

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arlevertan 20 mg/40 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 20 mg di cinnarizina e 40 mg di dimenidrinato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Comprese di colore bianco, di forma rotonda e biconvessa con una "A" in rilievo su di un lato, avente un diametro di 8,1 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei sintomi vertiginosi di varia origine.
Arlevertan è indicato negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti:

1 compressa tre volte al di.

Anziani:

Posologia come per gli adulti.

Insufficienza renale:

Arlevertan deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata. I pazienti con una clearance della creatinina < 25 ml/min (insufficienza renale grave) non devono utilizzare Arlevertan.

Insufficienza epatica:

Non sono disponibili studi in pazienti con insufficienza epatica. I pazienti con insufficienza epatica grave non devono utilizzare Arlevertan.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di Arlevertan nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

In genere la durata del trattamento non deve superare le quattro settimane. Spetta al medico decidere circa la necessità di un trattamento più prolungato.

Modo di somministrazione

Le compresse di Arlevertan vanno assunte dopo i pasti, senza masticare, con un po' di liquido.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, alla difenidramina o ad altri antistaminici con struttura simile, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La difenidramina viene escreta totalmente attraverso il rene e i pazienti con insufficienza renale grave sono stati esclusi dal programma di sviluppo clinico. I pazienti con una clearance della creatinina ≤ 25 ml/min (insufficienza renale grave) non devono utilizzare Arlevertan. Entrambi i componenti attivi di Arlevertan sono ampiamente metabolizzati dagli enzimi epatici del citocromo P450; quindi, nei pazienti con insufficienza epatica grave le concentrazioni plasmatiche di entrambi i farmaci immo­dicati e le loro emivite aumentano. Ciò è stato dimostrato per la difenidramina nei pazienti cirrotici. Di conseguenza i pazienti con insufficienza epatica grave non devono utilizzare Arlevertan.

Arlevertan non deve essere somministrato a pazienti con glaucoma da chiusura d'angolo, convulsioni, sospetto aumento della pressione intracranica, abuso di alcol o ritenzione urinaria legata a disturbi uretro-prostatici.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Arlevertan non riduce in modo significativo la pressione arteriosa e tuttavia deve essere usato con prudenza nei pazienti ipotesi.

Arlevertan deve essere assunto dopo i pasti per ridurre al minimo l'eventuale irritazione gastrica.

È necessario essere prudenti nel somministrare Arlevertan a pazienti con condizioni che potrebbero aggravarsi a causa della terapia anticolinergica, ad es. innalzamento della pressione intra-oculare, ostruzione piloro-duodenale, ipertrofia prostatica, ipertensione, ipertiroidismo o grave coronaropatia.

È necessario essere prudenti nel somministrare Arlevertan a pazienti con morbo di Parkinson.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Gli effetti anticolinergici e sedativi di Arlevertan possono essere potenziati dagli inibitori della monoaminossidasi. La procarbazina può intensificare l'effetto di Arlevertan.

Come gli altri antiistaminici, Arlevertan può potenziare gli effetti sedativi dei depressivi del sistema nervoso centrale (SNC), inclusi alcol, barbiturici, analgesici narcotici e tranquillanti. È necessario avvertire i pazienti che devono evitare l'assunzione di bevande alcoliche.

Arlevvertan può inoltre potenziare gli effetti degli antiipertensivi, dell'efedrina e degli anticolinergici come l'atropina e degli antidepressivi triciclici.

Arlevvertan può mascherare i sintomi ototossici associati agli antibiotici aminoglicosidici e la risposta della pelle ai test allergici cutanei.

Si deve evitare la somministrazione concomitante dei medicinali che prolungano l'intervallo QT dell'ECG, come gli antiaritmici di classe Ia e di classe III.

Le informazioni sulle possibili interazioni farmacocinetiche della cinnarizina e della difenidramina con altri medicinali sono limitate. La difenidramina inibisce il metabolismo mediato dal CYP2D6; si consiglia cautela nell'associare Arlevvertan con substrati di questo enzima, soprattutto quelli con un intervallo terapeutico ridotto.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sulla sicurezza di Arlevvertan in gravidanza umana. Gli studi sugli animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale e sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio teratogeno dei singoli principi attivi, dimenidrinato/difenidramina e cinnarizina è basso. In studi su animali non è stato osservato alcun effetto teratogeno.

I dati relativi all'uso di Arlevvertan in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Sulla base dei dati sull'uomo si ritiene che il dimenidrinato possa avere un effetto ossitocico e accorciare il travaglio.

Arlevvertan non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Il dimenidrinato e la cinnarizina sono escreti nel latte materno. Arlevvertan non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Nessun dato disponibile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Arlevvertan può avere una influenza minore sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Arlevvertan può provocare torpore, in particolare all'inizio del trattamento. I pazienti che manifestano torpore non devono guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse (ADR) più frequenti riscontrate negli studi clinici sono sonnolenza (inclusi torpore, stanchezza, spossatezza, stordimento) nell'8% circa dei pazienti e secchezza delle fauci nel 5% circa dei pazienti. Queste reazioni sono solitamente di lieve entità e

scompaiono nell'arco di alcuni giorni pur continuando il trattamento. La tabella seguente elenca la frequenza delle reazioni avverse ad Arlevertan emerse dagli studi clinici e dalle segnalazioni spontanee dei pazienti.

Elenco tabellare delle reazioni avverse.

Frequenza delle reazioni avverse	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000
Classificazione sistemica organica				
Patologie del sistema emolinfopoietico				Leucopenia Trombopenia Anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni da ipersensibilità (ad es. reazioni cutanee)	
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza Cefalea	Parestesia Amnesia Tinnito Tremore Nervosismo Convulsioni		
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista	
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci Dolori addominali	Dispepsia Nausea Diarrea		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Sudorazione Eruzioni cutanee	Fotosensibilità	
Patologie renali e urinarie			Esitazione minzionale	

Si riportano inoltre le seguenti reazioni avverse riscontrate in associazione al dimenidrinato e alla cinnarizina (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Dimenidrinato: eccitazione paradossale (in particolare nei bambini), peggioramento del glaucoma da chiusura d'angolo, agranulocitosi reversibile.

Cinnarizina: stipsi, aumento ponderale, tensione al petto, itterizia colestatica, sintomi extrapiramidali, reazioni cutanee simil-lupus, lichen planus.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio da Arlevertan includono torpore, capogiro e atassia con effetti anticolinergici come secchezza delle fauci, arrossamento del volto, dilatazione delle pupille, tachicardia, ipertensione, cefalea e ritenzione urinaria. Possono verificarsi convulsioni, allucinazioni, eccitazione, depressione respiratoria, ipertensione, tremore e coma, specialmente in caso di massiccio sovradosaggio.

Gestione del sovradosaggio: è necessario adottare misure generali di supporto per il trattamento dell'insufficienza respiratoria o circolatoria. Si raccomanda l'esecuzione della lavanda gastrica con soluzione isotonica di sodio cloruro. Occorre monitorare con attenzione la temperatura corporea poiché può manifestarsi ipertensione come conseguenza dell'intossicazione da antistaminici, in particolare nei bambini.

È possibile controllare i sintomi simili a crampi attraverso la somministrazione attenta di barbiturici ad azione rapida. In caso di marcati effetti anticolinergici centrali, è necessario somministrare fisostigmina (dopo relativo esame) lentamente per via endovenosa (o, se necessario, per via intramuscolare): 0,03 mg/kg di peso corporeo (max. 2 mg negli adulti e max. 0,5 mg nei bambini).

Il dimenidrinato è dializzabile e tuttavia il trattamento del sovradosaggio mediante questa procedura non è considerato soddisfacente. L'emoperfusione con carbone attivato consente l'eliminazione del dimenidrinato in misura sufficiente. Non vi sono dati sulla dializzabilità della cinnarizina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antivertigine, codice ATC: N07CA52.

Il dimenidrinato, il sale cloroteofillinico della difenidramina, è un antiistaminico con proprietà anticolinergiche (antimuscariniche), che esercita effetti parasimpatolitici e depressivi sul sistema nervoso centrale. Il dimenidrinato ha effetti antiemetici e antivertiginosi poiché influenza la zona trigger dei chemiorecettori nella regione del IV ventricolo, agendo pertanto in misura predominante sul sistema vestibolare centrale.

La cinnarizina, per le sue proprietà di calcio-antagonista, esercita prevalentemente un'azione sedativa sul sistema vestibolare inibendo l'afflusso di calcio nelle cellule sensoriali vestibolari, e pertanto agisce in misura predominante sul sistema vestibolare periferico.

È nota l'efficacia della cinnarizina e del dimenidrinato nel trattamento delle vertigini. Nella popolazione studiata il prodotto di associazione è più efficace dei singoli componenti.

Il prodotto non è stato studiato nella cinetosi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione:

Dopo somministrazione orale il dimenidrinato rilascia rapidamente la sua componente di difenidramina. La difenidramina e la cinnarizina vengono rapidamente assorbite dal tratto gastrointestinale. Nell'uomo le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) delle due sostanze vengono raggiunte in 2-4 ore, mentre l'emivita di eliminazione plasmatica di entrambe è compresa tra 4 e 5 ore, sia dopo la somministrazione di una singola sostanza che del prodotto di associazione.

Biotrasformazione:

La cinnarizina e la difenidramina vengono ampiamente metabolizzate nel fegato. Il metabolismo della cinnarizina comporta reazioni di idrossilazione dell'anello in parte catalizzate dal CYP2D6 e reazioni di N-dealchilazione da parte degli enzimi del CYP a bassa specificità. La via principale del metabolismo della difenidramina è la N-demetilazione sequenziale dell'amina terziaria. Studi in vitro su microsomi epatici umani indicano il coinvolgimento di diversi enzimi del CYP, compreso il CYP2D6.

Eliminazione:

La cinnarizina viene eliminata principalmente attraverso le feci (40-60%) e in minore misura anche nelle urine, soprattutto sotto forma di metaboliti coniugati con l'acido glucuronico. La principale via di eliminazione della difenidramina è nelle urine, soprattutto sotto forma di metaboliti, con una predominanza (40-60%) del composto deaminato, l'acido difenilmetossiacetico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute con l'associazione della cinnarizina e del dimenidrinato, sulla fertilità con la cinnarizina o il dimenidrinato e sullo sviluppo embrionale/fetale con il dimenidrinato e sulla teratogenicità con la cinnarizina. In uno studio sui ratti la cinnarizina ha determinato una riduzione delle dimensioni della cucciolata, un aumento del numero dei feti riassorbiti e una riduzione del peso alla nascita dei cuccioli.

Il potenziale genotossico e cancerogeno della associazione cinnarizina/dimenidrinato non è stato completamente valutato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina,
amido di mais,
talco,
ipromellosa,
silice anidra colloidale,
magnesio stearato,
sodio croscarmellosa.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola contenente 20, 50 o 100 compresse.

Le compresse sono disponibili in blister in PVC/PVDC/alluminio da 20 o 25 compresse, a seconda dei casi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 037887015
AIC n. 037887027
AIC n. 037887039

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26.09.2008
Data del rinnovo più recente: 10.05.2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco