

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Acuver 8 mg/odmerek peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En pritisk na odmerno črpalko sprosti 0,8 ml raztopine, ki vsebuje 8 mg betahistinijevega diklorida.

Pomožna snov z znanim učinkom: 96-odstotni etanol (50 mg/ml peroralne raztopine)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra, prozorna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Acuver je indicirano pri odraslih za zdravljenje vrtočglavice, povezane s funkcionalnimi motnjami vestibularnega aparata v povezavi s kompleksom simptomov Menierove bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pediatrična populacija

Zdravila Acuver ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 18 let, ker ni dovolj podatkov o njegovi varnosti in učinkovitosti (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje pri odraslih

Običajni odmerek je 24-48 mg betahistinijevega diklorida na dan:

3-krat na dan 1-2 pritiska na odmerno črpalko (kar ustreza 3-krat na dan 8 – 16 mg betahistinijevega diklorida).

En pritisk na odmerno črpalko ustreza 0,8 ml raztopine.

Dnevni odmerek ne sme preseči 6 pritiskov ali 48 mg betahistinijevega diklorida.

Bolniki z jetrno ali ledvično okvaro

Ni razpoložljivih podatkov za bolnike z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic.

Starejši bolniki

Podatki o uporabi pri starejši bolnikih so omejeni, betahistin je treba pri tej populaciji uporabljati previdno.

Način uporabe:

Pred prvo uporabo je treba odstraniti navojno zaporko in na steklenico namestiti priloženo odmerno črpalko.

Predpisani odmerek se iz steklenice odmeri z odmerno črpalko in v kozarcu razredči z najmanj 100 ml nevtralne tekočine (vode).

Zdravilo Acuver je treba jemati med jedjo ali po jedi.

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja je odvisno od klinične slike in poteka bolezni. V večini primerov je potrebno dolgotrajno zdravljenje (nekaj mesecev).

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Acuver je kontraindicirano v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.6)
- pri feokromocitomu

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pozornost je priporočljiva pri zdravljenju bolnikov:

- bronhialna astma in peptična razjeda (vključno z anamnezo te bolezni), ker se ob zdravljenju z betahistinijevim dikloridom pri bolnikih občasno lahko pojavi dispepsija); takšne bolnike je treba med zdravljenjem natančno nadzirati,
- z urtikarijo, eksantemom ali alergijskim rinitisom, ker se ti simptomi lahko poslabšajo
- z močnejše izraženo hipotenzijo
- ob sočasni uporabi antihistaminikov (glejte poglavje 4.5)

Zdravilo Acuver vsebuje majhno količino etanola (alkohola), in sicer manj kot 100 mg v enem odmerku.

Zdravilo lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Naključno vdihanje zdravila Acuver, lahko teoretično povzroči bronhospazem in padec krvnega tlaka.

Pediatrična populacija

Zdravilo Acuver ni priporočljivo za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let. Varnost in učinkovitost v tej skupini bolnikov nista bili ugotovljeni s študijami (glejte poglavje 4.4 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli, še zlasti ne študij medsebojnega delovanja z zdravili, ki se za zgoraj omenjene indikacije pogosto uporabljajo skupaj z betahistinom, kot so vazodilatatorji, psihoaktivne učinkovine (sedativi, trankvilizanti, nevroleptiki), parasimpatolitiki ali vitamini. Na podlagi podatkov *in vitro* ni pričakovati zavrtja encimov citokroma P450 *in vivo*.

Podatki *in vitro* kažejo, da presnovo betahistina zavrejo zdravila, ki zavrejo monoamin-oksidozo (MAO), vključno s podvrsto MAO-B (npr. selegilin). V primeru sočasne uporabe betahistina in zaviralcev MAO (vključno z MAO-B selektivnimi zaviralci) je priporočljiva previdnost.

Zdravila Acuver se ne sme jemati sočasno z antihistaminiki. Betahistin je analog histamina, zato bi medsebojno delovanje betahistina z antihistaminiki teoretično in na podlagi rezultatov eksperimentalnih študij na živalih lahko vplivalo na učinkovitost enega od teh zdravil.

Navodilo:

Če se betahistin predpiše po zdravljenju z antihistaminiki, je treba upoštevati tudi to, da ima večina antihistaminikov sedativne učinke in v primeru nenadne prekinitve zdravljenja lahko pride do neprijetnih odtegnitvenih simptomov, kot so motnje spanja in vznemirjenost. Zaradi tega je treba zdravljenje z antihistaminiki zaključiti počasi in s stalnim zmanjševanjem odmerka v približno 6 dneh.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi betahistina pri nosečnicah ni dovolj.

Študije na živalih o vplivu zdravila na nosečnost, embrionalni/fetalni razvoj, porod in postnatalni razvoj so nezadostne (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Betahistina se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali se betahistin izloča v materino mleko.

Ni študij na živalih o izločanju betahistina v mleko.

Pretehtati je treba korist zdravila za matero in korist dojenja ter potencialno tveganje za otroka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Betahistin je indiciran za Menierovo bolezen in simptomatsko vrtoglavico. Obe bolezni lahko neugodno vplivata na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. V kliničnih študijah, posebej usmerjenih v preučevanje vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, betahistin ni imel učinka ali je imel zanemarljiv učinek.

Glede na to, da zdravilo Acuver vsebuje majhno količino etanola (alkohola), lahko njegova uporaba zmanjša reakcijsko sposobnost.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, so pri bolnikih, ki so prejeli betahistin, zabeležili naslednje neželene učinke s spodaj navedenimi pogostnostmi. Uporabljen je dogovor o pogostnosti po MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea in dispepsija

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol

Poleg učinkov, opisanih med kliničnimi preskušnji, so bili med obdobjem postmarketinške uporabe in v znanstveni literaturi opisani naslednji neželeni učinki. Iz podatkov, ki so na voljo, ni mogoče oceniti njihove pogostnosti, ki je zato opredeljena kot "neznana".

Srčne bolezni	palpitacije, stiskanje v prsih
Bolezni prebavil	blage želodčne težave (npr. spahovanje, zgaga, bruhanje, nelagodje in bolečine v prebavilih, napihnjenost trebuha in napenjanje, driska). Po navadi jih je mogoče odpraviti z jemanjem odmerka med obroki ali z zmanjšanjem

	odmerka.
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občutek toplote
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije, npr. anafilaksija
Bolezni živčevja	zaspanost, občutek pritiska v glavi
Bolezni kože in podkožja	kožne in podkožne preobčutljivostne reakcije, zlasti angionevrotični edem, urtikarija, izpuščaj in srbenje.

4.9 Preveliko odmerjanje

Opisanih je bilo nekaj primerov prevelikega odmerjanja. Nekateri bolniki so imeli ob odmerkih do 640 mg blage do zmerne simptome (npr. navzeo, zaspanost, bolečine v trebuhu). Resnejše zaplete (npr. konvulzije, pljučne ali srčne zaplete) so opažali v primerih namernega prevelikega odmerjanja betahistina, zlasti v kombinaciji s prevelikim odmerjanjem drugih zdravil.

V primeru prevelikega odmerjanja lahko pričakujemo učinke, podobne učinkom histamina, ki vodijo do naslednjih simptomov: glavobol, pordelost obraza, omotica, tahikardija, hipotenzija, bronhospazem, edemi - večinoma v sluznici zgornjih dihal (Quinckejev edem).

Specifičnega antidota ni. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora vključevati standardne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila proti vrtoglavici
Oznaka ATC: N07 CA01

Betahistin je spojina iz skupine beta-2-piridilalkilaminov.

Struktura betahistina je sorodna strukturi endogenega amina histamina.

Natančen mehanizem delovanja betahistina z ozirom na njegove biokemijske učinke in na specifičnost ter afiniteto za določene receptorje še ni znan.

Študije pri živalih so pokazale, da se izboljša prekrvavitev v področju *striae vascularis* notranjega ušesa, verjetno zaradi relaksacije predkapilarnih sfinktrov v mikrocirkulaciji notranjega ušesa.

V farmakoloških študijah so ugotovili, da ima betahistin šibko agonistično delovanje na receptorje H₁ in znatno antagonistično delovanje na receptorje H₃ v osrednjem in avtonomnem živčevju. Ugotovili so tudi, da ima betahistin od odmerka odvisen zaviralni učinek na aktivnost lateralnih in medialnih vestibularnih jeder. Vendar pomen teh izsledkov pri delovanju zdravila na kompleks simptomov Menièreovega sindroma ni znan.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Do danes čistega betahistinijevega diklorida v človeškem telesu niso mogli dokazati (pod mejo zaznavnosti). Zato so bili plazemske koncentracije in razpolovni čas v plazmi določeni na osnovi radioaktivno označenega betahistinijevega diklorida in urinskih koncentracij neaktivnega glavnega presnovka, 2-piridilocetne kisline.

Absorpcija

Po peroralnem vnosu se betahistinijev diklorid hitro in popolnoma absorbira. Najvišje plazemske koncentracije je s C¹⁴-označeni betahistinijev diklorid pri prostovoljcih, ki so ga zaužili na tešče, dosegel približno 1 uro po zaužitju. Absolutna biorazpoložljivost betahistinijevega diklorida ni znana.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve betahistinijevega diklorida ni znan.

Vezava na plazemske beljakovine pri človeku je manjša od 5 %.

Biotransformacija

Betahistinijev diklorid se v jetrih hitro presnovi do neaktivnega glavnega presnovka, 2-piridilacetne kisline in do demetil-betahistina.

Izločanje

Približno 90 % zaužitega odmerka se v 24 urah z urinom izloči v obliki glavnega presnovka. Desmetil-betahistinijev diklorid je v urinu samo v sledovih. Niti za zdravilno učinkovino niti za kateregakoli od presnovkov izločanje z žolčem ne predstavlja pomembne poti izločanja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kronična toksičnost

Študije peroralne kronične toksičnosti betahistinijevega diklorida so izvedli na podganah in so trajale 18 mesecev in na psih, kjer so trajale 3 oziroma 6 mesecev. Pokazalo se je, da so odmerke do 500 mg/kg/dan (podgane) in 25 mg/kg/dan (psi) živali prenašale brez sprememb klinično-kemijskih in hematoloških parametrov. Tudi histoloških sprememb ni bilo. Pri višjih odmerkih, 300 mg/kg, se je pri psih pojavilo bruhanje, izguba telesne mase in prehodna blaga anemija. Pri preskušanih, kjer so betahistin dajali podganam 6 mesecev, so med histološkimi izsledki v skupini, ki je prejela 39 mg/kg, poročali o hiperemiji vranice; v skupinah, ki so prejemale višje odmerke, so opazili dodatno hiperemijo v jetrih in ledvicah, delno v kombinaciji s celično atrofijo in celično degeneracijo, kar so pripisali višjemu zaužitemu odmerku vazoaktivne snovi.

Mutageni in kancerogeni potencial

O mutagenosti in kancerogenosti betahistina in njegovih spojin ni podatkov.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije na živalih o vplivu betahistina in njegovih spojin na sposobnost razmnoževanja niso dale dovolj podatkov. V študiji embrionalne toksičnosti in fetotoksičnosti pri kuncih je bila izguba zarodka/ploda v obeh preskušanih skupinah (10, 100 mg/kg/dan) višja kot v kontrolni skupini. Učinka betahistina na razmnoževanje ni mogoče izključiti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev saharinat

glicerol

96-odstotni etanol

natrijev benzoat (E 211)

klorovodikova kislina (3,5 % m/m) - za uravnavanje pH

prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

120 ml: 2 meseca po prvem odprtju

60 ml: 1 mesec po prvem odprtju

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzovalniku.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebnik:

Steklenica iz stekla jantarne barve (hidrolitske odpornosti tipa III) z za otroke varno navojno zaporko in priloženo odmerno črpalko (plastično).

Velikost pakiranja:

60 ml in 120 ml

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

CYATHUS Exquirere PharmaforschungsGmbH, Rudolfsplatz 2/1/8, 1010 Dunaj, Avstrija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-46/14 (60 ml)

5363-I-47/14 (120 ml)

9. DATUM PRIDOBITVE / PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 17.05.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 10.01.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.01.2014