**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

**1. Názov lieku**

Arlevert 20 mg/40 mg tablety

**2. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie**

Jedna tableta Arlevertu obsahuje liečivá:

Cinarizín 20 mg

Dimenhydrinát 40 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. Lieková forma**

Tableta

Okrúhle bikonvexné biele až svetložlté tablety s označením "A" na jednej strane.

**4. Klinické údaje**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Liečba vertiga rôzneho pôvodu.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

3 x denne 1 tableta, ktorá sa užíva po jedle nerozhryzená s dostatočným množstvom vody.

Na začiatku liečby a v ťažkých prípadoch sa môže dávkovanie zvýšiť až na 5 tabliet denne.

Spôsob podávania

Arlevert je potrebné užívať dlhšie obdobie. V takom prípade musí lekár opakovane sledovať zdravotný stav pacienta.

**4.3 Kontraindikácie**

Arlevert je kontraindikovaný v nasledovných situáciách:

* Precitlivenosť na cinarizín, dimenhydrinát, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
* akútna otrava;
* kŕče;
* podozrenie na expanzívny intrakraniálny proces (sťažil by diagnózu);
* glaukóm s uzavretým uhlom;
* hyperplázia prostaty s tvorbou močového rezídua;
* abúzus alkoholu;
* liečba aminoglykozidovými antibiotikami (môže byť maskovaný ototoxický účinok);
* predčasne narodené deti a novorodenci;
* gravidita;
* obdobie laktácie.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

U pacientov s Parkinsonovu chorobou je pri podávaní lieku Arlevert nutná opatrnosť.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Arlevert sa nesmie podávať v kombinácii s inhibítormi MAO.

Anticholinergné nežiaduce účinky lieku Arlevert sa zosilňujú pri súčasnej liečbe tricyklickými antidepresívami a parasympatolytikami.

Alkohol a iné liečivá, ktoré tlmia CNS, môžu potencovať tlmivý účinok lieku Arlevert na CNS.

Opatrnosť je nutná pri súčasnom podávaní liekov ovplyvňujúcich krvný tlak: hypertenzív alebo antihypertenzív. Táto kombinácia vyžaduje pravidelnú kontrolu krvného tlaku a úpravu dávky, ak je to nevyhnutné.

Učinok prokarbazínu sa môže zvýšiť.

Účinok glukokortikoidov a heparínu sa môže znížiť.

Liek Arlevert potláča fenotiazidmi indukovanú poruchu hybnosti (EPM syndróm).

Podanie lieku Arlevert v kombinácii s aminoglykozidovými antibiotikami môže maskovať ich ototoxický účinok.

Liek Arlevert môže viesť k falošne negatívnym výsledkom v plánovaných testoch na alergiu.

Treba sa vyhnúť súčasnej liečbe liekmi, ktoré predlžujú QT interval na EKG (napr. antiarytmiká skupiny Ia a III) – pozri 4.9.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Dostatočné údaje o užívaní cinarizínu a dimenhydrinátu u tehotných a dojčiacich žien nie sú dostupné. Dimenhydrinát môže zvýšiť kontraktilitu maternice alebo indukovať predčasný pôrod.

Štúdie na zvieratách sledujúce účinky cinarizínu a dimenhydrinátu na tehotenstvo, embryonálny a fetálny vývoj, pôrod a postnatálny vývoj neboli vykonané dostatočne (pozri 5.3.). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Preto by sa liek Arlevert nemal podávať počas gravidity a v období laktácie.

Laktácia

V malých množstvách sa vylučuje do materského mlieka.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Ospalosť, oslabená pamäť a znížená koncentrácia môže mať negatívne účinky na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje. Tieto účinky sa môžu vyskytnúť pri nedostatočnom spánku cez noc, na začiatku liečby a pri zmene liečby a tiež pri súčasnom požití alkoholu alebo liekov, ktoré majú tlmivý účinok na CNS (pozri 4.5.).

**4.8 Nežiaduce účinky**

Možné nežiaduce účinky lieku Arlevert sú uvedené v tabuľke klasifikované podľa orgánového systému MedDRA. Frekvencia výskytu je definovaná podľa konvencií nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ /100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Frekvencia nežiaducich účinkov** | **Menej časté****≥1/1 000 až <1/100** | **Zriedkavé****≥1/10 000 až <1/1 000** | **Veľmi zriedkavé****1/10 000** |
| **Poruchy krvi a lymfatického systému** |  |  | Leukopénia, reverzibilná agranulocytóza |
| **Poruchy nervového systému** | Sedácia, poruchy CNS | Bolesti hlavy, potenie, poruchy samovoľných pohybov (extrapyramídové symptómy), symptómy excitácie u detí (hlavne po predávkovaní) |  |
| **Poruchy oka** | Poruchy zraku, spustenie glaukómu (pri glaukóme s uzavretým uhlom) |  |  |
| **Poruchy gastro-intestinálneho traktu** | Suchosť v ústach | Dyspepsia |  |
| **Poruchy imunitného systému** | Prejavy hypersenzitivity (napr. kožné prejavy) |  |  |
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva** |  |  | Lupus erythematodes, lichen ruber planus |
| **Poruchy obličiek a močových ciest** | Problémy s močením |  |  |

Predovšetkým u starších pacientov po užití vyšších dávok, tj. viac ako 150 mg cinarizínu/deň (maximálna denná dávka 5 tabliet lieku Arlevert obsahuje 100 mg cinarizínu) sa môžu objaviť poruchy mimovôľovo koordinovaných pohybov (extrapyramídový systém) - tremor, zvýšenie svalového tonusu, hypokinéza. V takom prípade sa liek na určitý čas vysadí a lekár rozhodne o tom, či sa bude pokračovať v redukovanej dávke.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

A) Symptómy predávkovania

Dimenhydrinát môže spôsobiť ospalosť, pri masívnom predávkovaní sa môže objaviť depresia dýchania, tachykardia, vzostup krvného tlaku, depresia CNS, príznaky centrálnej excitácie (najmä u detí), kŕče, anticholinergné symptómy, poruchy zraku, tremor až kóma. Intoxikácie môžu symptómami pripomínať otravu atropínom (nereagujúce dilatované pupily, sčervenanie, suchosť v ústach, hyperpyrexia a čiastočne aj gastrointestinálne ťažkosti). Nemožno vylúčiť, že dimenhydrinát môže indukovať arytmiu torsade-de-pointes po predávkovaní.

B) Liečba predávkovania

Predávkovanie liekom Arlevert sa rieši vyvolaním vracania. Ak nie je úspešné, odporúča sa laváž žalúdka izotonickým roztokom NaCl. Respiračná insuficiencia alebo zlyhanie cirkulácie sa liečia obvyklým spôsobom. Odporúča sa starostlivé sledovanie telesnej teploty, pretože najmä u detí sa v dôsledku intoxikácie antihistaminikami môže objaviť hyperpyrexia.

Kŕče sa dajú udržať pod kontrolou opatrnou aplikáciou krátkodobo účinných barbiturátov. V prípade výrazných centrálnych anticholinergných účinkov je antidotom fyzostigmín (po fyzostigmínovom teste) v dávke 0,03 mg/kg telesnej hmotnosti (dospelí maximálne 2 mg, deti maximálne 0,5 mg), ktorá sa podáva pomaly intravenózne (alebo v prípade nevyhnutnosti intramuskulárne).

Pre vysokú väzbu na plazmatické bielkoviny a veľký distribučný objem forsírovaná diuréza a hemodialýza má pri intoxikáciách samotným dimenhydrinátom len malý význam.

O dialyzovateľnosti cinarizínu v súčasnosti ešte nie sú dostupné žiadne údaje.

**5. Farmakologické vlastnosti**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na centrálnu nervovú sústavu, antivertiginóza

ATC kód:N07CA52

Arlevert obsahuje kombináciu liečiv: antagonistu kalcia, histamínu, serotonínu a bradykinínu - cinarizín a antihistaminikum s anticholinergickými vlastnosťami dimenhydrinát. Dimenhydrinát je 8-chloroteofylínová soľ difenhydramínu. Farmakologické účinky dimenhydrinátu sa pripisujú difenhydramínovej zložke.

Obidve liečivá lieku Arlevert pôsobia synergicky na vestibulárny systém z dôvodu rozdielnej receptorovej špecificity v súvislosti s danou indikáciou. Cinarizín inhibuje aktiváciu vestibulárnych jadier a intenzitu vestibulo-okulárnych reflexov po (experimentálnej) stimulácii vestibulárneho aparátu. Dimenhydrinát znižuje neuronálnu aktivitu vestibulárnych jadier lokalizovaných v predĺženej mieche. Dimenhydrinát naviac účinkuje antiemeticky prostredníctvom spojenia vestibulárnych jadier s ostatnými centrami v mozgovom kmeni (napr. centrom pre vracanie).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Obidve liečivá cinarizín a dimenhydrinát sa uvoľňujú z kombinovaného lieku Arlevert v priebehu 6 minút v množstve 80 - 85% a v priebehu 9 až 12 minút v množstve najmenej 95%. Obidve liečivá sa rýchlo absorbujú z gastro-intestinálneho traktu.

Dimenhydrinát disociuje v krvi na difenhydramín a 8-chloroteofylín. Systémová biodostupnosť difenhydramínu je nízka (26 – 72%), čo je spôsobené intenzívnym metabolizmom pri prvom prechode pečeňou (približne 50%). Difenhydramín má silnú väzbu na plazmatické bielkoviny, preniká placentárnou bariérou a preniká do materského mlieka. Maximálnu plazmatickú koncentráciu dosahuje v priebehu 2 hodín; plazmatický polčas eliminácie je približne 4,5 hodiny. Distribučný objem sa pohybuje v rozmedzí 188 a 336 litrov a plazmatická clearance je 638 – 1015 ml/min. Difenhydramín sa vylučuje močom, predovšetkým vo forme metabolitov. Najdôležitejším metabolitom v moči je difenylmetoxyoctová kyselina.

Cinarizín dosahuje maximálnu plazmatickú koncentráciu približne po 2 hodinách a vykazuje plazmatický polčas eliminácie cca 4 hodiny.

Cinarizín sa metabolizuje predovšetkým v pečeni a vylučuje močom, čiastočne ako voľný a čiastočne vo forme metabolitov alebo glukuronidov. Približne 40 – 60% sa vylučuje stolicou.

Žiaden z farmakokinetických parametrov cinarizínu a dimenhydrinátu sa výrazne nemení, či ide o jednotlivé podanie alebo podanie v kombinácii.

Na základe dostupných údajov je možné usúdiť, že kombinácia liečiv v tabletách Arlevert neovplyvňuje biodostupnosť a farmakokinetiku jednotlivých liečiv.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Štúdie na zvieratách neukázali žiadne mimoriadne prejavy akútnej toxicity.

Akútne toxické účinky dimenhydrinátu boli popísané u dospelých pri koncentrácii 25 až 250 mg/kg telesnej hmotnosti, čo zodpovedá približne 40 tabletám lieku Arlevert. Príznaky intoxikácie – pozri 4.9.

Štúdie na zvieratách neukázali žiadne známky škodlivých vplyvov lieku Arlevert. Štúdie mutagenity na baktériách (Ames test) nepreukázali žiaden mutagénny potenciál lieku.

U cinarizínu *in vitro* test na chromozómové aberácie na bunkách čínskych škrečkov neukázal žiadne známky klastogenicity. U cinarizínu neboli zistené žiadne prejavy teratogenity v štúdiách na potkanoch. Počas tehotenstva a laktácie sa u embryí ani u novorodencov neprejavili žiadne anomálie.

V súvislosti s difenhydramínom, aktívnou antihistaminickou časťou liečiva dimenhydrinátu, sa sledovala častejšia incidencia rázštepu podnebia, hoci zatiaľ neboli dokázané anomálie fétu pri dimenhydrináte. V štúdiách sa dimenhydrinát nejavil ako teratogénny.

**6. Farmaceutické informácie**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Kukuričný škrob

Mikrokryštalická celulóza

Sodná soľ kroskarmelózy

Hypromelóza

Koloidný oxid kremičitý bezvodý

Mastenec

Magnéziumstearát

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PVDC/Al-blister, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 24, 48, 96 alebo 100 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požadavky.

**7. Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Hennig Arzneimittel GmbH & Co. KG

Liebigstrasse 1-2

65439 Flörsheim am Main

Nemecko

**8. Registračné číslo**

20/0066/98-S

**9. Dátum prvej registrácie/ predĺženia registrácie**

Dátum prvej registrácie: 05. február 1998

Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. marec 2006

**10. Dátum revízie textu**

07/2015