

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vertisan 24 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține diclorhidrat de betahistină 24 mg.

Excipient: lactoză 142,5 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate albe până la aproape albe, plate, rotunde, cu margini aplatizate, cu creștături exterioare și cu linie de divizare pe ambele fețe.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Betahistina este indicată pentru tratamentul sindromului Menière, ale cărui simptome pot include vertijul (adeseori asociat cu greață și/sau vărsături), tinnitus și pierderea auzului.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza zilnică uzuală este de 24 - 48 mg de diclorhidrat de betahistină, divizată în 1 - 2 prize egale.

##### Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite fără să fie mestecate, cu suficient lichid, în timpul mesei sau după masă.

Durata tratamentului depinde de caracteristicile și evoluția bolii. În mod obișnuit, tratamentul este unul pe termen lung.

##### *Copii și adolescenți*

Betahistina nu este recomandată pentru utilizare la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani din cauza insuficienței datelor privind siguranța și eficacitatea.

##### *Vârstnici*

Deoarece există date limitate la vârstnici, betahistina trebuie utilizată cu prudență la această populație.

### *Insuficiență renală*

Nu există date disponibile pentru pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă prudență la acest grup de pacienți.

### *Insuficiență hepatică*

Nu există date disponibile pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Se recomandă prudență la acest grup de pacienți.

## **4.3 Contraindicații**

Betahistina este contraindicată în caz de:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- feocromocitom.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților cu antecedente de ulcer peptic, în ciuda faptului că studiile efectuate la subiecți sănătoși nu au arătat nicio creștere a secreției gastrice de acid datorată administrării de diclorhidrat de betahistină, substanța activă a Vertisan.

Trebuie procedat cu precauție în cazul pacienților cu astm bronșic.

Se recomandă precauție în cazul prescrierii betahistinei la pacienți cu urticarie, erupții cutanate tranzitorii sau rinită alergică din cauza posibilității de agravare a acestor simptome.

Se recomandă precauție în cazul tratării pacienților cu hipotensiune arterială pronunțată.

Se recomandă atenție la pacienții cu funcție renală sau hepatică alterată deoarece nu există date referitoare la utilizarea la acest grup de pacienți.

Betahistina nu trebuie utilizată la pacienții care sunt tratați concomitent cu antihistaminice (vezi pct. 4.5).

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu este cunoscută enzima majoră metabolizantă a betahistinei.

Nu s-au efectuat studii de interacțiune controlate. În combinație cu alte medicamente, se recomandă prudență din cauza absenței datelor de interacțiune.

Nu s-au efectuat studii de interacțiune *in vivo*. Pe baza datelor *in vitro* nu se așteaptă inhibarea *in vivo* a enzimelor citocromului P 450.

Datele *in vitro* indică o inhibare a metabolismului betahistinei prin medicamente care inhibă monoaminooxidază (MAO), inclusiv subtipul B de MAO (de exemplu, selegilina). Se recomandă prudență atunci când se utilizează concomitent inhibitori de betahistină și MAO (inclusiv MAO-B selectivi).

Deoarece betahistina este un analog al histaminei, interacțiunea dintre betahistină și antihistaminice poate, teoretic, să afecteze eficacitatea unuia dintre aceste medicamente.

Nu există studii referitoare la interacțiunile cu următoarele medicamente, care sunt, de asemenea, utilizate în tratarea afecțiunilor menționate la pct. 4.1 (vasodilatatoare, medicamente psihotrope, în

special sedative; tranchilizante și neuroleptice, parasimpaticolitice, vitamine).

Betahistina nu trebuie utilizat concomitent cu antihistaminice deoarece studiile efectuate la animale au arătat că acest lucru poate diminua efectul ambelor medicamente.

Notă:

Dacă betahistina este administrată imediat după un tratament cu antihistaminice iar acesta din urmă este întrerupt brusc pot apărea simptome de sevraj cum sunt tulburările de somn și agitația, din cauza efectului sedativ al antihistaminicelor. De aceea, întreruperea tratamentului cu antihistaminice trebuie să se facă treptat, pe o perioadă de aproximativ 6 zile.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea betahistinei la femeile gravide. Studiile la animale sunt insuficiente în ceea ce privește efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare / fetale, nașterii și dezvoltării postnatale. Riscul potențial pentru oameni este necunoscut. Betahistina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea:

Nu se știe dacă betahistina se excretă în laptele uman. Nu există studii pe animale privind excreția betahistinei în lapte. Importanța medicamentului pentru mamă ar trebui să fie cântărită în raport cu beneficiile alăptării și riscurile potențiale pentru copil.

Fertilitate:

Nu există date adecvate privind fertilitatea pentru betahistină.

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

Sindromul Ménière poate afecta negativ capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În studiile clinice concepute special pentru a investiga capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, betahistina nu a avut efecte neglijabile. Cu toate acestea, betahistina poate provoca somnolență care poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Următoarele reacții adverse au fost raportate. Acestea sunt enumerate mai jos în funcție de clasa de organe și de frecvență.

Frecvențele de apariție sunt definite în modul următor:

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, cum este anafilaxie

*Tulburări ale sistemului nervos:*

Frecvente: cefalee

Cu frecvență necunoscută: somnolență

*Tulburări cardiace:*

Rare: palpitații, disconfort precordial

*Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:*

Rare: agravare a unui astm bronșic existent..

*Tulburări gastro-intestinale:*

Frecvente: greață, dispepsie

Rare: senzație de greață, pirozis, disconfort și durere la nivel gastric, flatulență

Cu frecvență necunoscută: vărsături

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:*

Cu frecvență necunoscută: Reacții de hipersensibilitate cutanată și subcutanată, în special angioedem, urticarie, erupții cutanate tranzitorii și prurit.

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:*

Rare: senzație de căldură

Notă:

În mod normal, tulburările gastrice pot fi evitate utilizând Vertisan în timpul mesei sau după masă, ori 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>, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro) .

## **4.9 Supradozaj**

*Simptome de supradozaj:*

În caz de supradozaj pot apărea următoarele simptome analoge efectului histaminic: cefalee, eritem facial tranzitor, vertij, tahicardie, hipotensiune arterială, spasm bronșic, edem, în special edem al mucoasei tractului respirator superior (edem Quincke).

Au fost raportate foarte puține cazuri de supradozaj. În majoritatea acestor cazuri, nu au apărut semne de toxicitate. Dozele peste 200 mg au determinat simptome ușoare până la moderate la câțiva pacienți. Doar un singur pacient a prezentat convulsii după ingestia a 728 mg betahistină. În toate cazurile, recuperarea a fost completă.

*Tratamentul supradozajului:*

Nu există antidot specific. Pe lângă măsurile generale pentru eliminarea toxinelor (lavaj gastric, administrarea de cărbune activ), tratamentul aplicat este simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos; medicamente antivertiginoase, codul ATC: N07CA01

Betahistina face parte din grupul beta-2 piridilalchilaminelor.  
Betahistina este un analog structural al histaminei endogene.

Mecanismul exact de acțiune al betahistinei, din punct de vedere biochimic, precum și specificitatea și afinitatea sa față de receptor, nu au fost clarificate până în prezent.

Studiile de farmacodinamică efectuate la animale cu betahistină indică o activitate predominantă asupra receptorilor H<sub>1</sub>-agonistă a substanței active. Pe baza studiilor efectuate la animale au fost propuse diverse ipoteze cu privire la mecanismul de acțiune al betahistinei asupra funcției vestibulare.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e) Datele referitoare la farmacocinetica betahistinei la om sunt insuficiente.

### Absorbție

După administrarea orală, betahistina este absorbită rapid și complet.

### Metabolizare și Eliminare

Este excretată aproape în totalitate în urină sub forma metabolitului acid 2-piridilacetic, în decurs de 24 de ore. Până în prezent nu au fost detectate cantități de betahistină nemodificată.

### Biodisponibilitate

În anul 2009 a fost efectuat un studiu de bioechivalență randomizat, cu doză unică, cu Vertisan 24 mg comprimate, care a inclus 36 subiecți. Medicamentul testat și cel de referință au fost administrate oral, după un mic dejun ușor. Principalul parametru de evaluare au fost concentrațiile plasmatice ale metabolitului acid 2-piridilacetic (vezi figura și tabelul de mai jos).

### Liniaritate/Non-liniaritate

Rezultatele au confirmat bioechivalența Vertisan 24 mg comprimate cu medicamentul de referință (Î 93,4%), cu limite înguste pentru aria de sub curbă (ASC 90%-110%) și cu limite convenționale pentru concentrația plasmatică maximă (C<sub>max</sub>. 80%-125%).

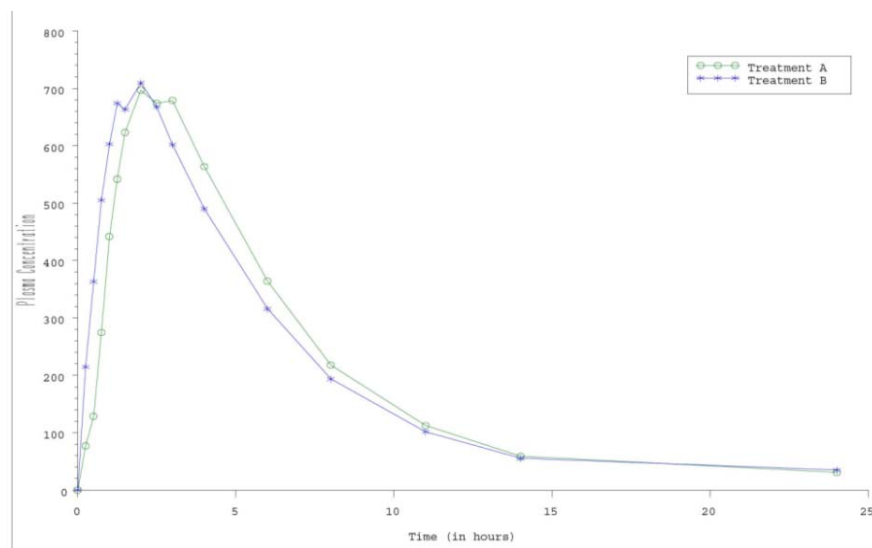


Figura 1. Evoluția în timp a concentrațiilor plasmatice medii ale acidului 2-piridilacetic după administrarea dozei unice (1 comprimat) de tratament A (Vertisan 24 mg comprimate) sau tratament B (medicament de referință, 24 mg comprimate).

Parametru	Test (A)*	Referință (B)*	Test / Referință**
Concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) [ng/ml]	818,0 (± 352,3)	875,9 (± 352,7)	0,93 (0,87 – 0,99)
Aria de sub curbă ( $ASC_{0-\infty}$ ) [ng/ml.h]	4557,3 (± 2759,0)	4375,4 (± 2091,1)	1,00 (0,95 – 1,07)
Timpul de înjumătățire prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) [h]	3,15 (± 0,78)	3,10 (± 0,78)	1,02 (0,96 – 1,08)

\* Media aritmetică, \*\* Estimarea punctului (93.4% Î)

Tabelul 1: Rezumatul datelor statistice pentru parametrii farmacocinetici principali.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### Toxicitate cronică

La câine și babuin, după administrarea intravenoasă de doze  $\geq 120$  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 șobolan timp de peste 18 luni și la câine timp de peste 6 luni. Dozele de 500 mg/kg la șobolan și 25 mg/kg la câine 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 câine au apărut vărsături. Datele din literatură arată că într-un studiu investigațional cu betahistină efectuat la șoarece 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 mutagen și carcinogen

Betahistina nu are potențial mutagen.

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 șobolan, nu au existat evidențe care să indice existența efectelor carcinogene.

#### Toxicitatea asupra reproducerii

Betahistina și sărurile sale au fost insuficient testate în ceea ce privește efectele asupra reproducerii.

Pierderea embriofetală a fost mai mare la pacienții tratați cu substanță activă comparativ cu grupul de control într-un studiu embrio-fetotoxicitate la iepuri cu ambele doze examinate (10 și 100 mg / kg / zi). Nu poate fi exclus un efect legat de substanță.

Experiențele și datele privind utilizarea în condiții de siguranță a betahistinei în timpul sarcinii și alăptării și tranziția la laptele matern uman lipsesc.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Celuloză microcristalină  
Acid citric  
Povidonă K 25  
Crospovidonă tip A  
Ulei vegetal hidrogenat

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioadă de valabilitate

3 ani.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Comprimatele sunt ambalate în blister de PVC-PE-PVdC/Al.

Sunt disponibile ambalaje conținând 20, 24, 30, 48, 50, 60, 96 și 100 de comprimate.

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

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG

Liebigstrasse 1 -2

65439 Flörsheim am Main

Germania

telefon: +49 6145 508 0

fax: +49 6145 508 140

e-mail: info@hennig-am.de

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10100/2017/01-08

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări : 04/07/2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2017

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2019