

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VERTİSERC 16 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 16,00 mg betahistin dihidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Mannitol 50,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz veya hemen hemen beyaz renkli, çentikli yuvarlak tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Aşağıdaki üç ana semptom ile tanımlanan Meniere Sendromunda:

- vertigo (bulantı/ kusmanın eşlik ettiği)
- işitme kaybı (işitme zorluğu)
- kulak çınlaması

Vestibular vertigonun semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler için doz gün içinde dozlara bölünmüş şekilde uygulanan 24-48 mg'dır (günde 3 defa 1-2 tablet).

8 mg tablet	16 mg tablet
1-2 tablet	½-1 tablet
günde 3 defa	günde 3 defa

Doz, ilaca verilen cevaba uygun olarak hastaya göre ayarlanmalıdır. Hastalıktaki iyileşme bazen bir kaç haftalık tedavi sonrasında gözlenebilir. En iyi sonuçlar bazen birkaç aylık tedavi sonrasında elde edilebilir.

Hastalık başladığı andan itibaren yapılan tedavinin, hastalığın ilerlemesini ve/ veya hastalığın daha ileri dönemlerinde oluşan işitme kaybını önlediğine dair bulgular mevcuttur.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Yemeklerle birlikte alımı betahistin'in absorpsiyonunu yavaşlatır ancak total emilim açlık durumunda alımına benzerdir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Bu hasta grubuna özgü klinik çalışma bulunmamakla birlikte, pazarlama sonrası verilere göre doz ayarlaması gerekli görünmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Etkinliği ve güvenliği açısından yeterli düzeyde veri bulunmadığından, VERTİSERC'in, 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Bu hasta grubunda klinik çalışma verisi sınırlı olmakla birlikte, yaygın pazarlama sonrası deneyim bu hasta popülasyonunda doz ayarlaması gerekmediğini ileri sürmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde ya da ilacın bileşiminde yer alan herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık. Feokromositoma.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bronşiyal astımı ve peptik ülser öyküsü olan hastalar tedavi sırasında dikkatle izlenmelidir.

VERTİSERC mannitol içermektedir, dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İn vivo etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. İn vitro çalışmaların sonuçlarına göre, in vivo Sitokrom P 450 enzimlerinin in vivo inhibisyonu beklenmemektedir.

İn vitro veriler MAO alt tip B (örn. selejilin) dahil olmak üzere monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü ilaçların betahistin metabolizmasını baskıladığını göstermektedir. Betahistin ve MAO inhibitörlerinin (MAO-B selektif dahil) eşzamanlı kullanımında dikkatli olunması önerilir.

Betahistin bir histamin analogu olduğundan betahistin ile antihistaminiklerin etkileşimi teorik olarak bu ilaçlardan birinin etkinliğini değiştirebilir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:

Gebe kadınlarda betahistin kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Hayvan çalışmaları gebelik, embriyonal/fötal gelişim, doğum ve postnatal gelişime etkileri açısından yeterli değildir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

Betahistin, kesinlikle gerekmedikçe, gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Betahistin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Betahistin sütte geçişi ile ilgili hayvanlar üzerinde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. İlacın anne için önemi, emzirmenin yararları ve çocuğa olası risklerine karşı değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

İlacın üreme yeteneği/ fertilite üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Betahistin, Meniere Hastalığı ve Vertigo'da endikedir. Her iki hastalık da araç ve makine kullanma yeteneğini olumsuz yönde etkileyebilir.

Spesifik olarak araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisini araştırmak için yapılan klinik çalışmalarda betahistin etkisi olmamıştır ya da ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ($\geq 1/10$); Yaygın ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$) ; Çok seyrek ($< 1/10.000$) , bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın:

Bulantı ve dispepsi

Klinik çalışmalarda bildirilen bu olaylara ek olarak, kendiliğinden pazarlama sonrası kullanım sırasında ve bilimsel literatürde aşağıdaki istenmeyen etkiler bildirilmiştir.

Mevcut verilerden sıklık hesaplanamamaktadır ve bu nedenle “bilinmiyor” olarak sınıflandırılmıştır.

Bağıışıklık sistemi bozuklukları

Anafilaksi gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Gastrointestinal bozukluklar

Hafif gastrik yakınmalar (örn. kusma, gastrointestinal ağrı, abdominal distansiyon ve gaz). Bunlar dozun yemek sırasında alınması ya da doz azaltılması ile düzelebilir.

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Kutanöz ve subkutanöz aşırı duyarlılık reaksiyonları, özellikle anjiyonörotik ödem, ürtiker, döküntü ve kaşıntı.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bir kaç doz aşımı vakası rapor edilmiştir. Bazı hastalarda 640 mg doza dek hafif – orta şiddette semptomlar (örn. bulantı, somnolans, abdominal ağrı) gözlenmiştir. Özellikle diğer aşırı dozda ilaçlarla birlikte olmak üzere kasıtlı betahistin doz aşımı olgularında daha ciddi komplikasyonlar (örn. konvülziyon, pulmoner ya da kardiyak komplikasyonlar) gözlenmiştir. Aşırı doz tedavisi standart destek tedavisi yöntemlerini içermelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-vertigo preparatları

ATC kodu: N07CA01

Betahistinin etki mekanizması kısmen anlaşılmıştır. Hayvan çalışmaları ve insan verilerinin desteklediği birçok hipotezler mevcuttur:

- Betahistin histaminerjik sistemi etkiler:
Betahistin nöronal dokuda da kısmi histamin H1-reseptör agonisti ve histamin H3-reseptör antagonisti olarak davranır. H2-reseptör aktivitesi ihmal edilebilir düzeydedir. Betahistin histamin döngüsü ve salınımını presinaptik H3-reseptörlerini bloke ederek ve H3-reseptörünün down regulasyonuna yol açarak artırır.
- Betahistin beynin tümüne olduğu gibi koklear bölgeye de kan akımını artırabilir:
Hayvanlarda yapılan farmakolojik testler iç kulakta stria vaskularis kan dolaşımında düzelme olduğunu göstermiştir; muhtemelen iç kulaktaki mikrosirkülasyonda prekapiller sfinkterlerin gevşemesine bağlıdır. Betahistinin insanda serebral kan akımını artırdığı da gösterilmiştir.
- Betahistin vestibular kompensasyonu kolaylaştırır:
Betahistin hayvanlarda unilateral nörektomi ardından vestibular iyileşmeyi, merkezi vestibular kompensasyonu artırıp kolaylaştırarak hızlandırır; bu etki histamin döngüsü ve salınımında artış ile karakterize olup H3 reseptör antagonizmi ile gerçekleştirilir. İnsanlarda vestibular nörektomi sonrasında iyileşme süresi de betahistin ile kısalmıştır.
- Betahistin vestibular nükleuslarda nöronal ateşlemeyi değiştirir:
Betahistinin, lateral ve medial vestibular nükleuslardaki nöronlarda spike oluşumunu doza bağlı olarak baskılama etkisinin olduğu da bulunmuştur.

Hayvanlarda gösterildiği gibi farmakodinamik özellikler betahistinin vestibular sistemdeki terapötik yararına katkıda bulunabilir.

Betahistinin etkinliği, çalışmalarda vestibular vertigo ve Ménière hastalığı olan hastalarda yapılan vertigo ataklarının şiddet ve sıklığında iyileşme ile gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral yoldan uygulanan betahistin, gastrointestinal bölgenin her yerinden kolayca ve neredeyse tamamıyla absorbe edilir. Emilim ardından ilaç hızla ve neredeyse tamamen 2-piridilasetik aside metabolize olur. Betahistin plazma düzeyleri çok düşüktür. Bu nedenle farmakokinetik analizler plazma ve idrarda 2-PAA ölçümlerine dayanır.

Tokluk durumunda C_{maks} düzeyi, açlık durumuna göre daha düşüktür. Ancak, her iki durumda da betahistin total absorpsiyonu benzerdir ve bu, yemekle birlikte alınmasının betahistin absorpsiyonunu sadece yavaşlattığını göstermektedir.

Dağılım:

Betahistin kan plazma proteinleri tarafından bağlanan yüzdesi %5'ten düşüktür.

Biyotransformasyon:

Absorpsiyondan sonra betahistin hızlı bir şekilde ve hemen hemen tümü 2-piridilasetik aside (farmakolojik aktivitesi yoktur) metabolize olur. Betahistin oral uygulaması ardından 2-PAA'nın plazma (ve idrar) konsantrasyonu, alındıktan 1 saat sonra maksimum düzeye ulaşır ve yaklaşık 3.5 saatlik bir yarılanma ömrü ile azalmaya başlar.

Eliminasyon: 2-PAA idrarla kolayca atılır. 8-48 mg doz aralığında, orijinal dozun yaklaşık % 85' i idrarda gözlenir. Betahistin kendisinin renal veya fekal atılımı önemli düzeyde değildir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

8-48 miligram oral doz aralığının üzerindeki dozlarda geri kazanım oranları sabittir. Bu, betahistin farmakokinetiğinin lineer olduğunu ve ilgili metabolik yolağın doymadığını göstermektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Kronik toksisite

Köpeklerde ve babunlarda intravenöz yolla verilen 120 mg/ kg veya üzerindeki dozlarda sinir sistemi üzerinde yan etkiler görülmüştür.

Betahistin dihidroklorür ile kronik oral toksisite çalışmaları sıçanlarda 18 ay ve köpeklerde 6 ay süre ile yürütülmüştür. Sıçanlarda 500 mg/kg ve köpeklerde 25 mg/kg doz klinik, kimyasal ve hematolojik parametrelerde değişiklik olmadan tolere edilmiştir. Bu dozlarda tedavi ile ilişkili histolojik bulgu saptanmamıştır. Doz 300 mg/kg olduğunda köpeklerde kusma gözlenmiştir. Sıçanlarda betahistin ile 6 ay boyunca yürütülen araştırma amaçlı bir çalışmada

39 mg/kg ve üzeri dozlarda bazı dokularda hiperemi rapor edilmiştir. Yayında sunulan veri sınırlıdır. Bu nedenle bu çalışmadaki bulgunun önemi açıklığa kavuşmamıştır.

Mutajenik ve karsinojenik potansiyel

Betahistin mutajenik potansiyeli yoktur.

Betahistin dihidroklorür ile özel karsinojenisite çalışmaları yürütülmemiştir. Bununla birlikte, sıçanlarda yürütülen 18 aylık kronik toksisite çalışmalarında histopatolojik incelemede tümör, neoplazma ya da hiperplazi gözlenmemiştir. Bu nedenle betahistin dihidroklorür bu 18 ay ile sınırlı çalışmada 500 mg/kg doza dek karsinojenik potansiyel kanıtı göstermemiştir.

Üreme toksisitesi

Üreme üzerindeki etkisine ilişkin betahistin verisi sınırlıdır. Sıçanlarda yürütülen bir kuşak ile yapılan bir çalışmada oral 250 mg/kg/gün doz betahistin, erkek ve dişi fertilitesi, fötüs implantasyonu, doğum ve laktasyon sırasında yavruların canlılığı açısından advers etki göstermemiştir. Emzirmenin kesildiği sıçanlarda anormallik gözlenmemiştir. 10 ya da 100 mg/kg betahistin ile oral tedavi uygulanan gebe tavşanlarda implantasyon, fötüs canlılığı ve vücut ağırlığı üzerine yan etki ve fötal iskelet/yumuşak doku anormallığı gözlenmemiştir.

Bu çalışmalardan betahistin anlatılan çalışmalarda sıçan ve tavşanlarda ilgili üreme parametrelerinde saptanabilir etkisi olmadığı sonucuna varılabilir. Betahistin teratojenik değildir. Bununla birlikte, çalışmaların araştırma çalışması olması nedeniyle risk tamamen dışlanamaz.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi

Mikrokristal selüloz

Mannitol

Sitrik asit monohidrat

Kolloidal anhidrus silika

Talk

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Işıktan ve nemden korunması için orijinal ambalajında, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

VERTİSERC 16 mg Tablet, 30 tablet içeren PVC/PVDC/Al folyo blisterde ambalajlanmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Doğan Araslı Cad. No:219

34510 Esenyurt/İSTANBUL

Tel: 0212 620 28 50

Faks: 0212 596 20 65

8. RUHSAT NUMARASI

217 / 10

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.10.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB' ün YENİLENME TARİHİ