



## ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА АРЛЕВЕРТ®

**Препаратнинг савдо номи:** Арлеверт®

**Таъсир этувчи моддалар (ХПН):** циннаризин/дименгидринат

**Дори шакли:** таблеткалар

**Таркиби:**

битта таблетка қуйидагиларни сақлайди:

*фаол моддалар:* 20 мг циннаризин ва 40 мг дименгидринати;

*ёрдамчи моддалар:* микрокристалл целлюлоза, маккажўхори крахмали, тальк, гипромеллоза, сувсиз коллоид кремний диоксида, магний стеарати, кроскармеллозаннинг натрийли тузи.

**Таърифи:** думалоқ шаклли, оқ рангдан оч сариқ ранггача икки томонлама қаварик, бир томонида “А” ўймали таблеткалар; диаметри - 8 мм.

**Фармакотерапевтик гуруҳи:** бош айланишини бартараф этадиган препаратлар.

**АТХ коди:** N07CA52.

### **Фармакологик хусусиятлари**

#### ***Фармакодинамикаси***

Дифенгидраминнинг хлортеофиллин тузи дименгидринат антихолинергик (антимускарин) фаоллиги бўлган антигистамин восита сифатида таъсир қилади, у МНТ га парасимпатолитик ва сусайтирувчи таъсир кўрсатади. Ушбу препарат 4 чи қоринчаси соҳасидаги триггер соҳанинг хеморецепторларига таъсир қилиб, қусишни ва бош айланишини бостиради. Шундай қилиб, дименгидринат, асосан, марказий вестибуляр тизимга таъсир қилади.

Циннаризин, ўзининг кальций рецепторларини блоклаш хусусияти туфайли, вестибуляр сенсор хужайраларга кальций келиб тушишини бостиради, шу йўл билан, энг аввало вестибулолитик восита сифатида таъсир қилади. Шундай қилиб, циннаризин, асосан, периферик вестибуляр тизимга таъсир қилади.

Циннаризин ҳам, дименгидринат ҳам бош айланишини даволаш учун танилган самарадор восита бўлиб ҳисобланадилар. Синовларнинг натижаларига кўра мажмуавий восита ўзининг самарадорлиги бўйича ушбу препаратларнинг ҳар бирини алоҳида қўлланганига нисбатан устун экан.

Чайқалишни бартараф қиладиган восита сифатида, ушбу препарат ўрганилмаган.

#### ***Фармакокинетикаси***

##### ***Сўрилиши ва тақсимланиши***

Дименгидринат ичга қабул қилинганидан кейин ундан дифенгидрамин тез ажралиб чиқарилади. Дифенгидрамин ва циннаризин меъда-ичак йўлида тез сўрилади. Одам плазмасида циннаризин ва дифенгидраминнинг максимал концентрациясига ( $C_{max}$ ) 2-4 соат давомида эришилади. Иккала модданинг плазмадан ярим чиқарилиш даврлари 4 соатдан 5 соатгача бўлган вақтни ташкил қилади (улар алоҳида ёки мажмуаланган восита таркибида қўлланилишидан қатъий назар).

##### ***Биотрансформацияси***

Циннаризин ва дифенгидрамин жигарда жадал метаболизмга учрайди. Циннаризин СУР2D6 ва N-алкил гуруҳини ажралиб чиқиши реакциялари билан қисман катализиция қилинишида ҳалқани гидроксил гуруҳини қўшилиш реакциялари ҳисобига метаболизмга учрайди, уларга нисбатан цитохром изоферментлари сусайган танлаш хусусиятини намойиш қилади. Дифенгидрамин метаболизмини асосий йўли - учламчи аминининг кетма-кет N-метил гуруҳини йўқолиши. Одамнинг жигари микросомал фракцияларида in

in vitro шароитидаги тадқиқотларига кўра, бу реакциялар цитохромни турли изоферментлари, жумладан CYP2D6 иштирокида кечишини кўрсатмоқда.

#### *Чиқарилиши*

Циннаризин, асосан, ахлат билан (40-60% га) ва кам даражада - сийдик билан (асосан, глюкоурон кислотаси билан конъюгация қилинган метаболитлар кўринишида) чиқарилади. Дифенгидрамин, асосий тарзда, сийдик билан, ва асосан, метаболитлар кўринишида чиқарилади; дифенилметоксисирка кислотаси - дезаминирланган ҳосиласи асосий метаболит (40-60%) бўлиб ҳисобланади.

#### **Қўлланиши**

Турли генездаги бош айланишларни симптоматик даволашда қўлланилади. Арлеверт® катталарда қўллаш учун кўрсатилган.

#### **Қўллаш усули ва дозалар**

##### *Дозалаш*

##### *Катталар*

1 таблеткадан суткада уч марта.

##### *Кекса ёшдаги пациентлар*

Катта ёшдаги пациентлар учун каби доза.

##### *Буйраклар функциясининг бузилиши*

Енгил ёки ўртача оғирлик даражасидаги буйрак функциясининг бузилиши бўлган пациентларда Арлеверт® ни эҳтиёткорлик билан қўллаш керак бўлади. Арлеверт® ни креатинин клиренси  $\leq 25$  мл/минут (буйрак функциясининг оғир даражадаги бузилиши) бўлган пациентларда қўллаш мумкин эмас.

##### *Жигар функциясининг бузилиши*

Жигар функциясининг бузилиши бўлган пациентларда тадқиқотлар ўтказилмаган. Арлеверт® ни жигар функциясининг оғир даражадаги бузилиши бўлган пациентларда мумкин эмас.

##### *Педиатрик профилдаги пациентлар*

Арлеверт® препаратининг хавфсизлиги ва самарадорлиги болаларда ва 18 ёшдан кичик ўсмирларда тадқиқотларда ўрганилмаган. Маълумотлар мавжуд эмас.

Умуман олганда, препаратни қўллаш давомийлиги тўрт ҳафтадан ошмаслиги керак. Узок вақт даволаш ҳақидаги қарорни шифокор қабул қилиши керак.

#### **Қўлланилиши**

Арлеверт® препарати таблеткаларини овқат истеъмол қилгандан кейин, чайнамасдан ва оз миқдордаги сув билан ичиб қабул қилинади.

##### *Агар Сиз Арлеверт® препаратини қабул қилишни унутган бўлсангиз*

Агар Сиз навбатдаги марта Арлеверт® препаратини қабул қилишни унутган бўлсангиз, оддийгина бу қабул қилишни ўтказиб юборинг. Белгиланган вақтда кейинги тайинланган дозани қабул қилинг. Ўтказиб юборилган қабул қилишни тўлдириш учун препаратни икки марталик дозада қабул қилманг.

##### *Агар Сиз Арлеверт® ни қабул қилишни бекор қилган бўлсангиз*

Арлеверт® препаратини қабул қилишни бекор қилманг, токи шифокор Сизга бу ҳақда айтмагунча. Агар Сиз жуда барвақт препарат қабул қилинишини тўхтатсангиз, Сизда вертиго (бош айланиши ва “айланиш” ҳисси) симптомлари яна қайта янгилиниши мумкин.

#### **Ножўя таъсирлари**

Тез-тез учрайдиган НДР сонига клиник тадқиқотлар иштирокчиларининг 8% да қайд қилинган уйқучанлик (жумладан, уйқучанлик ҳисси, чарчоқ ҳисси, толиқишлиқ, қарахт бўлиш) ва тахминан 5% иштирокчиларда қайд қилинган оғиздаги қуруқлик таалуқли бўлади.

Одатда бу реакциялар енгил шаклда кечади ва бир неча кунлар давомида ҳатто давом эттириляётган даволаш фонида ҳам ўтиб кетади. Клиник тадқиқотларда ва кейинчалик

беихтиёр хабарларда Арлеверт® препаратини қўллаш фонида вужудга келадиган НДР тез-тезлиги бўйича маълумотлар қуйидаги жадвалда келтирилган.

Ножўя реакциялар жадвали:

НДР учраш тез-тезлиги	Тез-тез ≥1/100 - <1/10 гача	Баъзида ≥1/1000 - <1/100 гача	Кам ҳолларда ≥1/10000 - <1/1000 гача	Жуда кам ҳолларда <1/10 000
Аъзолар тизими синфи:				
Қон ва лимфатик тизимлар томонидан бузилишлар				Лейкопения, тромбоцитопения , апластик анемия
Иммун тизими томонидан бузилишлар			Юқори сезувчанлик реакциялари(масалан, тери реакциялари)	
Нерв тизими томонидан бузилишлар	Уйқучанлик, бош оғриғи	Парестезия, амнезия, тиннитус, тремор, асабийлик, тиришишлар		
Кўриш аъзолари томонидан бузилишлар			Кўришнинг бузилиши	
Меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар	Оғиздаги қуруқлик, кориндаги оғрик	Диспепсия, кўнгил айниши, диарея		
Тери ва тери ости тўқималари томонидан бузилишлар		Тер ажралиб чиқиши, тошма	Фотосенсибилизация	
Буйраклар ва сийдик чиқариш йўллари томонидан бузилишлар			Сийдик чиқаришнинг қийинчилик билан бошланиши	

Бундан ташқари, дименгидринат ва циннаризинни қўллаш билан қуйидаги ножўя реакциялар ҳам боғлиқ (мавжуд бўлган маълумотларга мувофиқ учраш тез-тезлиги баҳоланиши мумкин эмас):

*Дименгидринат*: парадоксал кўзгалувчанлик (айниқса болаларда), мавжуд бўлган ёпик бурчакли глаукоманинг зўррайиши, қайтарувчан агранулоцитоз.

*Циннаризин*: қабзият, тана вазнининг ошиши, кўкракдаги қисилиш ҳисси, холестатик сариклик, экстрапирамид бузилишлар, қизил югурик тури бўйича тери реакциялари, ясси темиртки.

*Бўлиши мумкин бўлган ножўя реакциялар ҳақидаги хабарлар*

Дори препаратини рўйхатдан ўтказилгандан кейин бўлиши мумкин бўлган ножўя реакциялар ҳақидаги хабарлар муҳим роль ўйнайди ва ушбу дори воситасига нисбатан “фойда/хавф” мутаносиблигини кузатиб боришни давом эттиришга имкон беради. Соғлиқни сақлаш тизими ходимларидан қуйидаги манзил бўйича Ўзбекистондаги “Берлин-Хеми АГ” Компаниясининг Ваколатхонасига ҳар қандай бўлиши мумкин бўлган ножўя реакциялар ҳақида хабар бериш талаб этилади: Тошкент ш., 100031, Афросиёб кўч., 12а (бизнес-марказ).

### **Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар**

Таъсир этувчи моддаларга, дифенгидраминга ёки ўхшаш тузилишли бошқа антигистамин воситаларга ёки “Таркиби” бўлимида санаб ўтилган бирор бир ёрдамчи моддаларга юқори сезувчанлик.

Дифенгидрамин фақат буйраклар орқали чиқарилади, шунинг учун оғир даражадаги буйрак функциясининг бузилиши бўлган пациентлар клиник ишлаб чиқиш дастуридан чиқариб юборилганлар. Арлеверт® ни креатинин клиренси  $\leq 25$  мл/минут (оғир даражадаги буйрак функциясининг бузилиши) бўлган пациентларда қўллаш мумкин эмас.

Арлеверт® препаратини иккала таъсир этувчи компонентлари Р450 цитохром тизимини жигар ферментлари билан жадал метаболизмга учраши туфайли, оғир даражадаги буйрак функциясининг бузилиши бўлган пациентларни плазмасида компонентлар концентрацияси ошади (ўзгармаган кўринишда) ва уларни ярим чиқарилиш даври ошади. Дифенгидраминга нисбатан бу жигар циррози бўлган пациентларда кўрсатиб берилган. Шунинг учун, Арлеверт® ни оғир даражадаги буйрак функциясининг бузилиши бўлган пациентларда қўллаш керак эмас.

Арлеверт® ни ёпиқ бурчакли глаукома, тиришишлар, бош мия ичида босимни ошишига шубҳалар бўлган пациентларда, ҳамда алкоғолизмдан ва сийдик чиқариш йўллари ва простата томонидан бузилиш билан чақирилган сийдик тутилиши билан аъзият чекадиган пациентларда қўллаш мумкин эмас.

### **Дориларнинг ўзаро таъсири**

Ўзаро таъсирга текширувлар ўтказилмаган.

Арлеверт® препаратини антихолинергик ва седатив таъсири моноаминооксидаза ингибиторларини қўллаш фонида кучайтирилиши мумкин. Арлеверт® препаратини таъсири прокарбазин билан бирга қўлланганида кучайтирилиши мумкин.

Бошқа антигистамин воситалар каби, Арлеверт® МНТ сусайтирадиган препаратларнинг, жумладан алкоғолни, барбитуратларни, гиёҳванд анальгетикларини ва транквилизаторларни седатив таъсирини кучайтириши мумкин. Пациентларга алкоғол ичимликларни истеъмол қилмасликни тавсия этиш керак. Арлеверт® антигипертензив воситаларни, эфедринни ва антихолинергик воситалар, жумладан атропинни ва трициклик антидепрессантларни таъсирини ҳам кучайтириши мумкин.

Арлеверт® аминогликозид-антибиотикларни ототоксик таъсирини ва тери аллергия синовларга терининг реакциясини белгиларини ниқоблаши мумкин.

ЭКГ да QT оралиғини узайтирадиган препаратларни (масалан, Ia ва III-синф антиаритмик воситалар) бир вақтда қўллашдан сақланиш керак бўлади.

Циннаризин ва дифенгидраминни бошқа дори воситалари билан фармакокинетик ўзаро таъсирлари имконияти ҳақида маълумот етарли ҳажмда йўқ. Дифенгидрамин СYP2D6 цитохром изоферменти билан ифодаланган метаболик жараёнларни кучсизлантиради, шунинг учун Арлеверт® препаратини ушбу ферментнинг субстратлари билан мажмуада қўллашда (айниқса тор даволаш диапазонга эга бўлганларини) эҳтиёткорликка риоя қилиш тавсия қилинади.

### **Махсус кўрсатмалар**

Арлеверт® артериал қон босимини аҳамиятли пасайишини чақирмайди, бироқ артериал қон босими паст бўлган пациентларда уни эҳтиёткорлик билан қўллаш керак бўлади.

Меъдани кўзғалишини минимумга келтириш учун, Арлеверт® ни овқатдан кейин қўллаш керак.

Арлеверт® ни антихолинергик воситаларни қўллаш фонида оғирлаштирилиши мумкин бўлган касалликлари ёки ҳолатлари бўлган пациентларда, масалан, кўз ичидаги босим ошиши, меъда ва ўн икки бармоқли ичак бўйнининг тўсилиши, простата гипертрофияси, артериал гипертензия, гипертиреоз ёки оғир даражадаги юрак ишемик касаллиги бўлган пациентларда, эҳтиёткорлик билан қўллаш керак бўлади.

Арлеверт® ни Паркинсон касаллигига чалинган пациентларда эҳтиёткорлик билан қўллаш керак бўлади.

Натрий

Арлеверт® препаратининг 1 таблеткасида 1 ммолдан (23 мг) кам натрий сақланади, яъни буни деярли натрий сақламайди деб ҳисоблаш мумкин.

#### ***Фертиллиқ, ҳомиладорлиқ ва лактация***

##### ***Ҳомиладорлиқ***

Арлеверт® препаратини ҳомиладор аёлларда қўллагандаги хавфсизлиги аниқланмаган. Препаратни ҳомиладорликка, эмбрионга ва ҳомилага, ҳамда постнатал ривожланишга таъсирини баҳолаш учун, фақат ҳайвонларда ўтказилган биргина текширувлар етарли бўлмайди (“Хавфсизлик бўйича клиникагача маълумотлар” бўлимига қаранг). Компонентлардан ҳар бирининг алоҳида (дименгидринатни/дифенгидрамин ва циннаризинни) тератоген таъсири хавфи катта эмас. Ҳайвонларда ўтказилган текширувларда тератоген таъсир аниқланмаган.

Арлеверт® препаратини ҳомиладор аёлларда қўлланилиши бўйича маълумотлар мавжуд эмас. Препаратни репродуктив аъзоларга токсиклигини баҳолаш учун, фақат ҳайвонларда ўтказилган биргина текширувлар етарли бўлмайди (“Хавфсизлик бўйича клиникагача маълумотлар” бўлимига қаранг).

Одамда қўллаш текширувига кўра дименгидринат бачадонга қўзғатувчи таъсир этиши ва туғиш давомийлигини қисқартириши мумкин.

Арлеверт® ни ҳомиладорлик вақтида қўллаш тавсия қилинмайди.

***Эмизиш даври.*** Дименгидринат ва циннаризин она сутига кириб боради. Арлеверт® препаратини эмизиш даврида қўллаш мумкин эмас.

***Фертиллиқ.*** Номаълум.

##### ***Транспорт воситаларини бошқариш ва механизмларга хизмат кўрсатиш қобилиятига таъсир***

Арлеверт® транспорт воситаларини бошқариш ва механизмларга хизмат кўрсатиш қобилиятига аҳамиятсиз таъсир кўрсатиши мумкин.

Арлеверт®, айниқса даволашни дастлабки босқичларида уйқучанлик ҳолатини чақириши мумкин. Бундай ҳолатларда пациентлар транспорт воситаларини бошқармасликлари ёки механизмларга хизмат кўрсатмасликлари керак бўлади.

##### ***Дозани ошириб юбориш***

Арлеверт® препаратини дозадан ошириб юборилиш симптомларига уйқучанлик ҳолати, бош айланиши ва атаксия таалуқли бўлади, улар оғиздаги қуруқлик, юзга қон қуйилиши ҳисси, кўз қорачиғини катталашини, тахикардия, безгак, бош оғриғи ва сийдикни тутилиши каби антихолинергик таъсирлар белгилари билан бирга намоён бўлиши мумкин. Тиришишлар, галлюцинациялар, қўзғалиш, нафас олишни пасайиши, артериал гипертензия, тремор ва кома (айниқса, дозадан ошириб юборишнинг оғир ҳолатларида) вужудга келиши мумкин.

Дозани ошириб юбориш ҳолатидаги керакли чора-тадбирлар: нафас олиш етишмовчилиги ёки тўсатдан қон айланиши етишмовчилиги мавжуд бўлганда пациентга қўллаб турувчи даволаш буюрилиши керак бўлади. Меъдани натрий хлоридини изотоник эритмаси билан ювиш тавсия қилинади. Тана ҳароратини диққат билан кузатиш керак бўлади, чунки антигистамин воситалар билан интоксикация безгакни чақириши мумкин (айниқса болаларда).

Тўлғоқсимон оғриқларда қисқа таъсирли барбитуратларни буюриш мумкин, бироқ уларни эҳтиёткорлик билан қўллаш керак. МНТ яққол кўринадиган антихолинергик таъсир ҳолатида, физостигмин билан синовни ўтказиш, кейин эса вена ичига секин-аста инфузия йўли билан (ёки, зарурат бўлганда, мушак ичига инъекция йўли билан) физостигминни буюриш керак бўлади: 0,03 мг/кг тана вазнига дозада (катталар учун максимал доза - 2 мг; болалар учун максимал доза - 0,5 мг).

Дименгидринат диализ вақтида чиқарилади, бироқ дозадан ошириб юбориш ҳолатида даволашни бундай усули қониқарли бўлмайди деб ҳисобланади. Етарли бўлган миқдорини фаоллаштирилган кўмирни қўллаб гемоперфузия ёрдамида қондан чиқариш мумкин. Диализ ёрдамида циннаризин чиқарилиши бўйича маълумотлар йўқ.

#### ***Хавфсизлик бўйича клиникагача маълумотлар***

Ноклиник текширувлардаги (хусусан, циннаризин ва дименгидринат мажмуасининг сурункали токсиклигига оид стандарт текширувларда, репродуктив фаолиятга циннаризин ва дименгидринат мажмуасининг таъсир қилиш текширувларда, ҳамда эмбрион/ҳомилани ривожланишига дименгидринатни таъсири масаласида ва циннаризинни тератоген самарасини аниқлаш текширувларда) одамда ушбу мажмуаланган препаратни қўллаш билан боғлиқ бўлган алоҳида хавфни кўрсатувчи маълумотлар аниқланмаган. Битта тадқиқотнинг маълумотлари бўйича, циннаризинни қабул қилган каламушларда насл ўлчами камайган, ҳомила тухуми резорбцияларининг сони ошган ва янги туғилган турларни вазни пасайган.

Циннаризин/дименгидринат мажмуасининг генотоксик ва канцероген таъсири тўлиқ даражада ўрганилмаган.

#### **Чиқарилиш шакли**

20 ёки 50 таблеткалар учун картон қутида.

20 ёки 25 таблеткадан ПВХ/ПВДХ/алюминий блистерларга ўралган.

#### **Сақлаш шароитлари**

30°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин.

Препарат болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

#### **Яроқлилиқ муддати**

3 йил. Ушбу дори препаратини “годен до” сўзларидан кейин картон қутида ва блистерда кўрсатилган яроқлилиқ муддати тугагандан кейин қўлламанг. Яроқлилиқ муддатининг якуний санаси кўрсатилган ойнанинг охириг куни ҳисобланади.

Ҳеч қандай дори препаратларини канализация ичига ташлаб юборманг. Керак бўлмаган дори препаратини қандай утилизация қилишга нисбатан дорихона ходими билан маслаҳатлашинг. Бу чоралар атроф-муҳит ҳимоясига ёрдам беради.

#### **Дорихоналардан бериш шarti**

Рецепт бўйича.

#### **Рўйхатдан ўтказиш гувоҳномасининг эгаси ва ишлаб чиқарувчи**

##### ***Рўйхатдан ўтказиш гувоҳномасининг эгаси:***

Менарини Интернэшнл Оперейшнз Люксембург С.А.

1, Авеню де ла Гар

1611 Люксембург

Люксембург

##### ***Ишлаб чиқарувчи:***

Хенниг Арцнаймиттель ГмбХ & Ко КГ

Либигштрассе 1-2,

65439 Флерсхайм-на-Майне

Германия

#### **Ўзбекистон Республикаси ҳудудида ушбу дори воситасининг сифати бўйича шикоятларни (таклифларни) қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили**

Ўзбекистонда «Берлин-Хеми АГ» компанияси ваколатхонаси

Тошкент ш. 100031, , Афросиёб кўч., 12а (бизнес-марказ)

Тел.: (+998 71) 252 25 57, 252 77 01.