

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arlevertan 20 mg/40 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni 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.

Compresse di colore bianco a giallo chiaro, di forma rotonda e biconvessa con una "A" in rilievo su di un lato, avente un diametro di 8 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 dì.

##### *Anziani:*

Posologia come per gli adulti.

##### *Compromissione renale:*

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

##### *Compromissione epatica:*

Non sono disponibili studi in pazienti con compromissione epatica. I pazienti con compromissione 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 generale, 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 Arlevvertan 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 compromissione renale grave sono stati esclusi dal programma di sviluppo clinico. I pazienti con una clearance della creatinina  $\leq 25$  ml/min (compromissione renale grave) non devono utilizzare Arlevvertan.

Entrambi i componenti attivi di Arlevvertan sono ampiamente metabolizzati dagli enzimi epatici del citocromo P450; quindi, nei pazienti con compromissione epatica grave le concentrazioni plasmatiche dei farmaci immodificati e le loro emivite aumentano. Ciò è stato dimostrato per la difenidramina nei pazienti cirrotici. Di conseguenza i pazienti con compromissione epatica grave non devono utilizzare Arlevvertan.

Arlevvertan 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 di impiego**

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

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

Si deve prestare cautela nel somministrare Arlevvertan a pazienti con condizioni che possono aggravarsi a causa della terapia anticolinergica, ad es. innalzamento della pressione intra-oculare, ostruzione piloro-duodenale, ipertrofia prostatica, ipertensione, ipertiroidismo o grave coronaropatia.

Si deve prestare cautela nel somministrare Arlevvertan a pazienti con malattia di Parkinson.

#### Sodio

Arlevvertan contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

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

Come gli altri antiistaminici, Arlevertan può potenziare gli effetti sedativi dei depressivi del sistema nervoso centrale (SNC), inclusi alcol, barbiturici, analgesici narcotici e tranquillanti. I pazienti devono essere avvertiti sull'evitare l'assunzione di bevande alcoliche. Arlevertan può inoltre potenziare gli effetti degli antiipertensivi, dell'efedrina e degli anticolinergici come l'atropina e degli antidepressivi triciclici.

Arlevertan 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 potenziali 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 Arlevertan con substrati di questo enzima, soprattutto quelli con un intervallo terapeutico ridotto.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non vi sono dati sulla sicurezza di Arlevertan 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.

Non vi sono dati relativi all'uso di Arlevertan in donne in gravidanza. 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.

Arlevertan non è raccomandato durante la gravidanza.

##### Allattamento

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

##### Fertilità

Non nota.

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

Arlevertan può avere un'influenza minore sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Arlevertan può provocare torpore, in particolare all'inizio del trattamento. I pazienti affetti da ciò non devono guidare o utilizzare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più frequenti riscontrate negli studi clinici sono sonnolenza (inclusi torpore, stanchezza, affaticamento, stordimento) nell'8% circa dei pazienti e bocca secca 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 al farmaco	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1 000, <1/100	Raro ≥1/10 000, <1/1 000	Molto raro <1/10 000
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>				
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	Bocca secca 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

## **4.9 Sovradosaggio**

I sintomi di sovradosaggio da Arlevertan includono torpore, capogiro e atassia con effetti anticolinergici come bocca secca, 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: si devono 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. Si deve 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, si deve 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. Una sufficiente eliminazione può essere ottenuta mediante emoperfusione con carbone attivato. 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 centralmente. La sostanza ha effetti antiemetici e antivertiginosi poiché influenza la zona trigger dei chemiorecettori nella regione del IV ventricolo. Il dimenidrinato agisce 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. La cinnarizina 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 ( $C_{max}$ ) della difenidramina e della cinnarizina vengono raggiunte in 2-4 ore. L'emivita di eliminazione plasmatica di entrambe le sostanze 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 preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di 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 dell'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 condizione particolare 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  
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**

07/2021

#### **Classe C/RR**

##### **Prezzo**

Arlevertan 20 mg/40 mg compresse – confezione da 20 compresse €16,30

Arlevertan 20 mg/40 mg compresse – confezione da 50 compresse €29,00

Prezzi soggetti a possibili variazioni.