

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Betahistin Accord 24 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 24 mg betahistinijevega diklorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 150 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela do skoraj bela, okrogla, bikonveksna, neobložena tableta s premerom približno 10 mm, z vtisnjanim napisom "GRI" na eni strani in z razdelilno zarezo na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Menierov sindrom, ki je definiran s trojico glavnih simptomov:

- vrtoglavica (s slabostjo ali bruhanjem),
- izguba sluha (naglušnost),
- tinitus.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli:

Začetni peroralni odmerek je od 24 mg do 48 mg na dan v treh enakih odmerkih, najbolje ob obroku. Za ta namen so na voljo tablete v odmerkih 8 mg in 16 mg. Vzdrževalni odmerki so običajno od 24 mg do 48 mg na dan. Če je potreben visok dnevni vzdrževalni odmerek, se lahko uporabi jakost 24 mg dvakrat na dan (1 tableta zjutraj in zvečer). Dnevni odmerek ne sme preseči 48 mg.

Odmerek je treba individualno prilagoditi glede na odziv bolnika na zdravljenje.

Okvara ledvic

Pri tej skupini bolnikov ni na voljo posebnih kliničnih preskušanj, toda glede na izkušnje iz obdobja trženja zdravila prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri tej skupini bolnikov je potrebna previdnost.

Okvara jeter

Pri tej skupini bolnikov ni na voljo posebnih kliničnih preskušanj, toda glede na izkušnje iz obdobja trženja zdravila prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri tej skupini bolnikov je potrebna previdnost.

Starejši bolniki

Čeprav za to skupino bolnikov obstaja le malo podatkov iz kliničnih študij, obširne izkušnje iz obdobja trženja zdravila nakazujejo, da pri tej skupini bolnikov prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pediatrična populacija:

Ker je podatkov o varnosti in učinkovitosti malo, zdravila Betahistin Accord ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 18 let.

Način uporabe

Najbolje med jedjo, z nekaj vode.

Trajanje zdravljenja

Izboljšanje lahko včasih zaznamo šele po nekaj tednih zdravljenja. Najboljše rezultate včasih dosežemo po nekaj mesecih. Obstajajo podatki, da lahko z zgodnjim pričetkom zdravljenja preprečimo napredovanje bolezni in/ali izgubo sluha v njenih kasnejših fazah.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Feokromocitom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike z bronhialno astmo je treba med zdravljenjem skrbno spremljati.

Bolnike z želodčno razjedo ali razjedo na dvanajstniku ali anamnezo peptičnih ulkusov je treba med zdravljenjem skrbno spremljati, saj so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Betahistin Accord, občasno poročali o dispepsiji.

Previdnost je potrebna pri predpisovanju betahistina bolnikom z urtikarijo, izpuščaji ali alergijskim rinitisom, saj bi lahko prišlo do poslabšanja simptomov. Takšne bolnike je treba skrbno spremljati glede zgodnjih znakov preobčutljivostnih reakcij na zdravilo Betahistin Accord.

Previdnost je potrebna pri bolnikih s hudo hipotenzijo.

Zdravilo Betahistin Accord vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktozene smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja *in vivo* niso izvedli. Na podlagi podatkov *in vitro* ni pričakovati zavrtja encimov citokroma P450 *in vivo*.

In vitro podatki kažejo, da zdravila, ki zavirajo encim monoaminoooksidazo (MAO), vključno z MAO podtipom B (npr. selegilin), zavirajo metabolizem betahistina. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi betahistina in zaviralcev monoaminoooksidaz (tudi MAO-B selektivnih zaviralcev).

Betahistin je analog histamina, zato bi medsebojno delovanje betahistina z antihistaminiki teoretično lahko vplivalo na učinkovitost enega od teh zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi betahistina pri nosečnicah.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov toksičnosti na razmnoževanje pri klinično pomembni terapevtski izpostavljenosti. Kot previdnostni ukrep se je zato boljše izogniti uporabi betahistina med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se betahistin izloča v materino mleko.

Betahistin se izloča v mleko podgan. Učinki, ki so jih opazili po kotitvi v študijah na živalih, so se nanašali na zelo velike odmerke. Pomen zdravila za mater je treba pretehtati med koristmi dojenja in možnimi tveganji za otroka.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale učinkov na plodnost podgan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Betahistin je indiciran za zdravljenje Menierovega sindroma, ki je definiran s trojico glavnih simptomov: vrtoglavica, izguba sluha in tinitus. Bolezen lahko negativno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Klinične študije, ki so bile posebej zasnovane, da bi preučevali vpliv betahistina na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, so pokazale, da betahistin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv.

4.8 Neželeni učinki

Poleg teh učinkov, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, so o neželenih učinkih poročali tudi spontano iz uporabe v obdobju trženja zdravila in v znanstveni literaturi. Pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov in je zato opredeljena kot "neznana pogostnost".

V s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih so se pri bolnikih, zdravljenih z betahistinom, pojavili spodaj navedeni neželeni učinki z naslednjimi pogostnostmi [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 imunskega sistema:

Neznana pogostnost: preobčutljivostne reakcije, npr. anafilaksija

Bolezni živčevja:

Pogosti: glavobol

Srčne bolezni:

Redki: palpitacije, tiščanje v prsih

Bolezni prebavil:

Pogosti: slabost in dispepsija

Neznana pogostnost: blage želodčne težave (npr. bruhanje, bolečine v prebavilih, napihnjenost trebuha in napenjanje). Temu se je običajno mogoče izogniti z jemanjem zdravila med obrokom ali z znižanjem odmerka.

Bolezni kože in podkožja

Neznana pogostnost: kožne in podkožne preobčutljivostne reakcije, zlasti angionevrotski edem, urtikarija, izpuščaj in pruritus.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Opisanih je bilo nekaj primerov prevelikega odmerjanja. Nekateri bolniki so imeli pri odmerkih do 640 mg blage do zmerne simptome (npr. slabost, zaspanost, bolečine v trebuhu). Resnejše zaplete (npr. epileptične napade, pljučne ali srčne zaplete) so opažali v primerih namernega prevelikega odmerjanja betahistina, zlasti v kombinaciji s prevelikim odmerjanjem drugih zdravil. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora obsegati standardne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje, zdravila proti vrtoglavici, oznaka ATC: N07CA01

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja betahistina je le delno znan. Obstaja več verodostojnih hipotez, ki so podprte s študijami na živalih in podatki pri človeku:

- Betahistin vpliva na histaminergični sistem:

Betahistin deluje kot delni agonist histaminskih H1-receptorjev in kot antagonist histaminskih H3-receptorjev tudi v živčnem tkivu in ima zanemarljivo H2-receptorsko aktivnost.

Betahistin poveča ponovni privzem in sproščanje histamina, s tem da blokira presinaptične H3-receptorje in vzpodbuja njihovo negativno regulacijo.

- Betahistin lahko poveča prekrvavitev tako kohlearnega območja kot tudi celih možganov:

Farmakološko preskušanje pri živalih je pokazalo, da se izboljša prekrvavitev v področju dela stene notranjega ušesa (*striae vascularis*), verjetno zaradi relaksacije predkapilarnih sfinktrov v mikrocirkulaciji notranjega ušesa. Pokazalo se je, da betahistin izboljša tudi cerebralno prekrvavitev pri ljudeh.

- Betahistin olajša vestibularno kompenzacijo:

Betahistin pospeši vestibularno okrevanje po enostranski nevrektomiji pri živalih, s tem da olajša in stimulira centralno vestibularno kompenzacijo. Ta učinek, ki se kaže s pozitivno regulacijo ponovnega privzema in sproščanja histamina, je dosežen preko antagonizma H3-receptorjev. Tudi pri ljudeh je bil čas okrevanja po vestibularni nevrektomiji skrajšan, če so bili zdravljeni z betahistinom.

- Betahistin spremeni proženje nevronov v vestibularnem jedru:

Betahistin ima tudi od odmerka odvisen zaviralni učinek na nastajanje zobcev v nevronih lateralnih in medialnih vestibularnih jeder.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamične lastnosti, ki so bile dokazane na živalih, lahko prispevajo k terapevtskem učinku betahistina v vestibularnem sistemu.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost betahistina je bila dokazana v študijah pri bolnikih z vestibularno vrtoglavico in z Menierovim sindromom. Zmanjšali sta se pogostnost in intenziteta napadov vrtoglavice.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Betahistin se ob peroralni uporabi takoj in skoraj popolnoma absorbira iz vseh delov prebavnega trakta. Po absorpciji se zdravilo hitro in skoraj popolnoma metabolizira v 2-piridilocetno kislino. Plazemski nivo betahistina je zelo nizek. Večina farmakokinetičnih analiz je osnovanih na meritvah 2-piridilocetne kisline v plazmi in urinu. Vrednost C_{max} ob hrani je nižja kot vrednost C_{max} na tešče. Celokupna absorpcija betahistina je podobna v obeh primerih, kar kaže, da hrana samo upočasni absorpcijo betahistina.

Porazdelitev

Na plazemske proteine se veže manj kot 5 % betahistina.

Biotransformacija

Po absorpciji se betahistin hitro in skoraj popolnoma metabolizira v 2-piridilocetno kislino (ki nima farmakološke aktivnosti). Eno uro po peroralnem dajanju betahistina koncentracija 2-piridilocetne kisline v plazmi (in v urinu) doseže svoje najvišje vrednosti, nato pa se njena vrednost zniža z razpolovnim časom. Razpolovni čas je približno 3,5 ure.

Izločanje:

2-piridilocetna kislina se takoj izloči z urinom. Pri odmerkih od 8 mg do 48 mg je zaznati v urinu približno 85 % vnesenega odmerka. Izločanje betahistina skozi ledvica ali z blatom je zanemarljivo.

Linearnost/nelinearnost:

Stopnja okrevanja pri peroralnih odmerkih od 8 mg do 48 mg je enakomerna, kar kaže, da je farmakokinetika betahistina linearna, in nakazuje, da vključena metabolična pot ni nasičena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kronična toksičnost

Neželene učinke na živčevje so opazili pri psih in pavijanih po intravenskih odmerkih višjih od vključno 120 mg/kg.

V preskušanju kronične peroralne toksičnosti, ki so ga izvajali 18 mesecev pri podganah pri odmerku 500 mg/kg in 6 mesecev pri psih pri odmerku 25 mg/kg, so ugotovili, da živali betahistin dobro prenašajo in da betahistin ni povzročil nobenih dokončnih toksičnih učinkov.

Mutageni in karcinogeni potencial

Betahistin nima mutagenega potenciala.

V 18-mesečni študiji kronične toksičnosti pri podganah betahistin pri odmerkih do 500 mg/kg ni pokazal karcinogenega potenciala.

Vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja

Učinke v študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
povidon K25
citronska kislina (E330)
koruzni škrob
celuloza, mikrokristalna
krosповidon (vrsta B)
hidrogenirano rastlinsko olje

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Škatla z 20, 30, 50, 60, 84, 90 ali 100 tabletami v pretisnih obojih iz PVC-PVdC/aluminija.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, Warszawa
02-677, Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02724/001-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 6. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 11. 2018