

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Betahistyna Bluefish, 8 mg, tabletki
Betahistyna Bluefish, 16 mg, tabletki
Betahistyna Bluefish, 24 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 8 mg betahistyny dichlorowodoru.
Każda tabletką zawiera 16 mg betahistyny dichlorowodoru.
Każda tabletką zawiera 24 mg betahistyny dichlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda 8 mg tabletką zawiera 20,6 mg mannitolu.
Każda 16 mg tabletką zawiera 41,2 mg mannitolu.
Każda 24 mg tabletką zawiera 61,8 mg mannitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką.

8 mg: białe, okrągłe, płaskie, niepowlekane tabletki o rozmiarach 6,9 mm ± 7,1 mm, gładkie po obu stronach.

16 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki o rozmiarach 8,6 mm ± 8,8 mm, z wytłoczonym rowkiem dzielącym po jednej stronie oraz oznakowaniem „I” po obu stronach rowka dzielącego i gładkie po drugiej stronie.

24 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki o rozmiarach 9,9 mm ± 10,1 mm, z wytłoczonym rowkiem dzielącym po jednej stronie oraz oznakowaniem „II” po obu stronach rowka dzielącego i gładkie po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Choroba Meniere'a charakteryzująca się triadą następujących, zasadniczych objawów:

- zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (z nudnościami, wymiotami);
- utrata słuchu (zaburzenia słuchu);
- szумы uszne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa wynosi od 24 mg betahistyny na dobę w 2-3 dawkach podzielonych. Jeśli ta dawka jest niewystarczająca, można ją zwiększyć do maksymalnej dawki dobowej, wynoszącej 48 mg betahistyny.

Betahistyna Bluefish, 8 mg, tabletki

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

3 tabletki dwa razy na dobę (rano i wieczorem) lub 1 lub 2 tabletki 3 razy na dobę (rano, w południe i wieczorem) produktu leczniczego Betahistyna Bluefish o mocy 8 mg (co odpowiada 24-48 mg betahistyny dichlorowodorku).

Dla większych dawek dostępny jest także produkt Betahistyna Bluefish o mocy 16 mg i 24 mg.

Betahistyna Bluefish, 16 mg, tabletki

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

1½ tabletki dwa razy na dobę (rano i wieczorem) lub 1 lub 1½ tabletki 3 razy na dobę (rano, w południe i wieczorem) produktu leczniczego Betahistyna Bluefish o mocy 16 mg (co odpowiada 24-48 mg betahistyny dichlorowodorku).

Dla mniejszej dawki dostępny jest także produkt Betahistyna Bluefish o mocy 8 mg, a dla dawki większej, produkt Betahistyna Bluefish o mocy 24 mg.

Betahistyna Bluefish, 24 mg, tabletki

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

1 - ½ tabletki dwa razy na dobę (rano i wieczorem) produktu leczniczego Betahistyna Bluefish o mocy 24 mg (co odpowiada 24-48 mg betahistyny dichlorowodorku).

Dla mniejszych dawek dostępny jest także produkt Betahistyna Bluefish o mocy 8 mg i 16 mg.

Dzieci i młodzież

Produkt Betahistyna Bluefish nie jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

Chociaż dane z badań klinicznych w tej grupie pacjentów są ograniczone, doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Brak dostępnych specyficznych badań klinicznych w tej grupie pacjentów, ale doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że nie ma konieczności zmiany dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak dostępnych specyficznych badań klinicznych w tej grupie pacjentów, ale doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że nie ma konieczności zmiany dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne. Najlepiej przyjmować z posiłkiem, popijając wodą. Przyjmowanie leku z posiłkiem zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (patrz punkt 4.9).

Czas trwania leczenia

Poprawę można zaobserwować czasami po kilku tygodniach leczenia.

Najlepsze wyniki terapeutyczne uzyskuje się niekiedy po kilku miesiącach leczenia. Istnieją przesłanki, że leczenie choroby od samego jej początku zapobiega progresji choroby i (lub) utracie słuchu w późniejszych etapach choroby.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, betahistyny dichlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Guz chromochłonny nadnerczy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów z astmą oskrzelową i chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy w wywiadzie należy dokładnie kontrolować w trakcie leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wykonano żadnych badań *in vivo* dotyczących interakcji. W oparciu o badania *in vitro*, nie przewiduje się zahamowania *in vivo* enzymów 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, interakcje betahistyny z lekami antyhistaminowymi mogą teoretycznie wpływać na skuteczność jednego z nich.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak dostatecznych danych dotyczących stosowania betahistyny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję przy narażeniu na kliniczne dawki terapeutyczne. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania betahistyny w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy betahistyna przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Betahistyna przenika do mleka samic szczurów. W badaniach na zwierzętach zaobserwowany wpływ w okresie pourodzeniowym był ograniczony do bardzo dużych dawek. Należy ocenić korzyści dla kobiety karmiącej piersią i potencjalne ryzyko dla dziecka.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność u szczurów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Betahistyna jest wskazana w leczeniu choroby Meniere'a, charakteryzującej się triadą zasadniczych objawów, jak zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, utrata słuchu i szumy uszne. Choroba może 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

W trakcie badań klinicznych kontrolowanych placebo obserwowano następujące działania niepożądane u pacjentów stosujących betahistynę z częstością:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$)

Bardzo rzadko ($<1/10000$).

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności i zaburzenia trawienia.

Oprócz działań niepożądanych, zgłaszanych w trakcie badań klinicznych zgłaszano działania niepożądane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz w literaturze naukowej. Częstość tych działań nie może być określona na podstawie dostępnych danych i określa się ją jako „nieznana”.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości, np. anafilaksja.

Zaburzenia żołądka i jelit

Łagodne dolegliwości żołądkowo-jelitowe (np. wymioty, bóle żołądka i jelit, wzdęcia i gazy). Podawanie produktu leczniczego podczas posiłku lub zmniejszenie dawki z reguły łagodzi te dolegliwości.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Skórne i podskórne reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka i świąd.

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 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją doniesienia o kilku przypadkach przedawkowania produktu leczniczego. U niektórych pacjentów obserwowano łagodne lub umiarkowane objawy przedawkowania po dawkach do 640 mg (np. nudności, senność, bóle brzucha).

Poważniejsze objawy (np. drgawki, powikłania płucne lub sercowe) obserwowano w przypadku zamierzonego przedawkowania betahistyny, zwłaszcza w połączeniu z przedawkowaniem innych leków. Nie ma swoistego antidotum. Zaleca się płukanie żołądka i leczenie objawowe w ciągu godziny po przyjęciu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty stosowane przeciw zawrotom głowy.
Kod ATC: N 07 CA 01

Mechanizm działania

Mechanizm działania betahistyny jest wyjaśniony tylko częściowo. Istnieje kilka prawdopodobnych hipotez potwierdzonych danymi z badań na zwierzętach i ludziach:

- Betahistyna wpływa na układ histaminowy:
Betahistyna działa zarówno jako częściowy agonista receptora histaminowego H₁ jak i antagonistą receptora histaminowego H₃ również w tkance nerwowej oraz wykazuje nieistotny wpływ na aktywność receptora H₂. Betahistyna zwiększa obrót i uwalnianie histaminy poprzez blokowanie presynaptycznych receptorów H₃ i ich regulację „w dół”.
- Betahistyna może zwiększać przepływ krwi w okolicy ślimaka, jak również w całym mózgu:
Badania farmakologiczne na zwierzętach wykazały poprawę krążenia krwi w prążku naczyniowym ucha wewnętrznego, prawdopodobnie wskutek relaksacji zwieraczy przedwłośniczkowych w mikrokrążeniu ucha wewnętrznego. Betahistyna wykazywała również zwiększenie przepływu krwi w mózgu u ludzi.
- Betahistyna ułatwia kompensację przedsionkową:
Betahistyna przyspiesza powrót prawidłowej funkcji przedsionka po jednostronnym przecięciu nerwu u zwierząt, poprzez pobudzanie i ułatwianie ośrodkowej kompensacji przedsionkowej. Efekt ten charakteryzujący się wzmożeniem obrotu i uwalniania histaminy zachodzi pod wpływem działania antagonistycznego na receptor H₃. Czas powrotu do zdrowia po przecięciu nerwu przedsionkowego u ludzi był również krótszy w trakcie leczenia betahistyną.
- Betahistyna zmienia generowanie impulsów w jądrach przedsionkowych:
Stwierdzono, że betahistyna ma również zależne od dawki działanie hamujące na generowanie impulsów iglicowych przez neurony jąder przedsionkowych bocznego i przyśrodkowego.

Działanie farmakodynamiczne

Jak wykazano na zwierzętach właściwości farmakodynamiczne betahistyny mogą mieć korzystny wpływ terapeutyczny w układzie przedsionkowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność betahistyny wykazano w badaniach u pacjentów z zawrotami głowy pochodzenia przedsionkowego i z chorobą Meniere'a, poprzez wykazanie poprawy w zakresie nasilenia i częstości napadów zawrotów głowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym betahistyna jest łatwo i prawie całkowicie wchłaniana z każdego odcinka przewodu pokarmowego. Po wchłonięciu produkt jest szybko i prawie całkowicie metabolizowany do kwasu 2-pirydylooctowego (2-PAA). Stężenie betahistyny w osoczu krwi jest bardzo małe. Z tego powodu analizy farmakokinetyczne oparte są na pomiarach 2-PAA w osoczu i moczu. C_{max} jest mniejsze po przyjęciu leku w trakcie posiłku niż na czczo. Jednakże całkowite wchłanianie betahistyny jest podobne w obu przypadkach, co wskazuje, że pokarm opóźnia absorpcję betahistyny.

Dystrybucja

Odsetek betahistyny związanej z białkami osocza jest mniejszy niż 5%.

Biotransformacja

Po wchłonięciu betahistyna jest szybko i prawie całkowicie metabolizowana do kwasu 2-PAA, który nie ma działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym betahistyny stężenie 2-PAA w osoczu (i moczu) osiąga wartość maksymalną po godzinie i zmniejsza się z okresem półtrwania, wynoszącym około 3,5 godziny.

Wydalenie

2-PAA jest szybko wydalany z moczem. W przedziale dawek od 8 mg do 48 mg około 85% dawki początkowej wydalone jest z moczem. Wydalenie z moczem lub kałem betahistyny jest nieznaczne.

Liniowość

Poziom wydalania jest stały w przedziale doustnych dawek od 8 do 48 mg, co wskazuje na liniową farmakokinetykę betahistyny i wskazuje, że szlak metaboliczny nie jest wysycony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła:

Badania nad toksycznością przewlekłą po podaniu doustnym dichlorowodorku betahistyny wykonano u szczurów przez 18 miesięcy i u psów przez 6 miesięcy. Dawki 500 mg/kg mc. u szczurów i 25 mg/kg mc. u psów były tolerowane bez zmiany parametrów biochemicznych i hematologicznych. Nie obserwowano zmian histologicznych. U psów, po zwiększeniu dawki do 300 mg/kg mc. obserwowano wymioty. W trwających 6 miesięcy badaniach eksperymentalnych u szczurów obserwowano przekrwienie niektórych tkanek po zastosowaniu betahistyny w dawce 39 mg/kg mc. i większej.

Działanie mutagenne/rakotwórcze:

Betahistyna nie wykazuje działania mutagennego.

Nie przeprowadzono specjalnych badań z betahistyną, dotyczących działania rakotwórczego. Jednakże, w badaniach toksyczności przewlekłej u szczurów przez 18 miesięcy, nie zidentyfikowano guzów, nowotworów lub rozrostu w badaniu histopatologicznym. Konsekwentnie, w trwającym 18 miesięcy badaniu nie stwierdzono potencjalnego działania rakotwórczego po zastosowaniu dawek do 500 mg/kg mc.

Toksyczność reprodukcyjna:

Dostępne są ograniczone dane dotyczące wpływu betahistyny na reprodukcję. W badaniu przeprowadzonym w jednym pokoleniu szczurów, doustne podawanie betahistyny w dawce 250 mg/kg mc. na dobę nie miało szkodliwego wpływu na płodność samców i samic, implantację zarodka, przebieg porodu i żywotności potomstwa w okresie laktacji. Nie stwierdzono negatywnych działań u szczurów odstawionych od karmienia przez samice. U ciężarnych samic królika, otrzymujących doustnie betahistynę w dawkach od 10 do 100 mg/kg mc. nie odnotowano żadnego szkodliwego wpływu na implantację, żywotność lub masę ciała płodu, ani żadnych nieprawidłowości w obrębie szkieletu lub tkanek miękkich. Podsumowując, betahistyna nie wywiera wykrywalnego wpływu na reprodukcję u szczurów i królików. Badania przeprowadzone na ciężarnych królikach nie wykazały działania teratogenego.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję zaobserwowano wpływ tylko w dawkach przekraczających maksymalne dawki terapeutyczne stosowane u ludzi, co ma niewielkie znaczenie dla zastosowania klinicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy

Celuloza mikrokrystaliczna (PH 102)
Mannitol (E 421)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki: 70 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku: 20, 30, 50, 60, 90 i 100 tabletek.
Butelka HDPE z zakrętką z PP z uszczelnieniem w tekturowym pudełku: 20, 30, 50, 60, 90 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

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Sztokholm
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23546, 23547, 23548

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.11.2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.06.2021

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

10/12/2021