Arlevertan

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arlevertan 20 mg/40 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 20 mg cinnarizine en 40 mg dimenhydrinaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.
Ronde, biconvexe witte tot lichtgele tabletten met aan één kant de opdruk 'A', met een diameter van 8 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van vertigosymptomen met verschillende oorzaken.
Arlevertan is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen:
drie maal daags 1 tablet.

Ouderen:
dezelfde dosering als bij volwassenen.

Nierfunctiestoornis:
Bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis is bij het gebruik van Arlevertan voorzichtigheid geboden. Arlevertan mag niet worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring ≤ 25 ml/min (ernstige nierfunctiestoornis).

Leverfunctiestoornis:
Er is geen onderzoek beschikbaar bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Arlevertan mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten:
De veiligheid en werkzaamheid van Arlevertan bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Over het algemeen mag de behandelduur niet langer zijn dan vier weken. De arts beslist of een langere behandeling noodzakelijk is.

Wijze van toediening

Arlevertan tabletten moeten zonder te kauwen worden ingenommen met wat vloeistof, na de maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor difenhydramine of voor andere antihistaminica met een vergelijkbare structuur of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Difenhydramine wordt volledig via de nieren uitgescheiden, en patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis werden uitgesloten van het klinische ontwikkelingsprogramma. Arlevertan mag niet worden gebruikt door patiënten met een creatinineklaring ≤ 25 ml/min (ernstige nierfunctiestoornis).

Omdat beide werkzame bestanddelen van Arlevertan uitgebreid worden gemetaboliseerd via levercytochroom P450-enzymen zullen de plasmaconcentraties van het ongewijzigde geneesmiddel en hun halfwaardetijd toenemen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Dit is aangetoond voor difenhydramine bij patiënten met cirrose. Arlevertan mag daarom niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Arlevertan mag niet worden gebruikt bij patiënten met kamerhoekblok-glaucoom, convulsies, verdenking op verhoogde intracraniële druk, alcoholmisbruik of urineretentie door aandoeningen van prostaat en urethra.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Arlevertan vermindert de bloeddruk niet significant. Toch is bij gebruik bij patiënten met hypotensie voorzichtigheid geboden.

Om maagirritatie te minimaliseren moet Arlevertan na de maaltijd worden ingenomen.

Arlevertan moet met de benodigde voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met aandoeningen die mogelijk verergeren door anticholinerge therapie, bv. verhoogde intraoculaire druk, pyloroduodenale obstructie, prostaathypertrofie, hypertensie, hyperthyreoïdie of ernstige coronaire hartziekte.

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van Arlevertan aan patiënten met de ziekte van Parkinson.

Natrium
Arlevertan bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De anticholinerge en sederende effecten van Arlevertan kunnen worden versterkt door monoamineoxidaseremmers. Procarbazine kan het effect van Arlevertan versterken.

Net als bij andere antihistaminica kan Arlevertan de sederende werking van CZS-depressiva inclusief alcohol, barbituraten, narcotische analgetica en tranquillizers versterken. Het gebruik van alcohol moet worden ontraden. Arlevertan kan ook de werking van antihypertensiva, efedrine en anticholinergica als atropine en tricyclische antidepressiva versterken.

Arlevertan kan ook ototoxische symptomen maskeren die samenhangen met aminoglycosiden antibiotica en het kan de reactie van de huid op een huidallergietest maskeren.

Het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval van het ECG verlengen (zoals klasse Ia en klasse III antiaritmica) moet worden vermeden.

De informatie over mogelijke farmacokinetische interacties met cinnarizine en difenhydramine en andere geneesmiddelen is beperkt. Difenhydramine remt door CYP2D6 gemedieerd metabolisme en voorzichtigheid is geboden als Arlevertan wordt gecombineerd met substraten van dit enzym, met name die met een smal therapeutisch bereik.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
De veiligheid van Arlevertan is tijdens zwangerschap bij de mens niet aangetoond. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan naar de effecten op zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus en de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het teratogene risico van de enkelvoudig actieve stoffen dimenhydrinaat/difenhydramine en cinnarizine is laag. In experimenteel onderzoek bij dieren zijn geen teratogene effecten waargenomen.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Arlevertan bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Afgaande op ervaring met mensen vermoedt men dat dimenhydrinaat een oxytocische werking kan hebben en de baringsduur verkorten.

Arlevertan wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding
Dimenhydrinaat en cinnarizine worden bij de mens in de moedermelk uitgescheiden. Arlevertan mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid
Niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Arlevertan kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Arlevertan kan slaperigheid veroorzaken, met name bij aanvang van de behandeling. Patiënten bij wie dit effect ontstaat, mogen geen voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent voorkomende bijwerkingen zijn: somnolentie (inclusief slaperigheid, vermoeidheid, afmatting, versuftheid), dat in klinisch onderzoek bij ongeveer 8% van de patiënten voorkwam, en een droge mond, dat in klinisch onderzoek bij ongeveer 5% van de patiënten voorkwam. Deze bijwerkingen zijn gewoonlijk licht van aard en verdwijnen binnen een paar dagen, zelfs als de behandeling wordt voortgezet. De frequentie van de bijwerkingen, die in klinisch onderzoek en na spontane meldingen in verband staan met het gebruik van Arlevertan, is in de volgende tabel opgenomen.

Overzicht van bijwerkingen:

Frequentie van de bijwerking	**Vaak ≥ 1/100, < 1/10**	**Soms ≥ 1/1 000, < 1/100**	**Zelden ≥ 1/10 000, < 1/1 000**	**Zeer zelden < 1/10 000**
Systeem orgaanklassen:				
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen				Leukopenie Trombopenie Aplastische anemie
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheidsreacties (bv. huidreacties)	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Somnolentie Hoofdpijn	Paresthesie Amnesie Tinnitus Tremor Nervositeit Convulsies		
Oogaandoeningen			Visusstoornissen	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Droge mond Buikpijn	Dyspepsie Misselijkheid Diarree		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Transpiratie Uitslag	Fotosensibiliteit	
Nier- en urineweg-aandoeningen			Urinaire hesitatie	

Bovendien worden de volgende bijwerkingen in verband gebracht met het gebruik van dimenhydrinaat en cinnarizine (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):
Dimenhydrinaat: paradoxale prikkelbaarheid (met name bij kinderen), verslechtering van bestaande kamerhoekblok-glaucoom, reversibele agranulocytose.
Cinnarizine: obstipatie, gewichtstoename, benauwd gevoel op de borst, cholestatische geelzucht, extrapiramidale symptomen, lupusachtige huidreacties, lichen planus.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De symptomen van een overdosis met Arlevertan zijn onder meer slaperigheid, duizeligheid en ataxie met anticholinerge effecten zoals een droge mond, roodheid in het gezicht, verwijde pupillen, tachycardie, pyrexie, hoofdpijn en urineretentie. Convulsies, hallucinaties, opwinding, respiratoire depressie, hypertensie, tremor en coma kunnen optreden, met name bij een aanzienlijke overdosering.

Behandeling van een overdosis: bij de behandeling van ademhalingsinsufficiëntie of circulatoir falen moeten algemeen ondersteunende maatregelen worden genomen. Maagspoeling met een isotone natriumchlorideoplossing verdient aanbeveling. De lichaamstemperatuur moet zorgvuldig worden bewaakt, omdat pyrexie kan optreden als gevolg van antihistamine-intoxicatie, met name bij kinderen.

Door zorgvuldige toepassing van kortwerkend barbituraat kunnen krampachtige symptomen worden behandeld. Indien er sprake is van een duidelijke centrale anticholinerge werking moet fysostigmine (na een fysostigminetest) langzaam intraveneus worden toegediend (of, indien noodzakelijk, intramusculair): 0,03 mg/kg lichaamsgewicht (volwassenen max. 2 mg, kinderen max. 0,5 mg).

Dimenhydrinaat is dialyseerbaar, hoewel behandeling van een overdosis door deze maatregel als onbevredigend wordt ervaren. Voldoende eliminatie kan door middel van hemoperfusie met behulp van actieve kool worden bereikt. Er zijn geen gegevens beschikbaar betreffende de dialyseerbaarheid van cinnarizine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vertigomiddelen, ATC-code: N07CA52.

Dimenhydrinaat, het chloortheofyllinezout van difenhydramine, werkt als antihistaminicum met anticholinerge (antimuscarinerge) eigenschappen, en oefent een parasympatholytische en centraal depressieve werking uit. De stof oefent een anti-emetische en antivertigineuze werking uit door het beïnvloeden van de chemoreceptortriggerzone in het gebied van de 4e ventrikel. Dimenhydrinaat werkt dan voornamelijk in op het centrale vestibulaire systeem.

Door zijn calciumantagonistische eigenschappen werkt cinnarizine voornamelijk als een vestibulair sedativum via inhibitie van de calciuminflux in de vestibulaire sensorische cellen. Cinnarizine werkt dus voornamelijk in op het perifere vestibulaire systeem.

Zowel van cinnarizine als van dimenhydrinaat is bekend dat ze effectief zijn bij de behandeling van vertigo. In de onderzochte populatie is het combinatieproduct effectiever dan de individuele bestanddelen.

Het product is niet geëvalueerd voor reisziekte.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie
Uit dimenhydrinaat komt na orale toediening al snel de difenhydramine-helft vrij. Difenhydramine en cinnarizine worden snel uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentraties (C_{max}) van cinnarizine en difenhydramine worden bij de mens binnen 2-4 uur bereikt. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van beide bestanddelen varieert van 4 tot 5 uur, zowel wanneer ze apart worden toegediend als in combinatie.

Biotransformatie
Cinnarizine en difenhydramine worden in de lever uitgebreid gemetaboliseerd. Bij het metabolisme van cinnarizine zijn hydroxylatiereacties van de ringen die gedeeltelijk via CYP2D6 worden gekatalyseerd en N-desalkylatiereacties met een lage CYP-enzymspecificiteit betrokken. De belangrijkste route in het metabolisme van difenhydramine is de sequentiële N-demethylatie van het tertiaire amine. Onderzoek naar humane livermicrosomen *in vitro* duiden op de betrokkenheid van verscheidene CYP-enzymen, inclusief CYP2D6.

Eliminatie
Cinnarizine wordt voornamelijk via de feces (40-60 %) geëlimineerd en in geringere mate ook in urine, voornamelijk in de vorm van metabolieten geconjugeerd met glucuronzuur. De belangrijkste eliminatieroute van difenhydramine is via de urine, voornamelijk in de vorm van metabolieten, waarbij het gedeamineerde bestanddeel, difenylmethoxy-azijnzuur, de belangrijkste metaboliet is (40-60 %).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig uit conventionele onderzoeken naar de toxiciteit bij herhaalde doseringen met de combinatie cinnarizine en dimenhydrinaat, naar de fertiliteit met cinnarizine of dimenhydrinaat, naar de embryo/foetale ontwikkeling met dimenhydrinaat en naar de teratogeniciteit met cinnarizine. In één onderzoek bij ratten nam door cinnarizine het aantal jongen per worp af, nam het aantal geresorbeerde foetussen toe en nam het geboortegewicht van de jongen af.

Het genotoxische en carcinogene potentieel van de combinatie cinnarizine/dimenhydrinaat is niet volledig beoordeeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel
Talk
Hypromellose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat
Natriumcroscarmellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 20, 50 of 100 tabletten.
De tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen van 20 of 25 tabletten, zoals van toepassing.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE316872

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28.04.2008
Datum van laatste verlenging: 16.02.2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 06/2025