



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, runde, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „A“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Schwindel verschiedener Genese

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Täglich 3-mal 1 Tablette Arlevert® unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit nach den Mahlzeiten einnehmen.

Zu Beginn der Behandlung und in schweren Fällen kann die Dosis auf bis zu 5 Tabletten täglich erhöht werden.

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte sich im Allgemeinen auf die Akutbehandlung beschränken und 4 Wochen nicht überschreiten. Eine Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne eine erneute Beurteilung des Zustandsbildes durch den Arzt erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Dimenhydrinat und/oder Cinnarizin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akute Vergiftungen
- Krampfanfälle
- Verdacht auf raumfordernde intrakranielle Prozesse (Erschwerung der Diagnose z.B. bei Tumorwachstum)
- Engwinkelglaukom
- Prostatahyperplasie mit Restharnbildung
- Alkoholmissbrauch
- Behandlung mit Aminoglykosid-Antibiotika (Maskierung ototoxischer Wirkungen)
- akutes Asthma bronchiale
- Epilepsie
- Früh- und Neugeborene
- Schwangerschaft
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Arlevert® sollte mit Vorsicht angewendet werden

- bei Patienten mit Morbus Parkinson
- bei Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
- bei Bradykardie
- bei angeborenem langem QT-Syndrom oder anderen klinisch signifikanten kardialen Störungen (insbesondere koronare Herzkrankheit, Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien)

- bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z.B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Antibiotika, Malaria-Mittel, Antihistaminika, Neuroleptika) oder zu einer Hypokaliämie führen können

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arlevert® bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Deshalb sollte Arlevert® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nur unter besonderer Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arlevert® sollte nicht gleichzeitig mit Monoaminooxidase-Hemmern eingenommen werden.

Verstärkung der anticholinergen Nebenwirkungen durch gleichzeitige Gabe von trizyklischen Antidepressiva und Parasympatholytika.

Zentraldämpfende Arzneimittel und Alkohol können die zentraldämpfende Wirkung von Arlevert® verstärken.

Arlevert® kann die durch Arzneimittel gegen erhöhten Blutdruck hervorgerufene Müdigkeit verstärken.

Die Wirkung von gefäßerweiternden Arzneimitteln kann durch die gleichzeitige Einnahme von Arlevert® verstärkt werden.

Procarbazin kann die Wirkung von Arlevert® verstärken.

Arlevert® schwächt die durch Phenothiazine hervorgerufene Störung des Bewegungsablaufs (EPM-Syndrom) ab.

Die gleichzeitige Gabe von Arlevert® mit Aminoglykosid-Antibiotika kann deren ototoxische Wirkungen maskieren.

Arlevert® kann bei vorgesehenen Allergietests zu falsch-negativen Testergebnissen führen.

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das so genannte QT-Intervall verlängern (z.B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Antibiotika, Malaria-Mittel, Neuroleptika) oder zu einer Hypokaliämie führen können (z.B. bestimmte Diuretika) ist zu vermeiden (s. Kapitel 4.4).

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

Für das Kombinationspräparat Arlevert® und für Cinnarizin liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor, für Dimenhydrinat existieren widersprüchliche Berichte. Eine prospektive Studie an Schwangeren hat keine Anhaltspunkte für

einen Zusammenhang von Dimenhydrinat-anwendung und Missbildungen ergeben. In einer anderen Studie wurde eine Assoziation mit kardiovaskulären Defekten und Inguinalhernien bei Dimenhydrinatexposition in der Schwangerschaft beschrieben. Die Befunde wurden seither jedoch nicht durch unabhängige Untersuchungen bestätigt. Es liegen keinerlei Hinweise darauf vor, dass eine Anwendung von Dimenhydrinat im ersten Schwangerschaftsdrittel zu einer erhöhten Abortrate führt. Dimenhydrinat kann am Uterus Kontraktilitätssteigerungen hervorrufen bzw. vorzeitig Wehen auslösen. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität des Kombinationspräparates liegen nicht vor. Die einzelnen Wirkstoffe aus Arlevert® sind tierexperimentell nur unzureichend auf reproduktionstoxikologische Eigenschaften untersucht (siehe 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Arlevert® ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Der Wirkstoff Dimenhydrinat geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da die Sicherheit einer Anwendung von Arlevert® in der Stillzeit nicht belegt ist und schädliche Wirkungen auf das gestillte Kind nicht auszuschließen sind, ist Arlevert® in der Stillzeit kontraindiziert.

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

Schlafträgheit, Gedächtnisstörungen und verminderte Konzentrationsfähigkeit können sich nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken. Dies gilt in besonderem Maße nach unzureichender Schlafdauer, bei Behandlungsbeginn und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol und zentraldämpfenden Pharmaka (siehe auch 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten:
Reversible Agranulozytose und Leukopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:
Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Hautreaktionen)

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt:
Zentralnervöse Störungen (z. B. Erregung, Unruhe und Konzentrationsstörungen) und Kopfschmerzen



Insbesondere bei Einnahme von höheren Dosen, d. h. über 150 mg Cinnarizin pro Tag (die Höchstdosis von 5 Tabl. Arlevert® enthält 100 mg Cinnarizin), können – besonders bei älteren Patienten – Störungen im Bereich der unwillkürlichen Bewegungsabläufe (extrapyramidale Bahn) auftreten (Zittern, Erhöhung des Spannungszustandes der Muskeln, Bewegungsarmut). In diesen Fällen ist die Behandlung zunächst abzusetzen, und der Arzt wird entscheiden, ob sie mit verminderter Dosis fortzusetzen ist.

Kinder und Jugendliche

Bei Kleinkindern besteht – insbesondere bei Überdosierung – die Möglichkeit des Auftretens von Exzitationserscheinungen.

Augenerkrankungen

Selten:

Sehstörungen

Nicht bekannt:

Erhöhung des Augeninnendruckes

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich:

In Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit und der eingenommenen Dosis kann es – insbesondere bei Therapiebeginn – zu Magen-Darm-Unverträglichkeiten und Mundtrockenheit kommen. Diese Symptome haben in der Regel eine milde Ausprägung und verringern sich im Verlauf der Behandlung.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten:

Lichen ruber planus, Lupus erythematoses

Nicht bekannt:

Schwitzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten:

Miktionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:

In Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit und der eingenommenen Dosis kann es – insbesondere bei Therapiebeginn – zu Sedierung kommen. Diese Symptome haben in der Regel eine milde Ausprägung und verringern sich im Verlauf der Behandlung.

Untersuchungen

Nicht bekannt:

Wie auch andere H₁-Rezeptor-Antagonisten kann Dimenhydrinat das QT-Intervall im EKG verlängern (s. Kapitel 4.4).

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

Durch den Dimenhydrinat-Anteil kann es zu Schläfrigkeit, bei massiver Überdosierung zu Atemdepression, Tachykardien, Blutdruckanstieg, zentralnervösen Dämpfungen, Exzitationserscheinungen (v. a. bei Kindern), Krämpfen, anticholinergen Erscheinungen, Sehstörungen, Tremor und Koma kommen. Vergiftungen können die Zeichen einer Atropinvergiftung zeigen (starre, weite Pupillen, gerötetes Gesicht, Mundtrockenheit, Hyperpyrexie und z. T. gastrointestinale Beschwerden).

Darüber hinaus sind Herzrhythmusstörungen wie QT-Intervallverlängerung möglich, wobei Torsades de Pointes nicht ausgeschlossen werden können.

Die Behandlung einer Arlevert®-Vergiftung besteht in der Induzierung von Erbrechen. Sollte dies nicht zum Erfolg führen, empfiehlt sich eine Magenspülung mit isotonischer Kochsalzlösung.

Eine respiratorische Insuffizienz oder Kreislaufversagen muss in der üblichen Weise therapiert werden. 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 ist nach Physostigmin das Antidot Physostigmin 0,03 mg/kg KG (Erwachsene max. 2 mg, Kinder max. 0,5 mg) langsam i. v. oder notfalls i. m. Auf Grund der hohen Plasma-Eiweiß-Bindung und des großen Verteilungsvolumens dürften forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Dimenhydrinat-Vergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

Über die Dialysierbarkeit von Cinnarizin liegen noch keine Daten vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivertiginosa, ATC-Code: N07CA52

Arlevert® enthält den Kalzium-, Histamin-, Dopamin-, Serotonin- und Bradykininantagonisten Cinnarizin und das Antihistaminikum und Anticholinergikum Dimenhydrinat. Dimenhydrinat ist das 8-Chlortheophyllinsalz des Diphenhydramin. Die pharmakologischen Effekte von Dimenhydrinat sind der Diphenhydramin-Komponente zuzuschreiben.

Beide Wirkstoffe von Arlevert® sind aufgrund ihrer unterschiedlichen Rezeptorspezifität in der angegebenen Indikation am vestibulären System synergistisch wirksam, indem Cinnarizin die Aktivierung der Vestibulariskerne und die Ausprägung vestibulookulärer Reflexe bei einer (experimentellen) Stimulierung des Vestibularisapparates hemmt und Dimenhydrinat die neuronale Aktivität der in der Medulla oblongata lokalisierten Vestibulariskerne direkt senkt. Über die Verbindung der Vestibulariskerne mit anderen Stammhirnzentren (z. B. Brech-

zentrum u. a.) wirkt Dimenhydrinat zusätzlich antiemetisch.

Ebenfalls zum therapeutischen Effekt beitragen könnten die Erhöhung des zerebralen Blutflusses und die Senkung der Blutviskosität durch Cinnarizin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die beiden Wirkstoffe Cinnarizin und Dimenhydrinat werden aus dem Kombinationspräparat Arlevert® innerhalb von 6 Min. zu etwa 80–85 % und innerhalb von 9 bis 12 Min. zu mindestens 95 % freigesetzt. Beide Wirkstoffe werden schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Dimenhydrinat dissoziiert im Blut in Diphenhydramin und 8-Chlortheophyllin. Die systemische Bioverfügbarkeit von Diphenhydramin ist mit 26–72 % niedrig, was auf einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus in der Leber beruht (etwa 50 %). Diphenhydramin wird stark an Plasmaeipweiße gebunden, überwindet die Plazenta-Schranke und tritt in die Muttermilch über. Die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb der ersten 2 Stunden erreicht; die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt ca. 4,5 Stunden. Das Verteilungsvolumen streut von 188–336 l und die Plasmaclearance beträgt 638–1015 ml/Min. Diphenhydramin wird renal ausgeschieden, überwiegend in Form von Metaboliten. Der wichtigste Metabolit im Urin ist Diphenylmethoxy-Essigsäure.

Cinnarizin erreicht nach etwa 2 Stunden seine maximale Plasmakonzentration und hat eine Plasmaeliminationshalbwertszeit von ca. 4 Stunden.

Cinnarizin wird weitgehend in der Leber metabolisiert und teilweise als freies Cinnarizin, zum Teil in Form von Metaboliten oder Glukuronid-Konjugaten mit dem Urin ausgeschieden. Etwa 40–60 % werden mit den Faeces ausgeschieden.

Die pharmakokinetischen Parameter von Cinnarizin und Diphenhydramin zeigen nach einmaliger Gabe einer der Einzelsubstanzen oder nach Gabe der Kombination sämtlich keine signifikanten Unterschiede. Aufgrund der vorliegenden Daten ist daher davon auszugehen, dass die Kombination der Wirkstoffe in Arlevert®-Tabletten keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik der einzelnen Wirkstoffe hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zur akuten Toxizität siehe Abschnitt 4.9 Überdosierung. Die chronische hochdosierte Applikation von Arlevert® hatte bei männlichen Ratten eine verstärkte Gewichtszunahme zur Folge, die Bedeutung für den Menschen ist unklar.

Cinnarizin und Dimenhydrinat wurden in vitro bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Die Tests ergaben keine relevanten Hinweise auf Mutagenität. Für Cinnarizin wurden keine Anhaltspunkte für eine Klastogenität gefunden. Langzeitstudien an Ratten und Mäusen mit Dimenhydrinat ergaben keine Hinweise auf ein tumorerezeugendes Potenzial.



Die Wirkstoffkombination von Cinnarizin und Dimenhydrinat ist unzureichend auf reproduktionstoxische Eigenschaften geprüft worden. Es liegen keine ausreichenden Studien zum Risiko einer Fertilitätsbeeinträchtigung vor. Die tierexperimentellen Untersuchungen von Dimenhydrinat auf embryonal- und fetotoxische Wirkungen waren negativ, aber nicht umfangreich genug. Diphenhydramin, der aktive Metabolit von Dimenhydrinat, ruft bei Kaninchen und Mäusen embryotoxische Effekte hervor.

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, Anstaltspackungen mit 5 x 100 und 10 x 100 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/m²) 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
<http://www.hennig-am.de>
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

04/2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt