

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Betaserc 8 mg, 16 mg ja 24 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Betaserc -tabletit sisältävät 8 mg betahistiinidihydrokloridia, joka vastaa 5,21 mg betahistiinia, 16 mg betahistiinidihydrokloridia, joka vastaa 10,42 mg betahistiinia tai 24 mg betahistiinidihydrokloridia, joka vastaa 15,63 mg betahistiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valmisteen kuvaus:

8 mg: valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, tasainen, viistoreunainen tabletti, jossa koodimerkintä 256 tabletin toisella puolella, halkaisija 7 mm, paino 125 mg.

16 mg: valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, jakourteinen, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jossa koodimerkintä 267 jakourteen molemmilla puolilla tabletin toisella puolella, halkaisija 8,5 mm, paino 250 mg. Tabletti voidaan puolittaa.

24 mg: valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, jakourteinen, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jossa koodimerkintä 289 jakourteen molemmilla puolilla tabletin toisella puolella, halkaisija 10 mm, paino 375 mg. Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suurin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ménièren syndrooma ja sisäkorvaperäinen huimaus.

4.2 Annostus ja antotapa

8 mg: 1-2 tablettia kolme kertaa vuorokaudessa. Päiväannos vaihtelee 24:stä 48 mg:aan, ja se tulisi jakaa kolmeen kerta-annokseen tasaisemman plasmapitoisuuden saavuttamiseksi.

16 mg: 1/2 - 1 tablettia kolme kertaa vuorokaudessa. Päiväannos vaihtelee 24:stä 48 mg:aan, ja se tulisi jakaa kolmeen kerta-annokseen tasaisemman plasmapitoisuuden saavuttamiseksi.

24 mg: 1 tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa. Päiväannos on 48 mg, ja se tulisi jakaa kahteen kerta-annokseen tasaisemman plasmapitoisuuden saavuttamiseksi.

8 mg: Tabletit suositellaan nieltäväksi kokonaisina.

16 mg ja 24 mg: Tabletit/puolitettut tabletit suositellaan nieltäväksi kokonaisina.

Annos tulee sovittaa yksilöllisesti potilaan hoitovasteen mukaan. Paranemista todetaan joskus vasta parin viikon hoidon jälkeen ja paras tulos saavutetaan vasta kuukausien kuluttua. On olemassa viitteitä siitä, että hoidon

aloittaminen heti sairauden alussa estää sairauden kehittymistä ja/tai kuulon menetystä sairauden myöhemmässä vaiheessa.

Lapset:

Betaserc-valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, sillä valmisteen turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä ei ole riittävästi näyttöä.

Vanhukset: Vaikka kliinistä tutkimustietoa tästä potilasryhmästä on rajoitetusti, laaja markkinoille tulon jälkeinen kokemus viittaa siihen, ettei annoksen muuttaminen ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta: Spesifisiä kliinisiä tutkimuksia tästä potilasryhmästä ei ole. Markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen mukaan annoksen muuttaminen ei näytä olevan tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Maksan vajaatoiminta: Spesifisiä kliinisiä tutkimuksia tästä potilasryhmästä ei ole. Markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen mukaan annoksen muuttaminen ei näytä olevan tarpeen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

4.3 Vasta-aiheet

Feokromosytooma.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa keuhkoastmapotilaita ja potilaita, joilla on anamneesissa maha- tai pohjukaissuolihaava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia *in vivo* ei ole tehty.

In vitro -tutkimuksista saadun tiedon perusteella valmiste ei estä CYP450-entsyymien toimintaa *in vivo*. *In vitro* tiedot osoittavat monoamino-oksidaasia (MAO) estävien lääkkeiden, mukaan lukien MAO alatyypin B (esim. selegiliini), estävän betahistiinin metaboliaa. Varovaisuutta suositellaan käytettäessä betahistiiniä ja MAO-estäjiä (mukaan lukien selektiiviset MAO-B-estäjät) samanaikaisesti.

Koska betahistiini on histamiinin analogi, betahistiinin ja antihistamiinien yhteisvaikutukset saattavat teoriassa vaikuttaa näiden lääkkeiden tehoon.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja betahistiinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia kliinisesti merkityksellisellä terapeuttisella altistuksella. Varmuuden vuoksi betahistiinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö betahistiini ihmisen rintamaitoon.

Betahistiini erittyy rotan maitoon. Eläinkokeissa havaittiin vaikutuksia synnytyksen jälkeen vain hyvin suurilla annoksilla. Valmisteesta äidille koitua hyöty ja imetyksen edut sekä lapselle mahdollisesti koituvat riskit tulee punnita keskenään.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei osoitettu hedelmällisyyteen liittyviä vaikutuksia rotilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Betaserc on tarkoitettu Ménièreen taudin ja sisäkorvaperäisen huimauksen hoitoon. Molemmilla sairauksilla voi olla haitallinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ajokykyä ja koneiden käyttökykyä selvittäneissä kliinisissä tutkimuksissa betahistiinillä ei havaittu merkittävää haitallista vaikutusta kumpaankaan.

4.8 Haittavaikutukset

Betahistiinilla hoidetuilla potilailla on plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa todettu a.o. taulukossa mainittuja haittavaikutuksia [yleisyysluokat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)].

Kliinisissä tutkimuksissa todettujen haittavaikutusten lisäksi on valmisteeseen markkinoille tulon jälkeen sekä kirjallisuudessa kuvattu muitakin haittavaikutuksia. Näiden esiintymistiheyttä ei voida arvioida olemassa olevan tiedon perusteella, minkä vuoksi niiden yleisyys on luokiteltu ”tuntematon” (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset, jotka on todettu olevan yhteydessä betahistiiniin, on esitetty taulukossa elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Jokaisen yleisyysryhmän sisällä haittavaikutukset on mainittu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$),	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyysoireita, (esim. anafylaksia)
Hermosto	Päänsärky	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, Ruoansulatusvaivat	Lieviä vatsavaivoja, (esim. oksentelu, vatsakipu ja vatsan turvotus) ¹⁾
Iho ja ihonalainen kudos		Ihon ja ihonalaisen kudoksen yliherkkyysoireita, erityisesti angioneuroottista edeemaa, urtikariaa, ihottuma ja kutinaa

¹⁾ Nämä haittavaikutukset voidaan yleensä välttää ottamalla annos aterioiden yhteydessä tai pienentämällä annosta.

4.9 Yliannostus

Muutamia yliannostustapauksia on raportoitu. Jotkut potilaat saivat lieviä tai kohtalaisia oireita enintään 640 mg:n annoksilla (esim. pahoinvointi, uneliaisuus, vatsakipu).

Vakavampia komplikaatioita - esim. kouristuksia, keuhko- tai sydänkomplikaatioita - on todettu tahallisisissa yliannostustapauksissa erityisesti silloin, kun betahistiiniä on otettu yhdessä muiden lääkkeiden kanssa.

Yliannostustapauksessa suositellaan tavanomaisia tukitoimia.

5. FARMAKOLOGISET TIEDOT

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Huimauslääkkeet. ATC-koodi: N07CA01

Betahistiinin vaikutusmekanismi tunnetaan vain osittain. Useat uskottavat hypoteesit, joita eläinkokeet ja kliiniset tiedot tukevat, osoittavat:

- Betahistiini vaikuttaa histaminergiseen järjestelmään:

Betahistiini toimii sekä osittaisena histamiini H_1 -reseptorin agonistina että histamiini H_3 -reseptorin antagonistina myös hermokudoksessa. Vaikutus H_2 -reseptorin toimintaan on merkityksetön. Betahistiini lisää histamiinin vaihduntaa ja vapautumista estämällä presynaptisten H_3 -reseptorien toimintaa ja indusoimalla H_3 -reseptorien vaimennussäätelyä (downregulation).

- Betahistiini saattaa lisätä veren virtausta simpukan alueelle sekä koko aivojen alueelle: Farmakologiset tutkimukset eläimillä ovat osoittaneet, että betahistiini lisää sisäkorvan labyrinttivaltimoiden verenkiertoa. Vaikutus selittyy siten, että betahistiini relaksoi sisäkorvan prekapillaarisia sfinktereitä lisäten mikrosirkulaatiota.

Betahistiinin on osoitettu myös lisäävän aivojen verenkiertoa ihmisillä.

- Betahistiini helpottaa tasapainojärjestelmän kompensointiota
Betahistiini nopeuttaa eläimillä tasapainoainin palautumista toispuoleisen neurektomian jälkeen edistämällä ja jouduttamalla tasapainojärjestelmän sentraalista kompensointiota. Tämä vaikutus välittyy H_3 -reseptorien estolla. Sille on ominaista histamiinin lisääntynyt vapautuminen ja aineenvaihdunnan kiihtyminen. Myös ihmisillä toipumisaika vestibulaarisen neurektomian jälkeen lyheni betahistiinihoidon jälkeen.

- Betahistiini muuttaa hermosoluaktiiviteettia vestibulaaritimakkeissa:
Betahistiinilla todettiin myös olevan annoksesta riippuvainen estävä vaikutus neuronien aktivoitumiseen lateraalissa ja mediaalisissa vestibulaaritimakkeissa.

Nämä farmakodynaamiset ominaisuudet, jotka osoitettiin eläimillä, voivat edistää betahistiinin terapeuttista hyötyä tasapainojärjestelmässä.

Betahistiinin teho osoitettiin tutkimuksissa, joissa potilailla oli tasapainoelinperäistä huimausta ja Ménièreen tauti. Sen osoitettiin helpottavan huimaukskohtausten voimakkuutta ja esiintymistiheyttä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen:

Suun kautta otettu betahistiini absorboituu nopeasti ja lähes täydellisesti kaikkialta maha-suolikanavasta. Imeytymisen jälkeen lääke metaboloituu nopeasti ja lähes täydellisesti 2-pyridyylitikkahapoksi. Betahistiinin pitoisuudet plasmassa ovat erittäin alhaiset. Tästä syystä farmakokineettiset analyysit perustuvat plasman ja virtsan 2-pyridyylitikkahapon määrityksiin.

Ruoan nauttimisen jälkeen C_{max} on alempi kuin paasto-olosuhteissa. Sen sijaan betahistiinin kokonaisimeytymisessä ei ole eroja näiden tilojen välillä, mikä viittaa siihen, että ruoan nauttiminen ainoastaan hidastaa betahistiinin imeytymistä.

Jakautuminen:

Betahistiini on sitoutunut veren plasmaproteiineihin alle 5 %.

Biotransformaatio:

Imeytymisen jälkeen betahistiini metaboloituu nopeasti ja lähes täydellisesti 2-pyridylylietikkahapoksi (jolla ei ole farmakologista tehoa).

2-pyridylylietikkahapon huippupitoisuus plasmassa (ja virtsassa) saavutetaan tunnin kuluttua oraalisesta annosta ja sen puoliintumisaika on n. 3,5 tuntia

Eliminaatio:

2-pyridylylietikkahappo erittyy virtsaan. Käytettäessä 8 - 48 mg:n annosta n. 85 % alkuperäisestä annoksesta on todettavissa virtsasta. Itse betahistiinin erittymisellä munuaisten kautta tai ulosteisiin on vähän merkitystä.

Lineaarisuus:

Palautumisnopeus on vakio oraalilla annoksilla välillä 8 - 48 mg osoittaen betahistiinin farmakokinetiikan olevan lineaarista. Tämä viittaa siihen, ettei aineenvaihduntareitti saturoidu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Krooninen toksisuus

Hermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia havaittiin koirilla ja paviaaneilla suonensisäisten 120 mg/kg ja sitä suurempien annosten jälkeen.

Kroonista oraalista toksisuutta tutkittiin rotilla 18 kuukauden ajan annoksella 500 mg/kg ja koirilla 6 kuukauden ajan annoksella 25 mg/kg. Betahistiinin osoitettiin olevan hyvin siedetty eikä toksisia vaikutuksia voitu varmasti osoittaa.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Betahistiini ei ole mutageeninen.

Rotilla tehdyssä 18 kuukauden pituisessa kroonista toksisuutta arvioineessa tutkimuksessa ei saatu näyttöä betahistiinin karsinogeenisuudesta enintään 500 mg/kg:n annostuksella.

Lisääntymistoksisuus

Lisääntymistoksisuutta koskeneissa tutkimuksissa havaittiin vaikutuksia ainoastaan altistuksilla, joiden katsottiin olevan riittävästi suurempia kuin suurin altistus ihmisillä, mikä osoitti näiden vaikutusten vähäisen merkityksen kliinisen käytön kannalta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa, mannitoli E421, sitruunahappomonohydraatti, vedetön kolloidinen piidioksidi ja talkki.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

100 tablettia PVC/PVDC/Al-läpipainopakkauksessa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

8 mg: 9987
16 mg: 10683
24 mg: 18447

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:
8 mg: 24 toukokuuta 1989
16 mg: 4 maaliskuuta 1992
24 mg: 22 maaliskuuta 2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:
8 mg: 11 kesäkuuta 2008
16 mg: 11 kesäkuuta 2008
24 mg: 11 kesäkuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.3.2018