizin, Dimenhydrinat

1 Tablette Arlevert® enthält 20 mg Cinnarizin und 40 mg Dimenhydrinat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Arlevert® sind weiße bis blassgelbe, runde, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „A“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Schwindelsymptomen verschiedener Genese.
Arlevert® wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene: 3-mal täglich 1 Tablette.
Zu Beginn der Behandlung und in schweren Fällen kann die Dosis auf bis zu 5 Tabletten täglich erhöht werden.

Ältere Patienten: Dosierung wie für Erwachsene.

Eingeschränkte Nierenfunktion:
Arlevert® sollte bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden. Arlevert® sollte von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 25 ml/min (schwere Niereninsuffizienz) nicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion:
Es sind keine Untersuchungen an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verfügbar. Arlevert® sollte von Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche:
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Arlevert® bei Kindern und Jugendlichen im Alter bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Dauer der Behandlung sollte im Allgemeinen 4 Wochen nicht überschreiten.
Der Arzt entscheidet, ob eine längere Behandlung erforderlich ist.

Art der Anwendung

Arlevert® Tabletten sind unzerkaut mit etwas Flüssigkeit nach den Mahlzeiten einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Diphenhydramin oder andere Antihistaminika ähnlicher Struktur bzw. einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Diphenhydramin wird vollständig renal ausgeschieden und Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz waren vom klinischen Untersuchungsprogramm ausgeschlossen. Arlevert® sollte von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 25 ml/min (schwere Niereninsuffizienz) nicht verwendet werden.
- Da beide Wirkstoffkomponenten von Arlevert® weitgehend durch hepatische Cytochrom P450-Enzyme metabolisiert werden, erhöhen sich die Plasmakonzentrationen der unveränderten Wirkstoffe und ihre Halbwertszeiten bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion. Dies wurde für Diphenhydramin bei Patienten mit Zirrhose nachgewiesen. Arlevert® sollte daher von Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden.
- Patienten mit Engwinkelglaukom, Krampfanfällen, Verdacht auf erhöhten intrakraniellen Druck, Alkoholmissbrauch oder Harnretention aufgrund von urethroprostatischen Erkrankungen sollten Arlevert® nicht anwenden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Arlevert® führt zu keiner signifikanten Senkung des Blutdrucks, jedoch sollte es bei hypotonen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Arlevert® sollte nach den Mahlzeiten eingenommen werden, um Magenreizungen zu minimieren.

Arlevert® sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Zuständen, die durch eine anticholinerge Therapie verschlimmert werden könnten, z. B. erhöhter intraokulärer Druck, pyloroduodenale Einengung, Prostatahypertrophie, Bluthochdruck, Hyperthyreose oder schwere koronare Herzkrankheit.

Arlevert® sollte bei Patienten mit Morbus Parkinson mit Vorsicht angewendet werden.

Natrium

Arlevert® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die anticholinergen und sedierenden Wirkungen von Arlevert® können durch Monoaminooxidase-Hemmer verstärkt werden. Procarbazin kann die Wirkung von Arlevert® verstärken.

Wie andere Antihistaminika kann Arlevert® die sedierenden Wirkungen von zentraldämpfenden Substanzen wie Alkohol, Barbituraten, zentralwirksamen Analgetika und Tranquilizern verstärken. Patienten sollten angewiesen werden, alkoholische Getränke zu vermeiden. Außerdem kann Arlevert® die Wirkungen von Antihypertonika, Ephedrin und Anticholinergika wie Atropin und trizyklischen Antidepressiva verstärken.

Ototoxische Symptome im Zusammenhang mit der Anwendung von Aminoglykosid-Antibiotika sowie Hautreaktionen bei Allergietests können durch Arlevert® maskiert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall im EKG verlängern (wie z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III) sollte vermieden werden.

Über potenzielle pharmakokinetische Wechselwirkungen von Cinnarizin und Diphenhydramin mit anderen Arzneimitteln liegen nur eingeschränkte Informationen vor. Diphenhydramin inhibiert den durch CYP2D6 vermittelten Stoffwechsel; Vorsicht ist geboten, falls Arlevert® gleichzeitig mit Substraten dieses Enzyms angewendet wird, insbesondere bei solchen mit geringer therapeutischer Breite.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Sicherheit von Arlevert® während der Schwangerschaft liegen keine Untersuchungen vor. Tierexperimentelle Studien sind unzureichend im Hinblick auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fötale und postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Das teratogene Risiko der Einzelwirkstoffe Dimenhydrinat/Diphenhydramin und Cinnarizin ist gering. In tierexperimentellen Studien wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet.

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Arlevert® bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Aufgrund von Erfahrungen am Menschen besteht der Verdacht, dass Dimenhydrinat am Uterus Kontraktilitätssteigerungen hervorrufen und vorzeitig Wehen auslösen kann.

Die Anwendung von Arlevert® während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Dimenhydrinat und Cinnarizin gehen in die Muttermilch über. Arlevert® soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Arlevert® kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Arlevert® kann zu Schläfrigkeit führen, insbesondere bei Behandlungsbeginn. Derart beeinträchtigte Patienten sollten keine Fahrzeuge lenken oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Somnolenz (einschließlich Schläfrigkeit, Müdigkeit, Erschöpfung, Benommenheit) bei ca. 8 % und Mundtrockenheit bei ca. 5 % der Patienten in klinischen Studien. Diese Symptome haben in der Regel eine milde Ausprägung und verschwinden auch bei fortgesetzter Behandlung innerhalb weniger Tage. Die folgende Tabelle

enthält die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Arlevert® in klinischen Studien aufgetreten oder spontan gemeldet worden sind.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen:

Siehe Tabelle

Darüber hinaus stehen die folgenden Nebenwirkungen mit Dimenhydrinat und Cinnarizin in Zusammenhang (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
Dimenhydrinat: paradoxe Exzitationserscheinungen (insbesondere bei Kindern), Verschlechterung eines bestehenden Engwinkelglaukoms, reversible Agranulozytose.
Cinnarizin: Obstipation, Gewichtszunahme, Herzenge, cholestatischer Ikterus, extrapyramidal-motorische Symptome, lupusartige Hautreaktionen, Lichen ruber planus.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu den Symptomen einer Überdosierung mit Arlevert® zählen Schläfrigkeit, Schwindel und Ataxie mit anticholinergen Erscheinungen wie Mundtrockenheit, Gesichtsrötung, erweiterten Pupillen, Tachykardie, Fieber, Kopfschmerzen und Harnretention. Insbesondere bei massiver Überdosierung kann es zu Krämpfen, Halluzinationen, Exzitationserscheinungen, Atemdepression, Hypertonie, Tremor und Koma kommen.

Behandlung einer Überdosierung: Respiratorische Insuffizienz oder Kreislaufversagen sollten durch allgemeine unterstützende Maßnahmen behandelt werden. Eine Magenspülung mit isotonischer Kochsalzlösung wird empfohlen. Eine engmaschige Kontrolle der Körpertemperatur empfiehlt sich, da insbesondere bei Kindern als Folge einer Antihistaminvergiftung eine Hyperpyrexie auftreten kann.

Krampfartige Erscheinungen können durch vorsichtige Anwendung eines kurzwirkenden Barbiturates kontrolliert werden. Bei deutlich ausgeprägten zentralanticholinergen Wirkungen sollte (nach Physostigmintest) das Antidot Physostigmin 0,03 mg/kg KG (Erwachsene max. 2 mg, Kinder max. 0,5 mg) langsam i. v. (oder notfalls i. m.) verabreicht werden.

Dimenhydrinat ist dialysierbar, jedoch wird die Behandlung einer Überdosierung durch eine solche Maßnahme als unbefriedigend erachtet. Eine ausreichende Elimination kann mittels Hämoperfusion unter Anwendung von Aktivkohle erreicht werden. Bezüglich der Dialysierbarkeit von Cinnarizin sind keine Daten verfügbar.

Häufigkeit der Nebenwirkung	**Häufig** **≥ 1/100, < 1/10**	**Gelegentlich** **≥ 1/1 000, < 1/100**	**Selten** **≥ 1/10 000, < 1/1 000**	**Sehr selten** **< 1/10 000**
Systemorganklassen:				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Leukopenie, Thrombopenie, Aplastische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Hautreaktionen)	
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Kopfschmerzen	Parästhesien, Amnesie, Tinnitus, Tremor, Nervosität, Konvulsionen		
Augenerkrankungen			Sehstörungen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit, Abdominelle Schmerzen	Dyspepsie, Nausea, Diarrhö		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Schwitzen, Hautausschlag	Photosensitivität	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Miktionsstörungen	

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivertiginosa, ATC-Code: N07CA52

Dimenhydrinat, das Chlortheophyllinsalz von Diphenhydramin, wirkt als Antihistaminikum mit anticholinergen (antimuskarinischen) Eigenschaften und weist parasympatholytische und zentraldämpfende Wirkungen auf. Der Wirkstoff zeigt antiemetische und antivertiginöse Effekte durch eine Beeinflussung der Chemorezeptor-Triggerzone im Bereich des 4. Ventrikels. Dimenhydrinat wirkt daher vorwiegend auf das zentral-vestibuläre System.

Aufgrund seiner kalziumantagonistischen Eigenschaften wirkt Cinnarizin in erster Linie labyrinthdepressorisch, indem es den Einstrom von Kalziumionen in die vestibulären Sinneszellen inhibiert. Cinnarizin wirkt daher hauptsächlich auf das peripher-vestibuläre System.

Es ist bekannt, dass sowohl Cinnarizin als auch Dimenhydrinat bei der Behandlung von Schwindel wirksam sind. Das Kombinationspräparat hat sich bei den untersuchten Patienten als wirksamer erwiesen als die Einzelwirkstoffe.

Das Arzneimittel wurde im Hinblick auf die Reisekrankheit nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung:
Nach oraler Gabe wird aus Dimenhydrinat schnell Diphenhydramin freigesetzt. Diphenhydramin und Cinnarizin werden schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) von Cinnarizin und Diphenhydramin werden beim Menschen innerhalb von 2 – 4 Stunden erreicht. Die Plasmaeliminationshalbwertszeiten beider Substanzen liegen zwischen 4 – 5 Stunden; dies gilt sowohl für die Einzelsubstanzen wie auch für das Kombinationspräparat.

Biotransformation:
Cinnarizin und Diphenhydramin werden in der Leber weitgehend metabolisiert. Der Metabolismus von Cinnarizin umfasst Ring-Hydroxylierungsreaktionen, die teilweise durch CYP2D6 katalysiert werden und N-Dealkylierungsreaktionen mit geringer CYP-Enzymspezifität. Diphenhydramin wird hauptsächlich durch die sequenzielle N-Demethylierung des tertiären Amins metabolisiert. In-vitro-Studien in Lebermikrosomen des Menschen weisen auf die Beteiligung von verschiedenen CYP-Enzymen, einschließlich CYP2D6, hin.

Elimination:
Cinnarizin wird hauptsächlich mit den Faeces ausgeschieden (40 – 60 %), zu einem geringeren Teil auch mit dem Urin, vorwiegend in Form von Metaboliten als Glukuronid-Konjugate. Diphenhydramin wird hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden, überwiegend in Form von Metaboliten, mit der deaminierten Verbindung Diphenylmethoxy-Essigsäure als Hauptmetaboliten (40 – 60 %).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe der Kombination aus Cinnarizin und Dimenhydrinat, zur Fertilität mit Cinnarizin oder Dimenhydrinat und zur embryonalen/fötalen

Entwicklung mit Dimenhydrinat sowie zur Teratogenität mit Cinnarizin lassen die nichtklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In einer Studie an Ratten reduzierte Cinnarizin die Wurfgröße, erhöhte die Zahl der resorbierten Föten und reduzierte das Geburtsgewicht der Jungtiere.

Das genotoxische und karzinogene Potential der Cinnarizin/Dimenhydrinat-Kombination ist nicht vollständig geprüft worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit 20, 30, 50 und 100 Tabletten, Klinikpackungen mit 500 und 1 000 Tabletten, unverkäufliches Muster mit 20 Tabletten.

Die Tabletten sind in Blisterstreifen verpackt, 15, 20 bzw. 25 Tabletten pro Streifen. Die Streifen bestehen aus Hart-PVC-Folie (glasklar, 250 µm) mit PVDC-Beschichtung (40 g/m^2) und Aluminium-Folie (hart, mit Heißsiegel-Lack, 20 µm).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG
Liebigstraße 1 – 2
DE-65439 Flörsheim am Main
Telefon: (0 61 45) 5 08-0
Telefax: (0 61 45) 5 08-1 40
info@hennig-am.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6147944.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11.04.2005

10. STAND DER INFORMATION

03 / 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt