



AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. 9931/2017/01-02-03-04-05-06
9932/2017/01-02-03-04-05-06

Anexa 2

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Betahistină Atb 8 mg comprimate
Betahistină Atb 24 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Betahistină Atb 8 mg comprimate
Fiecare comprimat conține diclorhidrat de betahistină 8 mg.

Betahistină Atb 24 mg comprimate
Fiecare comprimat conține diclorhidrat de betahistină 24 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Betahistină Atb 8 mg comprimate
Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 7 mm.

Betahistină Atb 24 mg comprimate
Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 11 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Betahistina este indicată în:

- tratamentul simptomatic al sindromului Ménière, definit prin următoarele simptome: vertij (cu greață/vărsături), pierderea auzului (dificultate în a auzi), tinitus;
- tratamentul simptomatic al vertijului vestibular.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Tratamentul oral inițial este de 8 mg până la 16 mg diclorhidrat de betahistină de trei ori pe zi. În general, dozele de întreținere sunt cuprinse în intervalul 24 - 48 mg diclorhidrat de betahistină pe zi, administrate în 2 - 3 prize. Doza zilnică nu trebuie să depășească 48 mg.



Dozele trebuie ajustate pentru fiecare pacient în funcție de răspunsul terapeutic. Ameliorarea stării clinice poate fi observată uneori numai după câteva săptămâni de tratament, iar efectul terapeutic maxim se obține uneori după câteva luni. Există date conform cărora inițierea tratamentului de la debutul bolii împiedică progresia acesteia și/sau pierderea auzului în fazele tardive ale afecțiunii.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării betahistinei la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) nu au fost încă stabilite.

Vârșnici

Deși există date limitate din studii clinice, experiența de după punerea pe piață a acestui medicament sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la acest grup de pacienți.

Insuficiență renală

Nu există studii clinice specifice disponibile la acest grup de pacienți, dar în funcție de experiența de după punerea pe piață, ajustarea dozei nu este necesară.

Insuficiență hepatică

Nu există studii clinice specifice disponibile la acest grup de pacienți, dar în funcție de experiența de după punerea pe piață, ajustarea dozei nu este necesară.

Mod și durată de administrare:

Betahistină Atb trebuie administrat în timpul mesei sau după masă, cu o cantitate suficientă de lichid.

Durata tratamentului depinde de starea clinică a pacientului și de evoluția bolii.

În mod obișnuit, tratamentul este unul de lungă durată.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- La pacienții cu feocromocitom. Deoarece betahistina este un analog sintetic al histaminei poate determina eliberarea de catecolamină din celulele tumorale și poate cauza hipertensiune arterială severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă prudență în tratamentul pacienților cu ulcer peptic sau cu antecedente de ulcer peptic, din cauza dispepsiei ocazionale manifestate la pacienții tratați cu betahistină.

Pacienții cu astm bronșic trebuie să fie monitorizați cu atenție pe durata terapiei cu betahistină. La acești pacienți poate apărea intoleranță la betahistină (vezi pct. 4.5 și 4.8).

La pacienții cu urticarie, erupții cutanate tranzitorii sau rinită alergică se recomandă prudență în prescrierea betahistinei din cauza posibilității de agravare a acestor simptome.

Se recomandă prudență la administrarea de betahistină la pacienții cu hipotensiune arterială severă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile *in vivo*. Pe baza datelor obținute *in vitro* nu se așteaptă inhibarea *in vivo* a enzimelor citocromului P450.

Datele obținute *in vitro* arată că metabolismul betahistinei este inhibat de medicamentele inhibitoare ale monoaminoxidazei (MAO) incluzând subtipul B al MAO (de exemplu selegilină). Se recomandă



precauție la administrarea în asociere a betahistinei cu inhibitori MAO (incluzând inhibitori selectivi MAO de tip B).

Cu toate că din punct de vedere teoretic este de așteptat un antagonism între betahistină și antihistaminice, nu au fost raportate astfel de interacțiuni. Există un raport de caz al unei interacțiuni cu alcool etilic și un compus care conține pirimetamină cu dapsonă și altul de potențare a betahistinei cu salbutamol.

Betahistina este un analog al histaminei, administrarea în asociere cu antagoniști H_1 le poate afecta eficacitatea.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date suficiente privind administrarea acestui medicament în timpul sarcinii. Datele obținute din studiile efectuate la animale cu privire la efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, parturii și dezvoltării post-natale sunt insuficiente (vezi pct. 5.3).

Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Betahistina nu trebuie administrată în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date privind excreția betahistinei în laptele matern. Nu există studii efectuate la animale privind excreția betahistinei în lapte. Importanța administrării medicamentului la mamă trebuie pusă în balanță cu beneficiul alăptării și riscul potențial pentru făt.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Betahistina este indicată în sindrom Ménière și vertij. Ambele afecțiuni pot influența negativ capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În studiile clinice special concepute pentru a investiga capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, s-a constatat că betahistina nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice controlate, la pacienți cărora li s-a administrat betahistină comparativ cu placebo, au fost ordonate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate, de exemplu reacții anafilactice.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee, ocazional somnolență.

Tulburări cardiace

Cu frecvență necunoscută: palpitații.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Cu frecvență necunoscută: poate apărea bronhospasm la pacienții cu astm bronșic (vezi pct. 4.4).

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață și dispepsie*.



Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate cutanată și subcutanată, în special edem angioneurotic, urticarie, erupție cutanată tranzitorie și prurit.

*Au fost observate ușoare tulburări gastrice (de exemplu vărsături, durere gastro-intestinală, distensie abdominală și meteorism).

În mod normal, acestea pot fi rezolvate prin administrarea dozei de betahistină în timpul mesei sau prin reducerea dozei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj. Unii pacienți au prezentat simptome ușoare până la moderate, la doze de până la 640 mg (de exemplu greață, somnolență, dureri abdominale). Alte simptome ale supradozajului cu betahistină sunt vărsături, dispepsie, ataxie și convulsii. Simptome mai grave (de exemplu convulsii, complicații pulmonare și cardiace) au fost observate în cazurile de supradozaj voluntar cu betahistină, în special asociat supradozajului cu alte medicamente. Nu există antidot specific. Tratamentul supradozajului include măsuri generale și de susținere a funcțiilor vitale. Se recomandă lavaj gastric și tratament simptomatic la mai puțin de o oră de la ingerare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antivertiginoase, codul ATC: N07CA01.

Mecanismul de acțiune al betahistinei este parțial cunoscut.

Sunt cunoscute câteva ipoteze plauzibile susținute de studiile la animale și de date obținute din studii clinice.

Betahistina influențează sistemul histaminergic:

Betahistina acționează atât ca agonist parțial pe receptorii H_1 cât și ca antagonist pe receptorii H_3 la nivelul țesutului neuronal și are activitate neglijabilă asupra receptorilor H_2 . Betahistina crește turn-over-ul și eliberarea histaminei prin blocarea receptorilor presinaptici H_3 și prin inducerea fenomenului de down-regulation la nivelul receptorilor H_3 .

Betahistina poate crește fluxul de sânge atât în zona cohleară cât și la nivelul întregii regiuni a creierului: Testele farmacologice la animale au arătat că circulația sanguină la nivelul striei vasculare de la nivelul urechii interne se îmbunătățește, probabil prin relaxarea sfincterelor precapilare ale microcirculației urechii interne. La om, s-a demonstrat, de asemenea, că betahistina crește fluxul sanguin cerebral.

Betahistina facilitează compensarea vestibulară:

Betahistina accelerează recuperarea vestibulară după neurectomie unilaterală la animale, prin susținerea și facilitarea compensării vestibulare centrale; acest efect caracterizat prin fenomenul de up-regulation a turn-over-ului și eliberării histaminei, este mediat prin intermediul anatagoniștilor pe receptorii H_3 .



La subiecți umani tratați cu betahistină, timpul de recuperare după neurectomie vestibulară a fost de asemenea, redus.

Betahistina modifică reacțiile neuronale la nivelul nucleilor vestibulari:

De asemenea, s-a constatat că betahistina are un efect inhibitor dependent de doză, asupra generării de impulsuri rapide la nivelul neuronilor nucleilor vestibulari laterali și mediani.

Proprietățile farmacodinamice, așa cum s-a demonstrat la animale, pot contribui la beneficiile terapeutice ale betahistinei asupra sistemului vestibular.

Eficacitatea betahistinei a fost dovedită în studii la pacienți diagnosticați cu vertij vestibular și cu sindrom Ménière, prin ameliorarea severității și scăderea frecvenței cu care apar crizele vertiginoase.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, betahistina este absorbită rapid și aproape complet din toate segmentele tractului gastro-intestinal. După absorbție, substanța activă este metabolizată rapid și aproape complet în acid 2-piridilacetic (inactiv farmacologic). Nivelele plasmatiche de betahistină sunt foarte scăzute (de ex. sub limita de detecție de 100 pg/mL). Din acest motiv, toate evaluările farmacocinetice se bazează pe dozarea acidului 2-piridilacetic din plasmă și urină.

C_{max} atinsă după administrarea medicamentului cu alimente este mai mică comparativ cu cea atinsă la administrarea medicamentului în condiții de repaus alimentar. Cu toate acestea, absorbția totală a betahistinei este similară în ambele situații, indicând doar că administrarea betahistinei concomitent cu alimente încetinește absorbția acesteia.

Distribuție

Betahistina se leagă de proteinele plasmatiche într-un procent mai mic de 5 %.

Metabolizare

După absorbție, betahistina este metabolizată rapid și aproape complet în acid 2-piridilacetic (care nu are nicio activitate farmacologică). După administrarea pe cale orală a betahistinei, concentrația plasmatică (și în urină) de acid 2 -piridilacetic atinge maximum la o oră după administrare și scade cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 3,5 ore.

Eliminare

Acidul 2-piridilacetic se excretă rapid în urină. În intervalul terapeutic 8 - 48 mg, aproximativ 85 % din doza inițială se regăsește în urină. Eliminarea urinară sau prin materiile fecale a betahistinei nemetabolizate este nesemnificativă.

Linearitate/Non-linearitate

Rata de eliminare este constantă în intervalul dozelor orale de 8 - 48 mg, indicând faptul că farmacocinetica betahistinei este liniară, iar calea metabolică implicată nu este saturată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate cronică

La câini și babuini, după administrarea intravenoasă de doze ≥ 120 mg/kg s-au observat reacții adverse la nivelul sistemului nervos. S-au efectuat studii privind toxicitatea cronică după administrarea orală a diclorhidratului de betahistină la șobolani timp de peste 18 luni și la câini timp de peste 6 luni. Dozele de 500 mg/kg la șobolani și 25 mg/kg la câini au fost tolerate fără să apară modificări ale parametrilor



clinici, chimici și hematologici. Nu există raportări anterioare cu privire la tratamentul cu aceste doze. După creșterea dozei la 300 mg/kg, la câini au apărut vărsături.

Datele din literatură arată că într-un studiu investigațional cu betahistină efectuat la șoareci timp de peste 6 luni, cu doze de betahistină de 39 mg/kg și peste, s-a raportat hiperemie la nivelul unor țesuturi. Datele prezentate în articol sunt limitate. De aceea, impactul raportării din studiul anterior menționat nu este clar.

Potențial mutagenic și carcinogenic

Betahistina nu are potențial mutagenic. Nu s-au efectuat studii specifice privind carcinogenicitatea diclorhidratului de betahistină. Totuși, în studiile privind toxicitatea cronică, efectuate pe o perioadă de 18 luni la șobolani, la examenul histopatologic nu s-a pus în evidență nicio formațiune tumorală, cancer sau hiperplazie. Prin urmare, în acest studiu limitat de 18 luni, nu s-a pus în evidență un potențial carcinogenic al diclorhidratului de betahistină, administrat în doze de până la 500 mg/kg.

Toxicitatea asupra reproducerii

Sunt disponibile date limitate privind toxicitatea betahistinei asupra reproducerii. Într-un studiu efectuat pe o generație de șobolani, o doză de 250 mg/kg și zi de betahistină administrată pe cale orală nu a determinat niciun efect advers asupra fertilității femelelor sau masculilor, implantării fetale, sarcinii și viabilității puilor în timpul lactației. Nu s-au observat anomalii la șobolani înțărcați.

La iepuroaicele gestante tratate cu doze orale de 10 sau 100 mg/kg betahistină, nu s-au observat efecte adverse asupra implantării, viabilității sau greutateii fătului și nu s-au observat anomalii ale scheletului sau ale țesutului moale la făt. Din studiile descrise anterior, se poate concluziona că betahistina nu are efecte detectabile asupra parametrilor relevanți ai reproducerii la șobolan și iepuri. Betahistina nu are efect teratogen. Totuși, ca urmare a caracterului experimental al studiilor, riscul nu poate fi complet exclus.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină tip 101
Povidonă K25
Acid citric monohidrat
Manitol (E 421)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/PVDC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 3 blistere din PVC/PVDC/Al a câte 10 comprimate.



Cutie cu 5 blistere din PVC/PVDC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 6 blistere din PVC/PVDC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 9 blistere din PVC/PVDC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 10 blistere din PVC/PVDC/Al a câte 10 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA
Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9931/2017/01-02-03-04-05-06
9932/2017/01-02-03-04-05-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2017

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.