

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АРЛЕВЕРТ®
(ARLEVERT®)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, тальк, гіпромелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію кроскармелоза.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

двоопуклі таблетки від білого до світло-жовтого кольору з тисненням «А» з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Інші засоби, які діють на нервову систему. Комбінований препарат цинаризину.

Код АТХ N07C A52.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дименгідринат, хлортеофілінова сіль дифенгідраміну, діє як антигістамінний засіб з антихолінергічною (М-холіноблокуючою) активністю, що має парасимпатолітичну дію та пригнічувальну дію на ЦНС.

Впливаючи на хеморецепторну тригерну зону в ділянці 4-го шлуночка, дименгідринат пригнічує позиви до блювання та запаморочення. Отже, дименгідринат впливає, головним чином, на центральну вестибулярну систему.

Завдяки своїй здатності блокувати кальцієві рецептори цинаризин пригнічує надходження кальцію до вестибулярних сенсорних клітин, тим самим діючи як вестибулолітичний засіб. Отже, цинаризин впливає, головним чином, на периферичну вестибулярну систему.

І цинаризин, і дименгідринат є відомими засобами для лікування запаморочення. За результатами випробувань, комбінований засіб за своєю ефективністю перевищує кожен з цих препаратів окремо. Як засіб проти захитування цей препарат вивчений не був.

Фармакокінетика.

Всмоктування та розподіл. Після застосування дименгідринату внутрішньо з нього швидко вивільняється дифенгідрамін. Дифенгідрамін та цинаризин швидко всмоктуються із шлунково-кишкового тракту. У людини максимальні концентрації цинаризину та дифенгідраміну в плазмі ($C_{\text{макс}}$) досягаються протягом 2-4 годин. Періоди напіввиведення обох речовин із плазми становлять від 4 до 5 годин (незважаючи на те, застосовуються вони окремо чи у складі комбінованого засобу).

Метаболізм. Цинаризин та дифенгідрамін інтенсивно метаболізуються в печінці. Цинаризин метаболізується за рахунок реакцій гідроксилювання циклу, які частково каталізуються ізоферментом CYP2D6 цитохрому, та реакцій N-дезалкілювання, відносно яких ізоферменти цитохрому проявляють низьку вибірковість. Основний шлях метаболізму дифенгідраміну послідовне N-деметилування третинного аміну. Дослідження *in vitro* на мікросомальних фракціях з печінки людини вказують на те, що ці реакції протікають за участю різних ізоферментів цитохрому, у тому числі ізоферменту CYP2D6.

Оскільки обидва діючих компоненти препарату Арлеверт® інтенсивно метаболізуються печінковими ферментами системи цитохрому P450, у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки плазмові концентрації компонентів (у незміненому вигляді) та період їх напіввиведення збільшуються. Відносно дифенгідраміну це було показано у пацієнтів з цирозом печінки.

Виведення. Цинаризин виводиться, головним чином, з калом (на 40-60 %) і частково – із сечею (в основному, у вигляді метаболітів, кон'югованих із глюкуроноювою кислотою). Дифенгідрамін виводиться головним чином із сечею і в основному у вигляді метаболітів; основним метаболітом (40-60 %) є дезаміноване похідне – дифенілметоксіоцтова кислота.

Дифенгідрамін виводиться виключно через нирки, тому Арлеверт® не слід застосовувати хворим з тяжким порушенням функції нирок (кліренсом креатиніну $\leq$ 25 мл/хв).

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу.

Протипоказання.

Алергічні реакції на діючі речовини, дифенгідрамін або інші антигістамінні засоби схожої структури, або на будь-яку допоміжну речовину.

Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну $\leq$ 25 мл/хв).

Тяжкі порушення функції печінки.

Закритокутова глаукома.

Судоми.

Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск.

Алкоголізм.

Затримка сечі, спричинена порушеннями з боку сечовипускального каналу та передміхурової залози.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антихолінергічна та седативна ефективність препарату Арлеверт® може посилюватися на фоні застосування інгібіторів моноаміноксидази. Дію препарату може бути посилено прокарбазином.

Як і інші антигістамінні засоби, Арлеверт® може посилювати седативну ефективність препаратів, що пригнічують ЦНС, зокрема алкоголю, барбітуратів, наркотичних анальгетиків та транквілізаторів. Пацієнтів слід попереджати про те, щоб вони не вживали алкогольних напоїв. Арлеверт® також може посилювати дію гіпотензивних засобів, ефедрину та антихолінергічних засобів, зокрема атропіну та трициклічних антидепресантів.

Арлеверт® може маскувати прояви ототоксичної дії антибіотиків-аміноглікозидів та реакцію шкіри на шкірні алергічні проби.

Слід уникати одночасного застосування препаратів, що подовжують інтервал QT на ЕКГ (наприклад антиаритмічних засобів класів IA та III).

Інформація про можливу фармакокінетичну взаємодію цинаризину та дифенгідраміну з іншими лікарськими засобами відсутня в достатньому обсязі. Дифенгідрамін пригнічує метаболічні процеси, опосередковані ізоферментом CYP2D6 цитохрому, тому при застосуванні препарату Арлеверт® в комбінації з субстратами цього ферменту (особливо такими, що мають вузький терапевтичний діапазон) рекомендується дотримуватися обережності.

Особливості застосування.

Арлеверт® не викликає значного зниження артеріального тиску, проте пацієнтам зі зниженим артеріальним тиском його слід застосовувати з обережністю.

Щоб звести до мінімуму подразнення шлунка, Арлеверт® слід застосовувати після їжі.

Арлеверт® слід з обережністю застосовувати пацієнтам із захворюваннями або станами, які можуть посилитися на фоні застосування антихолінергічних засобів, наприклад у пацієнтів з підвищеним внутрішньоочним тиском, непрохідністю воротаря (пілоруса) шлунка та дванадцятипалої кишки, гіпертрофією простати, артеріальною гіпертензією, тиреотоксикозом або тяжкою ішемічною хворобою серця.

Арлеверт® слід з обережністю застосовувати пацієнтам з хворобою Паркінсона.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Ступінь безпеки препарату Арлеверт® для вагітних жінок не встановлений.

Дименгідринат може чинити стимулювальний ефект на мускулатуру матки та скорочувати тривалість пологів, тому Арлеверт® не слід застосовувати під час вагітності.

Період годування груддю. Дименгідринат та цинаризин проникають у грудне молоко матері, тому Арлеверт® не слід застосовувати жінкам, які годують груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Препарат Арлеверт® може спричинити сонливість, особливо на початковому етапі лікування. У таких випадках пацієнти не повинні керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі. По 1 таблетці 3 рази на добу. Таблетки приймають після їжі, не розжовують та запивають невеликою кількістю рідини, наприклад ½склянки води.

Пацієнти літнього віку. Корекція дози не потрібна.

Порушення функції нирок. Пацієнтам з порушеннями функції нирок легкого або середнього ступеня тяжкості Арлеверт® слід застосовувати з обережністю.

Порушення функції печінки. Дослідження застосування препарату пацієнтам з порушеннями функції печінки не проводилися.

В цілому, тривалість застосування препарату не повинна перевищувати 4 тижнів. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар.

Діти.

Дітям застосовувати препарат не рекомендується через відсутність даних щодо його застосування.

Передозування.

До симптомів передозування препарату Арлеверт® належать сонливість, запаморочення та атаксія у поєднанні з такими проявами антихолінергічної дії, як сухість у роті, почервоніння обличчя, розширення зіниць, тахікардія, лихоманка, головний біль та затримка сечі. Можуть виникати і такі ускладнення, як судоми, галюцинації, збудження, пригнічення дихання, артеріальна гіпертензія, тремор та кома (особливо у разі тяжкого передозування).

Лікування. У разі пригнічення дихання або гострої недостатності кровообігу пацієнту слід призначити підтримувальну терапію. Рекомендується промити шлунок ізотонічним розчином хлориду натрію. Слід уважно стежити за температурою тіла, оскільки інтоксикація антигістамінними засобами може спричинити лихоманку (особливо у дітей).

При переймоподібних болях можна призначити барбітурати короткої дії, проте застосовувати їх слід з обережністю. У разі вираженої антихолінергічної дії на ЦНС слід провести пробу з фізостигміном, а потім призначити фізостигмін шляхом введення повільної внутрішньовенної інфузії (або, за необхідності, шляхом введення внутрішньом'язової ін'єкції) в дозі 0,03 мг/кг маси тіла (максимальна доза для дорослих – 2 мг, максимальна доза для дітей – 0,5 мг).

Дименгідринат можна видаляти з крові за допомогою гемодіалізу, проте такий спосіб лікування при передозуванні вважається неприйнятним. Видаляти з крові необхідну кількість препарату можна за допомогою гемоперфузії із застосуванням активованого вугілля. Дані щодо видалення цинаризину за допомогою гемодіалізу відсутні.

Побічні реакції.

Побічними реакціями, що найчастіше спостерігалися під час проведення клінічних випробувань були сплутаність свідомості (сонливість, відчуття втоми, стомлюваність, оглушення), що спостерігалася у 8 % хворих, а також сухість у роті, що спостерігалася у 5 % хворих. Зазвичай ці реакції перебігають в легкій формі та припиняються протягом декількох днів навіть на фоні тривалого застосування.

Побічні дії, що виникали на фоні застосування препарату Арлеверт®, за даними клінічних випробувань та подальших спонтанних повідомлень, приведені в таблиці:

Органи та системи органів	Частота			
	Часто >1/100, <1/10	Іноді >1/1000, <1/100	Рідко >1/10000, <1/1000	Дуже рідко <1/10000

З боку системи крові та лімфатичної системи				Лейкопенія Тромбоцитопенія Апластична анемія
З боку імунної системи			Алергічні реакції (наприклад шкірні реакції)	
З боку нервової системи	Сонливість Головний біль	Парестезія Амнезія Шум у вухах Тремор Нервозність Судоми		
З боку органів зору			Порушення зору	
З боку травної системи	Сухість у роті Біль в животі	Диспепсія Нудота Діарея		
З боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини		Пітливість Висип	Фотосенсибілізація	
З боку нирок та сечовивідних шляхів			Утруднення початку сечовипускання	

Крім того, із застосуванням дименгідринату та цинаризину пов'язані такі побічні реакції:

Дименгідрилат: парадоксальна збудливість, посилення вже наявної закритокутової глаукоми, оборотний агранулоцитоз.

Цинаризин: запор, збільшення маси тіла, відчуття стиснення в грудях, холестатична жовтяниця, екстрапірамідні порушення, шкірні реакції, що нагадують системний червоний вовчак, плескатий лишай.

Термін придатності. 3 роки. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Особливі умови зберігання не вимагаються. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. 15 або 20, або 25 таблеток у блістері; по 1 блістеру по 20 таблеток або по 2 блістера по 15 таблеток, або по 2 або 4 блістера по 25 таблеток в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Хенніг Арцнайміттель ГмбХ & Ко КГ

Місцезнаходження виробника та адреса місця його провадження діяльності.

Лібігштрассе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина.

Заявник.

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.

Місцезнаходження заявника та адреса місця його провадження діяльності.

1, Авеню де ла Гар, Л-1611 Люксембург, Люксембург.