

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vertimed 8 mg comprimate

Vertimed 16 mg comprimate

Vertimed 24 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Vertimed 8 mg comprimate

Fiecare comprimat conține diclorhidrat de betahistină 8 mg.

Vertimed 16 mg comprimate

Fiecare comprimat conține diclorhidrat de betahistină 16 mg.

Vertimed 24 mg comprimate

Fiecare comprimat conține diclorhidrat de betahistină 24 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat.

Vertimed 8 mg comprimate

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 50 mg

Vertimed 16 mg comprimate

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 100 mg

Vertimed 24 mg comprimate

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 150 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Vertimed 8 mg: comprimate rotunde, plate, cu margini teșite, de culoare albă, prevăzute cu linie mediană pe o față, cu diametrul de 6,6 mm.

Linia mediană are numai rol de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în părți egale.

Vertimed 16 mg: comprimate rotunde, plate, cu margini teșite, de culoare albă, prevăzute cu linie mediană pe o față cu diametrul de 9,0 mm.

Comprimatul de Vertimed 16 mg poate fi divizat în doze egale.

Vertimed 24 mg: comprimate rotunde, plate, cu margini teșite, de culoare albă, prevăzute cu linie mediană pe o față cu diametrul de 10,0 mm.

Comprimatul de Vertimed 24 mg poate fi divizat în doze egale.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul simptomatic al sindromului Menière.
- Tratamentul simptomatic al vertijului vestibular.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

##### *Adulți*

24 - 48 mg diclorhidrat de betahistină, fracționată în 2 -3 doze egale.

Vertimed 8 mg comprimate	Vertimed 16 mg comprimate	Vertimed 24 mg comprimate
1-2 comprimate de 3 ori pe zi	½-1 comprimat de 3 ori pe zi	1 comprimat de 2 ori pe zi

Tratamentul trebuie individualizat. Ameliorarea stării clinice poate fi observată, uneori, numai după câteva săptămâni de tratament.

Uneori, cele mai bune rezultate se obțin după câteva luni.

Când tratamentul este început în stadiile inițiale, acesta poate preveni progresia afecțiunii și/sau pierderea auzului în stadiile avansate ale acesteia.

##### *Copii și adolescenți*

Vertimed nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani din cauza insuficienței datelor privind siguranța și eficacitatea.

##### *Vârstnici*

Deși datele obținute din studiile clinice la acest grup de pacienți sunt limitate, experiența obținută după punerea pe piață a medicamentului sugerează faptul că la această categorie de pacienți nu este necesară ajustarea dozei.

##### *Insuficiența renală*

Nu există date specifice disponibile din studiile clinice la acest grup de pacienți. Conform experienței obținute după punerea pe piață a medicamentului, nu este necesară ajustarea dozei.

##### *Insuficiența hepatică*

Nu există date specifice disponibile din studiile clinice la acest grup de pacienți. Conform experienței obținute după punerea pe piață a medicamentului, nu este necesară ajustarea dozei.

#### Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite întregi cu suficient lichid, împreună sau după o masă.

Durata tratamentului depinde de caracteristicile și evoluția afecțiunii. 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.
- feocromocitom.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții cu astm bronșic sau ulcer gastro-duodenal în antecedente trebuie monitorizați atent în timpul tratamentului.

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

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

Nu s-au efectuat studii de interacțiune *in vivo*. Pe baza datelor de interacțiune obținute *in vitro* nu se preconizează o inhibare *in vivo* a enzimelor citocromului P450.

Datele obținute *in vitro* arată că metabolizarea betahistinei este inhibată de medicamentele inhibitoare ale monoaminooxidazei (MAO), incluzând subtipul B al IMAO (de exemplu, selegilină). Se recomandă precauție la administrarea concomitentă de betahistină și inhibitori MAO (incluzând inhibitorii selectivi MAO de tip B).

Deoarece betahistina este un analog al histaminei, teoretic, interacțiunea betahistinei cu antihistaminicele poate afecta eficacitatea unuia dintre aceste două medicamente.

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

##### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea betahistinei la femeile gravide.

Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la expunerea terapeutică relevantă clinic (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea betahistinei în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Nu se știe dacă betahistina este excretată în laptele uman.

Betahistina se excretă în laptele de șobolan. Efectele observate post-partum în studiile la animale au fost limitate la doze foarte mari (vezi pct. 5.3). Importanța administrării medicamentului la mamă trebuie pusă în balanță cu beneficiul alăptării și riscul potențial pentru făt.

##### Fertilitatea

Studiile la animale nu au arătat efecte asupra fertilității la șobolan.

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

Betahistina este indicată în tratamentul simptomatic al sindromului Ménière și al vertijului vestibular.

Ambele afecțiuni pot influența negativ capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Pe baza datelor clinice, betahistina nu are sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce și de a utiliza mașini.

#### **4.8 Reacții adverse**

Următoarele reacții adverse au fost manifestate cu frecvența indicată mai jos, la pacienții cărora li s-a administrat betahistină în studiile clinice placebo-controlate

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 nervos:*

Frecvente: cefalee

*Tulburări gastro-intestinale:*

Frecvente: greață și dispepsie

În plus față de aceste evenimente raportate în timpul studiilor clinice, pe perioada utilizării după punerea pe piață a medicamentului, precum și în literatura de specialitate, s-au raportat în mod spontan reacții adverse. Deoarece din datele disponibile, frecvența nu poate fi estimată, au fost clasificate ca având "frecvență necunoscută".

*Tulburări ale sistemului imunitar*

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

*Tulburări gastro-intestinale*

Cu frecvență necunoscută: tulburări gastrice ușoare (de exemplu vărsături, dureri gastro-intestinale, meteorism și flatulență). Acestea pot fi prevenite, în mod obișnuit, prin administrarea dozei în timpul mesei sau prin reducerea dozei.

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Reacții de hipersensibilitate cutanată și subcutanată, în special angioedem, urticarie, erupție cutanată tranzitorie și prurit.

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**

*Simptome*

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). Complicații mai grave (de exemplu convulsii, complicații pulmonare și cardiace) au fost observate în cazurile de supradozaj voluntar cu betahistină, în special în combinație cu supradozaj cu alte medicamente.

*Tratamentul*

Tratamentul supradozajului include măsuri generale și de susținere a funcțiilor vitale.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antivertiginoase, codul ATC: N07CA01.

Mecanismul de acțiune al betahistinei este doar parțial cunoscut. Sunt cunoscute câteva ipoteze plauzibile susținute de studiile la animale și date obținute la om.

• Betahistina influențează sistemul histaminergic:

Betahistina acționează atât ca agonist parțial al receptorilor histaminergici H1, cât și ca antagonist al receptorilor histaminergici H3 la nivelul țesutului neuronal și are activitate neglijabilă asupra receptorilor histaminergici H2.

Betahistina crește turn-over-ul și eliberarea histaminei prin blocarea receptorilor presinaptici H3 și prin inducerea fenomenului de down-reglare la nivelul receptorilor H3.

• Betahistina poate crește fluxul de sânge la nivelul creierului, cât și la întregii regiuni cohleare: Testele farmacologice la animale au arătat că circulația sanguină la nivelul zonei strias

vascularis a 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-reglare a turn-over-ului și eliberării histaminei este mediat prin intermediul anagoniștilor receptorilor H3. La pacienții 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 din nucleii vestibulari laterali și mediani.

Studiile la animale au demonstrat că proprietățile farmacodinamice ale betahistinei pot ameliora efectul terapeutic 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 administrarea orală, betahistina este absorbită rapid și complet. După absorbție, substanța activă este metabolizată rapid și aproape complet în acid 2-piridilacetic (2-PAA).

Concentrațiile plasmatice de betahistină sunt foarte scăzute. Din acest motiv, majoritatea evaluărilor farmacocinetice se bazează pe dozarea 2-PAA din plasmă și urină.

Cmax atinsă după administrarea împreună cu alimente a unei forme farmaceutice cu eliberare modificată este mai mică comparativ cu cea atinsă după administrarea 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 plasmatice într-un procent mai mic de 5%.

### Metabolizare

După absorbție, betahistina este metabolizată rapid și aproape complet în 2-PAA (care nu are nicio activitate farmacologică) de către enzimele MAO.

După administrarea pe cale orală a betahistinei, concentrația plasmatică (și în urină) de 2-PAA atinge valoarea maximă la o oră după administrare și scade cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 3,5 ore.

### Eliminare

2-PAA se excretă rapid în urină. În cazul administrării de doze cuprinse în intervalul de doze terapeutice de 8 mg-48 mg, aproximativ 85% din doza inițială se regăsește în urină. Eliminarea urinară sau prin materiile fecale a betahistinei nemetabolizate este nesemnificativă.

### Liniaritate

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

## 5.3 Date preclinice de siguranță

### Toxicitate cronică

Efectele adverse în sistemul nervos au fost observate la câine și babuin după doze intravenoase la și peste 120 mg / kg.

Testarea toxicității cronice orale timp de 18 luni la șobolan la o doză de 500 mg / kg și la 6 luni la câine la o doză de 25 mg / kg a arătat că betahistina este bine tolerată fără toxicitate definitivă.

#### Potențial mutagen și carcinogen

Betahistina nu are potențial mutagen.

Într-un studiu de toxicitate cronică de 18 luni la șobolan, betahistina, până la o doză de 500 mg / kg, nu a prezentat nicio dovadă a potențialului carcinogen.

#### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Efectele în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari decât expunerea maximă la om care indică o relevanță redusă pentru utilizarea clinică.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Celuloză microcristalină tip 102  
Acid citric anhidru  
Povidonă K 25  
Crospovidonă tip A  
Ulei vegetal hidrogenat

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

Comprimatele sunt ambalate în blister din PVC-PE-PVDC/Al. Sunt disponibile cutii cu 20, 24, 30, 48, 50, 60, 90, 96 și 100 de 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**

Medochemie Ltd.

1-10 Constantinoupoleos Street,  
3011, Limassol,  
Cipru

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

9723/2017/01-02-03-04-05-06-07-08-09

9724/2017/01-02-03-04-05-06-07-08-09

9725/2017/01-02-03-04-05-06-07-08-09

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

Data reînnoirii autorizație - Februarie 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2019