

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arlevert 20 mg /40 mg -tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin tabletti sisältää 20 mg sinnaritsiinia ja 40 mg dimenhydrinaattia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Pyöreä, molemmilta puolilta kupera, valkoinen tai vaalean keltainen tabletti, jonka toisella puolella on kohokirjaimin merkintä 'A'. Tabletin halkaisija on 8 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eri syistä johtuvien huimausoireiden hoito. Arlevert-valmiste on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset: 1 tabletti kolme kertaa vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat: sama annostus kuin aikuisilla.

Munuaisten vajaatoiminta:

Arlevert-valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Arlevert-valmistetta ei tule käyttää potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≤ 25 ml/min (vaikea munuaisten vajaatoiminta).

Maksan vajaatoiminta:

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Arlevert-valmistetta ei tule käyttää potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Arlevert-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Hoidon ei yleensä pitäisi kestää yli neljää viikkoa. Lääkäri päättää, tarvitaanko pitempää hoitoa.

Antotapa

Arlevert-tabletit niellään pureskelematta nesteen kera aterian jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, difenhydramiinille tai muille rakenteeltaan samankaltaisille antihistamiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Difenhydramiini erittyy täysin munuaisten kautta. Kliinisestä kehitysohjelmasta suljettiin pois potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Arlevert-valmistetta ei tule käyttää potilailla, joiden kreatiiniinipuhdistuma on ≤ 25 ml/min (vaikea munuaisten vajaatoiminta).

Koska Arlevert-valmisteen molemmat vaikuttavat aineet metaboloituvat laajasti maksan sytokromi P450 -entsyymien vaikutuksesta, muuttumattomien lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa sekä puoliintumisajat suurenevat potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Tämä on osoitettu käytettäessä difenhydramiinia kirroosipotilailla. Tästä syystä Arlevert-valmistetta ei tule käyttää potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Arlevert-valmistetta ei tule käyttää potilailla, joilla on ahdaskulmaglaukooma, joilla epäillään kohonnutta aivopainetta, jotka väärinkäyttävät alkoholia tai joilla on virtsaputken ja eturauhasen häiriöistä johtuva virtsaumpi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Arlevert ei laske verenpainetta merkittävästi, mutta sitä tulee kuitenkin käyttää varoen hypotensiopotilailla.

Arlevert on otettava aterioiden jälkeen, jotta se ärsyttää mahalaukkuja mahdollisimman vähän.

Arlevert-valmistetta tulee käyttää varoen, jos potilaalla on tiloja, joita antikolinerginen hoito saattaa huonontaa. Tällaisia tiloja ovat muun muassa kohonnut silmänpaine, mahanportin ja pohjukaissuolen tukkeuma, eturauhasen liikakasvu, hypertensio, kilpirauhasen liikatoiminta tai vaikea sepelvaltimotauti.

Varovaisuutta on noudatettava, kun Arlevert-valmistetta annetaan potilaille, joilla on Parkinsonin tauti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Monoamiinioksidaasin estäjät saattavat voimistaa Arlevert-valmisteen antikolinergisia ja sedatiivisia vaikutuksia. Prokarbatsiini saattaa voimistaa Arlevert-valmisteen vaikutusta.

Kuten muutkin antihistamiinit, Arlevert saattaa voimistaa keskushermostoa lamaavien aineiden, kuten alkoholin, barbituraattien, narkoottisten kipulääkkeiden ja rauhoittavien lääkkeiden, sedatiivisia vaikutuksia. Potilaita tulee kehottaa välttämään alkoholi juomia. Arlevert saattaa myös voimistaa verenpainelääkkeiden, efedriinin ja antikolinergien, kuten atropiinin ja trisyklisen masennuslääkkeiden, vaikutuksia.

Arlevert saattaa peittää aminoglykosidiantibiootteihin liittyviä otoksia oireita ja peittää ihon vasteen ihoallergiatesteille.

EKG:n QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden (kuten luokan Ia ja luokan III rytmihäiriölääkkeiden) samanaikaista antoa tulee välttää.

Saatavilla on rajallisesti tietoja sinnaritsiin ja difenhydramiinin ja muiden lääkevalmisteiden mahdollisista farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista. Difenhydramiini estää CYP2D6-välitteistä metaboliaa. Varovaisuutta on noudatettava, jos Arlevert-valmisteen kanssa annetaan samanaikaisesti tämän entsyymin substraatteja ja etenkin niitä substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen leveys.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Arlevert-valmisteen turvallisuutta ei ole varmistettu ihmisen raskauden aikana. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita raskauteen, alkion ja sikiön kehitykseen ja synnytyksen jälkeiseen kehitykseen kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Ainoina vaikuttavina aineina dimenhydrinaatin tai difenhydramiinin ja sinneritsiinin teratogeeninen riski on pieni. Eläinkokeissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia.

Ei ole olemassa tietoja Arlevert-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kappale 5.3).

Ihmisissä havaittuihin vaikutuksiin perustuen epäillään, että dimenhydrinaatilla voi olla oksitosiinin kaltainen vaikutus, ja se voi lyhentää synnytystä.

Arlevert-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Dimenhydrinaatti ja sinneritsiini erittyvät ihmisen rintamaitoon. Arlevert-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Ei tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Arlevert-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Arlevert saattaa aiheuttaa uneliaisuutta etenkin hoidon alussa. Jos tällaisia vaikutuksia esiintyy, potilas ei saa ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset ovat uneliaisuus (mukaan lukien raukeus, väsymys, uupumus, häkeltyneisyys), jota esiintyy noin 8 prosentilla potilaista, sekä suun kuivuus noin 5 prosentilla potilaista kliinisissä tutkimuksissa. Nämä reaktiot ovat yleensä lieviä ja häviävät muutamassa päivässä, vaikka hoitoa jatkettaisiin. Seuraavassa taulukossa on Arlevert-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa havaittujen ja myöhemmissä spontaaneissa raporteissa kuvattujen haittavaikutusten yleisyys:

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutuksen yleisyys	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000
Elinjärjestelmä:				
Veri ja imukudos				Leukopenia Trombopenia Aplastinen anemia
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyyss- reaktiot (esim. ihoreaktiot)	
Hermosto	Uneliaisuus Päänsärky	Parestesia Muistinmenetys Tinnitus Vapina Hermostuneisuus Kouristukset		

Silmät			Näköhäiriöt	
Ruoansulatus-elimistö	Suun kuivuus Vatsakipu	Dyspepsia Pahoinvointi Ripuli		
Iho ja ihonalainen kudosis		Hikoilu Ihottuma	Valoherkkyys	
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsaamis- vaikeudet	

Lisäksi dimenhydrinaattiin ja sinnaritsiiniin liittyy seuraavia haittavaikutuksia (esiintymistiheys tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

Dimenhydrinaatti: paradoksaalinen kiihtyneisyys (etenkin lapsilla), olemassa olevan ahdaskulmaglaukooman paheneminen, palautumaton agranulosytoosi.

Sinnaritsiini: ummetus, painonnousu, puristava tunne rintakehällä, kolestaattinen keltaisuus, ekstrapyramidaalioireet, lupuksen kaltaiset ihoreaktiot, punajäkälä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Arlevert-yliannostuksen oireita ovat uneliaisuus, heitehuimaus ja ataksia, joihin liittyy antikolinergisia vaikutuksia, kuten suun kuivuus, kasvojen punoitus, laajentuneet pupillit, takykardia, pyreksia, päänsärky ja virtsaampi. Kouristuksia, hallusinaatioita, kiihtyneisyyttä, hengityslamaa, hypertensiota, vapinaa ja koomaa voi esiintyä etenkin massiivisissa yliannostuksissa.

Yliannostuksen hoito: Hengitysvajausta tai verenkiertohäiriöitä on hoidettava yleisillä tukitoimilla. Mahahuuhtelua isotonisella natriumkloridiliuoksella suositellaan. Ruumiinlämpöä on valvottava tarkasti, koska antihistamiinimyrkytys voi aiheuttaa pyreksiaa etenkin lapsilla.

Kouristuksen kaltaisia oireita voidaan hoitaa käyttämällä varoen lyhytvaikutteista barbituraattia. Jos sentraaliset antikolinergiset vaikutukset ovat merkittäviä, potilaalle tulee antaa hitaasti fysostigmiinia (fysostigmiinitestin jälkeen) laskimoon (tai tarvittaessa lihakseen): 0,03 mg/painokilo (aikuisilla enintään 2 mg, lapsilla enintään 0,5 mg).

Dimenhydrinaatti voidaan dialysoida, mutta yliannostuksen hoito tällä menetelmällä on epätyytyvävä. Riittävä eliminaatio saadaan aikaan hemoperfuusiolla käyttämällä aktiivihiiltä. Sinnaritsiinin dialysoitavuudesta ei ole saatavilla tietoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: huimauslääkkeet, ATC-koodi: N07CA52.

Dimenhydrinaatti, difenhydramiinin kloroteofylliinisuoala, toimii antihistamiinina, jolla on antikolinergisia (antimuskariniinisia) ominaisuuksia ja siten parasymptomolyyttisiä ja keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Aineella on oksentelua ja huimausta ehkäiseviä vaikutuksia, koska se vaikuttaa

neljännen aivokammion alueella olevaan kemoreseptorivyöhykkeeseen. Dimenhydrinaatti vaikuttaa siten pääasiassa sentraaliseen vestibulaariseen järjestelmään.

Kalsiumantagonististen ominaisuuksien vuoksi sinnaritsiini toimii pääasiassa vestibulaarisena sedatiivina, koska se estää kalsiumin virtauksen vestibulaarisiin aistisoluihin. Sinnaritsiini vaikuttaa siten pääasiassa perifeeriseen vestibulaariseen järjestelmään.

Sekä sinnaritsiini että dimenhydrinaatti tiedetään tehokkaiksi huimauksen hoidossa. Yhdistelmävalmiste on tehokkaampi kuin yksittäiset yhdisteet tutkituissa populaatioissa.

Valmistetta ei ole arvioitu matkapahoinvoinnin hoidossa.

5.2 Farmakokoneettiikka

Imeytyminen ja jakautuminen:

Dimenhydrinaatti vapauttaa difenhydramiinin nopeasti oraalisen annon jälkeen. Difenhydramiini ja sinnaritsiini imeytyvät nopeasti maha-suolikanavasta. Sinnaritsiinin ja difenhydramiinin enimmäispitoisuudet plasmassa (C_{max}) saavutetaan ihmisillä 2–4 tunnin kuluessa. Molempien aineiden eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 4–5 tuntia, kun ne annetaan joko yksinään tai yhdistelmävalmisteena.

Biotransformaatio:

Sinnaritsiini ja difenhydramiini metaboloituvat laajasti maksassa. Sinnaritsiinin metaboliaan liittyy rengashydroksylaatioreaktioita, joita katalysoivat osittain CYP2D6- ja N-dealkylaatioreaktiot, joilla on alhainen CYP-entsyymien spesifisyys. Difenhydramiinin päämetaboliareitti on tertiäärin amiinin sekventiaalinen N-demetylaatio. Eri CYP-entsyymien ja myös CYP2D6-entsyymien osallistuminen on osoitettu ihmisen maksan mikrosomien in vitro -tutkimuksissa.

Eliminaatio:

Sinnaritsiini eliminoituu pääasiassa ulosteeseen (40–60 %) ja vähemmässä määrin myös virtsaan, pääasiassa glukuronihapon konjugoituneina aineenvaihduntatuotteina. Difenhydramiinin pääasiallinen eliminaatioreitti on erittyminen virtsaan, pääasiassa aineenvaihduntatuotteina. Pääaineenvaihduntatuote on deaminoitunut yhdiste difenyylietoksietikkahappo (40–60 %).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sinnaritsiinin ja dimenhydrinaatin yhdistelmän toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, sinnaritsiinin tai dimenhydrinaatin vaikutusta hedelmällisyyteen, dimenhydrinaatin vaikutusta alkion ja sikiön kehitykseen sekä sinnaritsiinin teratogeenisyyttä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa sinnaritsiini pienensi poikueen kokoa, suurensi resorboituneiden sikiöiden määrää ja pienensi poikasten syntymäpainoa.

Sinnaritsiini-dimenhydrinaattiyhdistelmän genotoksista ja karsinogeenista potentiaalia ei ole täysin arvioitu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa,
maissitärkkelys,
talkki,
hypromelloosi,
kolloidaalinen vedetön piidioksidi,
magnesiumstearaatti,

kroskarmelloosinatrium.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Laatikko, jossa on 20, 50 tai 100 tablettia.

Tabletit on pakattu PVC-PVDC-alumiiniläpipainopakkauksiin, joissa on 20 tai 25 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30306

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.10.2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.05.2017