

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vertisan 24, 24 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 24 mg betahistyny dichlorowodoru.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza 142,5 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Koloru białego do kremowego, płaskie, okrągłe tabletki o ściętych krawędziach z nacięciami zewnętrznymi i linią podziału po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Betahistyna jest wskazana w leczeniu choroby Meniere'a, charakteryzującej się następującymi objawami: zawrotami głowy (często związanymi z nudnościami i (lub) wymiotami), szumem w uszach i utratą słuchu.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zazwyczaj stosowana dawka dobową wynosi 24-48 mg dichlorowodoru betahistyny, podzielonych na 1 lub 2 równe części.

##### Sposób podawania

Tabletki należy połykać bez żucia popijając wodą. Stosować w trakcie lub po posiłku.

Czas trwania leczenia zależy od postaci choroby i jej przebiegu. Zwykle jest to długotrwałe leczenie.

*Dzieci i młodzież*

Betahistyna nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Ze względu na ograniczone dane dotyczące stosowania leku przez osoby w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność podczas stosowania leku w tej grupie pacjentów.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Brak danych dotyczących stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Brak danych dotyczących stosowania u pacjentów z niewydolnością wątroby. Należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Betahistyna jest przeciwwskazana w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- guz chromochłonny nadnerczy.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta z wrzodem żołądka w wywiadzie, pomimo że badania u zdrowych ochotników nie wykazały zwiększonego wydzielania kwasu solnego w żołądku spowodowanego przez dichlorowodorek betahistyny.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z astmą oskrzelową.

Zaleca się ostrożność podczas przepisywania betahistyny pacjentom z pokrzywką, wysypką lub alergicznym nieżytem nosa w związku z możliwością nasilenia tych objawów.

Zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkim niedociśnieniem tętniczym.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, ponieważ nie ma danych dotyczących stosowania w tych grupach pacjentów.

Betahistyny nie należy stosować równocześnie u pacjentów leczonych lekami przeciwhistaminowymi (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Główny enzym katalizujący metabolizm betahistyny nie jest znany. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań dotyczących interakcji. Należy zachować ostrożność podając

betahistynę w skojarzeniu z innymi lekami ze względu na brak danych dotyczących interakcji.

Nie wykonano żadnych badań *in vivo* dotyczących interakcji. W oparciu o badania *in vitro*, nie przewiduje się zahamowania *in vivo* izoenzymów cytochromu P450.

Dane z badań *in vitro* wskazują na hamowanie metabolizmu betahistyny przez inhibitory monoaminooksydazy (MAO), w tym podtyp MAO B (np. selegilina). Zaleca się ostrożność w czasie równoczesnego stosowania betahistyny i inhibitorów MAO (w tym selektywnych MAO-B).

Ponieważ betahistyna jest analogiem histaminy, teoretycznie możliwe są interakcje z lekami przeciwhistaminowymi.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z następującymi lekami również stosowanymi w leczeniu zaburzeń wymienionych w punkcie 4.1. (leki rozszerzające naczynia krwionośne, leki psychotropowe w szczególności leki uspokajające, leki trankwilizujące i neuroleptyki, leki parasympatykolityczne, witaminy).

Betahistyna nie powinna być stosowana równocześnie z lekami przeciwhistaminowymi, ponieważ w badaniach na zwierzętach wykazano, że działanie obu leków może być zmniejszone.

Uwaga:

Jeśli betahistyna ma być stosowana po leczeniu lekiem przeciwhistaminowym i takie leczenie zostanie nagle przerwane, wówczas mogą pojawić się objawy zespołu z odstawienia, takie jak zaburzenia snu i pobudzenie w związku z uspokajającym działaniem leków przeciwhistaminowych. W związku z tym lek przeciwhistaminowy należy odstawiać stopniowo przez około 6 dni.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Ciąża

Brak dostatecznych danych odnośnie stosowania betahistyny u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach są niewytarczające aby stwierdzić wpływ na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród i rozwój pourodzeniowy. Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Betahistyny nie należy stosować u kobiet w ciąży, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy betahistyna przenika do mleka kobiet karmiących. Brak badań na zwierzętach dotyczących przenikania betahistyny do mleka. Należy ocenić potencjalne korzyści dla kobiety karmiącej i ryzyko dla dziecka.

Płodność:

Brak wystarczających danych dotyczących wpływu betahistyny na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Objawy choroby Meniere'a mogą mieć negatywny wpływ na zdolność prowadzenia

pojazdów i obsługiwanie maszyn. W badaniach klinicznych dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn betahistyna nie wpływała na powyższą zdolność lub wpływ ten był nieistotny.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Zgłaszano względnie mało działań niepożądanych. Działania niepożądane wymieniono niżej według klasyfikacji układów i narządów i częstości.

Częstość określono jako:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

*Zaburzenia układu immunologicznego:*

Częstość nieznana: Reakcje nadwrażliwości, np. anafilaksja

*Zaburzenia układu nerwowego:*

Często: bóle głowy

Częstość nieznana: senność

*Zaburzenia serca:*

Rzadko: kołatanie serca, uczucie ucisku w klatce piersiowej

*Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:*

Rzadko: Możliwe nasilenie istniejącej astmy oskrzelowej.

*Zaburzenia żołądka i jelit:*

Często: nudności, niestrawność

Rzadko: odruchy wymiotne, zgaga, ból i uczucie dyskomfortu w żołądku, wzdęcia z oddawaniem wiatrów

Częstość nieznana: wymioty

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Częstość nieznana: skórne i podskórne reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka i świąd.

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*

Rzadko: uczucie ciepła

Uwaga:

Zwykle można uniknąć zaburzeń żołądkowych przyjmując lek Vertisan z posiłkiem lub po posiłku lub zmniejszając dawkę leku.

#### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do

ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

*Objawy przedawkowania:*

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić poniższe objawy, analogicznie do histaminy: ból głowy, zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy, częstoskurcz, hipotensja, skurcz oskrzeli, obrzęk, w szczególności obrzęk błony śluzowej górnych dróg oddechowych (obrzęk Quinckego).

Doniesiono o kilku przypadkach przedawkowania produktu leczniczego, przy których w większości nie obserwowano żadnych objawów. Po przyjęciu dawki 200 mg lub większej, u niektórych pacjentów zaobserwowano łagodne lub umiarkowane objawy przedawkowania. Po przyjęciu dawki 728 mg zaobserwowano drgawki. Po wszystkich przypadkach przedawkowania nastąpił całkowity powrót do zdrowia.

*Leczenie przedawkowania:*

Brak swoistego antidotum. Leczenie jest objawowe oprócz ogólnych środków mających na celu usunięcie toksyn (płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki wpływające na układ nerwowy; preparaty stosowane w zawrotach głowy

Kod ATC: N07CA01

Betahistyna należy do grupy beta-2 pirydyloalkiloamin.

Pod względem budowy betahistyna jest analogiem endogennej histaminy.

Dokładny mechanizm biochemiczny działania betahistyny oraz swoistości jej receptorów i powinowactwa nie został dotąd wyjaśniony.

Badania farmakodynamiczne betahistyny na zwierzętach wykazują głównie działanie agonistyczne substancji czynnej na receptor H<sub>1</sub>. Na podstawie badań na zwierzętach rozważane są różne hipotezy mechanizmu działania betahistyny na czynność neuronów przedsionkowych.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne Dane dotyczące farmakokinetyki betahistyny u ludzi są niewystarczające.

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym betahistyna jest szybko i całkowicie wchłaniana.

### Metabolizm i eliminacja

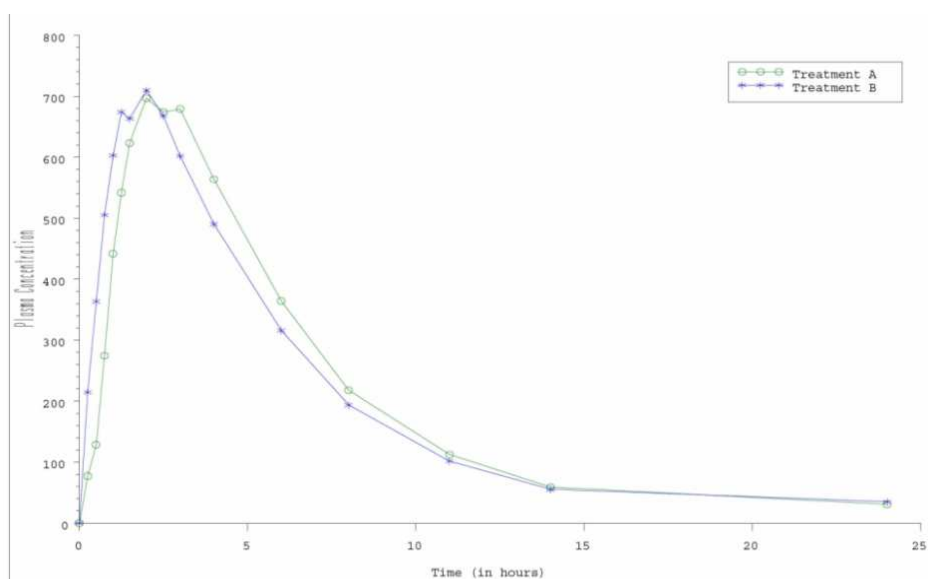
Jest wydalana niemal całkowicie z moczem w postaci kwasu 2-pirydylooctowego w ciągu 24 godzin. Dotąd nie wykryto niezmienionej betahistyny.

### Biodostępność

Randomizowane badanie biorównoważności po podaniu jednej dawki leku Vertisan 24 mg tabletki przeprowadzono w 2009 r. z udziałem 36 ochotników. Podstawowym parametrem oceny były stężenia w osoczu metabolitu kwasu 2-pirydylooctowego (patrz wykres i tabela poniżej).

### Liniowość lub nieliniowość

Wyniki potwierdziły biorównoważność leku Vertisan 24 mg tabletki z lekiem referencyjnym (93,4% CI), w granicach wąskich limitów obszaru pod krzywą (AUC, 90%-110%) i w granicach konwencjonalnych limitów dla maksymalnego stężenia w osoczu ( $C_{max}$ , 80%-125%).



Wykres 1. Średnie stężenia w osoczu kwasu 2-pirydylooctowego w czasie po podaniu pojedynczej dawki (1 tabletki) leku A (Vertisan 24 mg tabletki) lub leku B (lek referencyjny 24 mg tabletki).

Parametr	Lek badany (A)*	Lek referencyjny (B)*	Lek badany / lek referencyjny**
Maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) [ng/ml]	818,0 (± 352,3)	875,9 (± 352,7)	0,93 (0,87 – 0,99)
Powierzchnia pod krzywą ( $AUC_{0-\infty}$ ) [ng/ml.h]	4557,3 (± 2759,0)	4375,4 (± 2091,1)	1,00 (0,95 – 1,07)
Okres półtrwania w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) [h]	3,15 (± 0,78)	3,10 (± 0,78)	1,02 (0,96 – 1,08)

\* Średnia arytmetyczna (± SD), \*\* Estymacja punktowa (93,4% CI)

Tabela 1: Sumaryczna statystyka dla podstawowych parametrów farmakokinetycznych.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Toksyczność przewlekła:

Niekorzystny wpływ na układ nerwowy zaobserwowano u psów i pawianów po podaniu dożylnym betahistyny w dawce 120 mg/kg i większej. Badania toksyczności przewlekłej po doustnym podaniu betahistyny dichlorowodoru prowadzono u szczurów przez 18 miesięcy i psów przez 6 miesięcy. Dawki 500 mg/kg u szczurów i 25 mg/kg u psów były tolerowane i nie powodowały zmian parametrów klinicznych, chemicznych i hematologicznych. W związku ze stosowaniem tych dawek nie stwierdzono zmian w wynikach badań histologicznych. Po zwiększeniu dawki do 300 mg/kg u psów występowały wymioty. W literaturze opisano występowanie przekrwienia niektórych tkanek stwierdzone w badaniu z zastosowaniem betahistyny u szczurów przez 6 miesięcy w dawce 39 mg/kg i więcej. Dane przedstawione w tej publikacji są ograniczone. Dlatego znaczenie tego odkrycia w tym badaniu nie jest jasne.

Właściwości mutagenne i rakotwórcze:

Betahistyna nie ma właściwości mutagennych.

Dla betahistyny nie przeprowadzono specjalnych badań rakotwórczości. Jednak w 18-miesięcznym badaniu toksyczności przewlekłej u szczurów nie stwierdzono dowodów działania rakotwórczego.

Toksyczny wpływ na rozrodczość:

Wpływ na reprodukcję betahistyny i jej soli nie został dostatecznie zbadany. W badaniu fetotoksyczności na królikach z zastosowaniem obu badanych dawek (10 i 100 mg/kg/dzień) utrata embryonów i płodów była wyższa w grupie verum w stosunku do grupy kontrolnej. Nie można wykluczyć wpływu związanego z substancją.

Brak doświadczenia i danych dotyczących bezpiecznego stosowania betahistyny w ciąży i podczas karmienia piersią i jej przenikania do mleka kobiecego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)  
Kwas cytrynowy  
Powidon K 25  
Krospowidon (typ A)  
Olej roślinny uwodorniony

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki są pakowane w blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium.

Dostępne są opakowania zawierające 20, 24, 30, 48, 50, 60, 96 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG

Liebigstrasse 1 – 2

65439 Flörsheim am Main

Niemcy

tel.: +49 6145 508 0

faks: +49 6145 508 140

e-mail: info@hennig-am.de

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

18312

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06/06/2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21/04/2017

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07/06/2018