RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Arlevertan 20 mg/40 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 20 mg de cinnarizine et 40 mg de diménhydrinate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Comprimés ronds et biconvexes de couleur blanche à jaune clair portant la mention ‘A’ gravée sur une face, d’un diamètre de 8 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes vertigineux de causes diverses.
Arlevertan est indiqué chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d’administration

Posologie

Adultes :
1 comprimé trois fois par jour.

Sujets âgés :
Même posologie que chez l’adulte.

Insuffisants rénaux :
Arlevertan sera utilisé avec prudence chez les patients atteints d’insuffisance rénale légère à modérée. Arlevertan ne doit en aucun cas être utilisé chez les patients présentant une clairance de la créatinine $\leq$ 25 ml/min (insuffisance rénale sévère).

Insuffisants hépatiques :
Aucune étude n’a été menée chez l’insuffisant hépatique. Arlevertan ne doit en aucun cas être utilisé chez les patients atteints d’insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique :
La sécurité et l’efficacité d’Arlevertan chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n’ont pas été établies. Aucune donnée n’est disponible.

En général, la durée du traitement ne doit pas excéder quatre semaines. Seul le médecin peut décider de la nécessité de poursuivre un traitement plus longtemps.

Mode d'administration

Les comprimés Arlevertan doivent être pris sans les croquer, avec un peu de liquide, après les repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, à la diphenhydramine ou à d'autres antihistaminiques de structure similaire ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

La diphenhydramine étant totalement éliminée par voie rénale, les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ont été exclus du programme de développement clinique. Arlevertan ne doit en aucun cas être utilisé chez les patients présentant une clairance de la créatinine ≤ 25 ml/min (insuffisance rénale sévère).

Étant donné que les deux principes actifs d'Arlevertan sont majoritairement métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 hépatique, la concentration plasmatique du médicament sous sa forme inchangée, ainsi que sa demi-vie, augmenteront chez l'insuffisant hépatique sévère. Cet effet a notamment été observé avec la diphenhydramine chez des patients cirrhotiques. En conséquence, Arlevertan ne doit en aucun cas être utilisé chez l'insuffisant hépatique sévère.

Arlevertan ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'un glaucome par fermeture de l'angle, de convulsions, d'une hypertension intracrânienne soupçonnée, d'une dépendance à l'alcool ou d'une rétention urinaire due à des troubles urétroprostatiques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Arlevertan n'entraîne pas d'hypotension artérielle significative. Néanmoins, il sera utilisé avec prudence chez le patient hypotendu.

La prise d'Arlevertan après les repas permet de minimiser le risque d'agression de la muqueuse gastrique.

Arlevertan sera utilisé avec prudence chez les patients dont les maladies sont susceptibles d'être aggravées par un traitement anticholinergique, telles qu'une hypertension intraoculaire, une obstruction pyloroduodénale, une hypertrophie prostatique, une hypertension, une hyperthyroïdie ou une cardiopathie coronarienne sévère.

Arlevertan sera administré avec précautions chez le patient atteint de la maladie de Parkinson.

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Les effets anticholinergiques et sédatifs d'Arlevertan peuvent être accrus par les inhibiteurs de la monoamine oxydase. La procarbazine est susceptible d'accroître l'effet d'Arlevertan.

Comme pour les autres antihistaminiques, Arlevertan est susceptible d'accroitre les effets sédatifs des dépresseurs du SNC, notamment l'alcool, les barbituriques, les analgésiques narcotiques et les tranquillisants. La prise de boissons alcoolisées devra être évitée. Arlevertan est également susceptible d'augmenter les effets des antihypertenseurs, de l'éphédrine et des anticholinergiques comme l'atropine et les antidépresseurs tricycliques.

Il est possible qu'Arlevertan puisse masquer des symptômes ototoxiques liés aux antibiotiques aminoglycosidiques et qu'il masque la réponse cutanée aux tests d'allergie cutanés.

L'administration concomitante de médicaments allongeant l'intervalle QT de l'ECG (comme les antiarythmiques de Classe Ia et III) devra être évitée.

Les données disponibles sur les interactions pharmacocinétiques possibles avec la cinnarizine et la diphenhydramine et avec d'autres médicaments restent limitées. La diphenhydramine inhibe le métabolisme par le CYP2D6 ; une attention particulière est donc nécessaire en cas d'association d'Arlevertan à des substrats de cette enzyme, en particulier ceux dont l'index thérapeutique est étroit.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
La sécurité d'Arlevertan chez la femme enceinte n'a pas été établie. Les études animales ne sont pas concluantes pour ce qui est des effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal et le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Le risque tératogène de l'un et l'autre principe actif (diménhydrinate/diphenhydramine et cinnarizine) est faible. Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet tératogène.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'Arlevertan chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Compte tenu des données cliniques disponibles, le diménhydrinate est susceptible de provoquer un effet oxytocique et donc de raccourcir le travail.

Arlevertan n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement
Le diménhydrinate et la cinnarizine sont excrétés dans le lait maternel. Arlevertan ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité
Non connue.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Arlevertan peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Une somnolence est possible avec Arlevertan, en particulier en début de traitement. Les patients touchés de ce type de troubles devront donc cesser de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des études cliniques sont : la somnolence (notamment assoupissements, fatigue, hébétement et léthargie) touchant près de 8% des

patients et la xérostomie touchant près de 5% des patients. Ces réactions sont généralement d'intensité légère et disparaissent en quelques jours même quand le traitement est continué. La fréquence des effets indésirables liés à Arlevertan observés au cours des études cliniques et ayant fait l'objet de rapports spontanés de la part des patients est décrite dans le tableau suivant.

Liste sous forme de tableau des effets indésirables:

Fréquence des effets indésirables	**Fréquents ≥1/100, <1/10**	**Peu fréquents ≥1/1 000, <1/100**	**Rares ≥1/10 000, <1/1 000**	**Très rares <1/10 000**
Classe de système d'organes				
Affections hématologiques et du système lymphatique				Leucopénie Thrombopénie Anémie aplasique
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité (ex. réactions cutanées)	
Affections du système nerveux	Somnolence Céphalées	Paresthésie Amnésie Acouphène Tremblement Nervosité Convulsions		
Affections oculaires			Troubles visuels	
Affections gastro-intestinales	Sécheresse buccale Douleurs abdominales	Dyspepsie Nausées Diarrhée		
Affections de la peau et du tissus sous-cutané		Sudation Éruption cutanée	Photosensibilité	
Affections du rein et des voies urinaires			Retard mictionnel	

En outre, les effets indésirables suivants sont associés au diménhydrinate et à la cinnarizine (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :
Diménhydrinate : excitation paradoxale (en particulier chez l'enfant), aggravation d'un glaucome par fermeture de l'angle existant, agranulocytose réversible.
Cinnarizine : constipation, gain pondéral, oppression thoracique, ictère cholestatique, symptômes extrapyramidaux, plaques érythémateuses pseudo-lupiques, lichen plan.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be - Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be.

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les symptômes de surdosage avec Arlevertan incluent la somnolence, l'état vertigineux et l'ataxie associés à des effets anticholinergiques comme la sécheresse buccale, les rougeurs de la face, la dilatation des pupilles, la tachycardie, la pyrexie, les céphalées et la rétention urinaire. Les convulsions, les hallucinations, l'excitation, la dépression respiratoire, l'hypertension, les tremblements et le coma sont possibles, en particulier en cas de surdosage important.

Prise en charge du surdosage : les mesures habituelles appropriées seront mises en œuvre afin de traiter l'insuffisance respiratoire ou la défaillance circulatoire. Un lavage gastrique par solution de chlorure de sodium isotonique est recommandé. La température corporelle sera étroitement surveillée, car la pyrexie est une conséquence possible de l'intoxication par antihistaminiques, en particulier chez l'enfant.

Des symptômes à type de crampes peuvent être contrôlés par l'application minutieuse d'un barbiturique d'action brève. En cas d'effets anticholinergiques centraux marqués, de la physostigmine (après test de la physostigmine) sera lentement administrée par voie intraveineuse (ou, si nécessaire, par voie intramusculaire) : 0,03 mg/kg de poids corporel (2 mg max. chez l'adulte et 0,5 mg max. chez l'enfant).

Le diménhydrinate est dialysable. Néanmoins, la prise en charge du surdosage par ce biais est considérée comme insatisfaisante. Une élimination suffisante peut être obtenue par hémoperfusion à l'aide de charbon activé. Il n'existe aucune donnée disponible sur la capacité de la cinnarizine à être dialysée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antivertigineux, code ATC : N07CA52.

Le diménhydrinate, le sel de chlorothéophylline de la diphenhydramine, a une action antihistaminique associée à des propriétés anticholinergiques (antimuscariniques) exerçant des effets parasympatholytiques et dépresseurs du système nerveux central. La substance montre des effets antiémétiques et antivertigineux par influence sur la zone gâchette de l'area postrema du plancher du IV^{e} ventricule (*chemoreceptor trigger zone*, CTZ). Le diménhydrinate agit donc de manière prédominante sur le système vestibulaire central.

Vu ses propriétés antagonistes calciques, la cinnarizine agit principalement en tant que sédatif vestibulaire par inhibition de l'influx calcique dans les cellules sensorielles vestibulaires. La cinnarizine agit donc de manière prédominante sur le système vestibulaire périphérique.

La cinnarizine et le diménhydrinate sont tous deux connus pour leur efficacité dans le traitement des vertiges. L'association des deux substances est plus efficace que l'utilisation seule de chaque composé chez la population étudiée.

Le produit n'a pas été évalué sur le mal des transports.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

<u>Absorption et distribution</u>
Après administration orale, le diménhydrinate libère rapidement son fragment diphenhydramine.

La diphenhydramine et la cinnarizine sont rapidement absorbées au niveau gastro-intestinal. Chez l'être humain, on atteint les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de la cinnarizine et de la diphenhydramine entre 2-4 heures. Les demi-vies d'élimination plasmatique des deux substances sont de l'ordre de 4 à 5 heures, qu'elles soient administrées seules ou en association.

Biotransformation
La cinnarizine et la diphenhydramine sont fortement métabolisées par le foie. Le métabolisme de la cinnarizine fait intervenir des réactions d'hydroxylation du noyau qui sont en partie catalysées par le CYP2D6 et des réactions de N-désalkylation de faible spécificité aux enzymes CYP. La voie métabolique principale de la diphenhydramine consiste en des N-déméthylations successives de l'amine tertiaire. Les études *in vitro* sur les microsomes hépatiques humains indiquent l'implication de diverses enzymes CYP, notamment du CYP2D6.

Élimination
La voie principale d'élimination de la cinnarizine sont les selles (40-60 %) et dans une moindre mesure, les urines, majoritairement sous la forme de métabolites conjugués à de l'acide glucuronique. La voie principale d'élimination de la diphenhydramine est la voie urinaire, principalement sous la forme de métabolites, le composé désaminé, l'acide acétique diphénylméthoxy, représentant le métabolite principal (40-60 %).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée sur l'association de la cinnarizine et du diménhydrinate, des études conventionnelles de fertilité sur la cinnarizine ou le diménhydrinate et des études conventionnelles sur le développement embryo/fœtal avec le diménhydrinate et sur la tératogénicité avec la cinnarizine n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Au cours d'une étude chez le rat, la cinnarizine a entraîné une diminution de la taille de la portée, une augmentation du nombre de fœtus résorbés et une diminution du poids des nouveaux nés.

Le potentiel génotoxique et carcinogène de l'association cinnarizine/diménhydrinate n'a pas été totalement évalué.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Amidon de maïs
Talc
Hypromellose
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Croscarmellose sodique

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Aucune précaution particulière de conservation n'est requise pour ce médicament.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte contenant 20, 50 ou 100 comprimés.
Les comprimés sont conditionnés sous plaquettes thermoformées [PVC/PVDC/Aluminium] contenant 20 ou 25 comprimés selon les cas.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE : BE316872
LU : MA number 2008010004

- 0473026 : 1*20 CRP.SS BLIST.
- 0473043 : 1*50 CRP.SS BLIST.
- 0473057 : 1*100 CRP.SS BLIST.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Belgique :
Date de première autorisation : 28.04.2008
Date de dernier renouvellement : 16.02.2017

Luxembourg :
Date de première autorisation : 06.02.2008
Date de dernier renouvellement : 01.03.2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

date d'approbation: 06/2025