

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BETARİS® 8 mg/ml oral damla

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir ml (15 damla), 8 mg betahistin dihidroklorür (5,21 mg betahistine eşdeğer) içerir.

Yardımcı maddeler:

Metil paraben 0,8 mg/ml

Propil paraben 0,02 mg/ml

Etanol hacim olarak %5

Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral Damla

Oral kullanım için hazırlanmış renksiz, berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Vertigo (bulantı ve kusma ile birlikte), işitme kaybı (işitme zorluğu) ve tinnitus semptomları ile karakterize olan Meniere sendromu tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde (yaşlılarda dahil olmak üzere): Hekim tarafından başka türlü önerilmediği takdirde günlük doz 24-48 mg'dır. 15 damla 1 ml çözeltiye eşdeğer olduğundan günlük doz ulaşabilmek için günde 3 kez 15-30 damla BETARİS® kullanılır.

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

Dozun bireysel ihtiyaçlara uygun olarak saptanması gerekir. Şikayetlerde bir iyileşme ancak tedavi başladıktan birkaç hafta sonra görülür. Bu yüzden tedavi ancak birkaç ay sonra başarılı sonuç verir.

Uygulama şekli:

BETARİS®, 100 ml nötr sıvı (örneğin su) ile karıştırılmalı ve yemek sırasında veya sonrasında içilmelidir. Sıvı ile seyreltilmeden alınmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek ve karaciğer bozukluğunda:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda yeterli veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonda yeterli veri mevcut değildir, dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

BETARİS®,

- Betahistin dihidroklorüre ya da bu ilacın içeriğinde bulunan herhangi bir maddeye aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Gebelik ve emzirme döneminde,
- Feokromositoması ve bronşiyal astımı olan hastalarda,

kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Şu anda veya geçmişinde hipotansiyon, bronşiyal astım, mide-barsak ülserleri (dispepsi gibi) hikayesi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır, aynı zamanda antihistaminik tedavisi var ise dikkatli olunmalıdır.

Ürtiker, ekzantem veya alerjik rinite sahip hastaların tedavisinde BETARİS® kullanılırken dikkat edilmelidir, bu hastalıklara ait semptomlar kötüleşebilir.

Her ne kadar sağlıklı kişilerde yapılan incelemelerde, betahistin midede asidi oluşumunda artışa neden olmadığı tespit edilmişse de, gastrointestinal ülseri olan hastalar özel olarak gözlemlenmelidir.

Damlanın dikkatsizlik sonucunda solunması durumunda, teorik olarak, solunum zorluğu eşliğinde bronşiyal kramp ve kan basıncında düşüş ortaya çıkabilmektedir.

BETARİS® metil paraben ve propil paraben içerdiğinden, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

BETARİS®, her bir ml'de az miktarda -100 mg'dan daha az (40,25 mg)- etanol (alkol) içerir. Bu miktar hacim olarak % 5 oranındadır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları mevcut değildir, özellikle, vazodilatörler, psikoaktif etken maddeler (sedatifler, trankilizanlar, nöroleptikler), parasempatikler ve vitaminler gibi, yukarıda belirtilen endikasyonda kullanılan betahistin ile birlikte sıklıkla birlikte kullanılacak medikal ürünler arasında bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. İn vitro verilere dayanarak, sitokrom P 450 enziminin in vivo olarak engellenmesi beklenmektedir.

İn vitro veriler, ilacın monoaminoksidaz (MAO) alttip B (örneğin, Selegilin) de dahil olmak üzere Monoaminoksidaz'ı (MAO) engelleyen ilaçların betahistin metabolizmasını inhibe ettiğine işaret etmektedir. Betahistin ve MAO inhibitörleri (MAO-B selektif inhibitörler de dahil) aynı zamanda kullanılacaksa, dikkat edilmelidir.

Betahistin antihistaminik ilaçlarla birlikte alınmamalıdır. Betahistin Histamin'in benzeri olduğu için, Betahistindihidroklorid ile antihistaminlerin etkileşimi teorik olarak bu ilacın etkinliğini etkileyebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

BETARİS®'in hamilelikte kullanımının güvenilirliği henüz saptanmamıştır.

Bu nedenle, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların, tedavi süresince doğum kontrolü uygulaması düşünülebilir.

Gebelik dönemi:

Betahistin, kesinlikle gerekmedikçe, gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

BETARİS® için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkileri olduğu konusunda yetersizdir. İnsanlar için olası risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi:

Betahistin sütte 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:

İlacın üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Çalışmalar betahistin araç veya makine kullanımı üzerine bir etkisi olmadığını göstermektedir. Ancak BETARİS® hacim olarak % 5 oranında alkol içermektedir (bakınız 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Hastanın araç veya makine kullanımı değerlendirilirken ilacın içerdiği alkol oranı dikkate alınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Yan etkilerin değerlendirilmesinde, aşağıda verilen sıklık verileri esas alınmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); Yaygın ($\geq 1/100$ - $<1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ - $<1/100$); Seyrek ($\geq 1/10000$ - $<1/1000$); Çok seyrek ($<1/10000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anaflaksiler gibi aşırı hassasiyet reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı

Bilinmiyor: Uyku hali, baş bölgesinde basınç hissi

Kardiyak hastalıkları:

Bilinmiyor: Palpitasyon, göğüste sıkışma

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Bulantı ve dispepsi

Bilinmiyor: Diyare, abdominal distansiyon ve gerginlik, kusma, mide yanması ve öğürme gibi hafif gastrik şikayetler gözlenmiştir. Bu durum genellikle dozun yemek sırasında alınması veya dozun düşürülmesi ile düzeltilebilir.

Deri ve deri altı doku bozuklukları:

Bilinmiyor: Kütanöz ve subkutanöz gibi aşırı deri duyarlık reaksiyonları, özellikle anjiyonötik ödem, ürtiker, prurit, kurdeşen, rapor edilmiştir.

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Bilinmiyor: Sıcaklık hissi

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: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı semptomları:

Az sayıda doz aşımı vakası bildirilmiştir. 640 mg'a kadar olan dozlarda bazı hastalarda hafif ila orta şiddette (bulantı, abdominal ağrı, baş dönmesi gibi) semptomlar gözlenmiştir. Çoğu durumda semptom bildirilmemiştir. Betahistinin kasıtlı olarak aşırı dozlarda alındığı bazı hastalarda daha ciddi komplikasyonlar (konvülsiyon, pulmoner ve ya kardiyak komplikasyonlar) gözlenmiştir.

Doz aşımı durumunda, histamin ile analog olarak aşağıdaki belirtiler görülebilir:

Baş ağrısı, yüzde kızarma, baş dönmesi, taşikardi, hipotansiyon, bronkospazm, ağırlıklı olarak üst solunum yollarının mukozasında olmak üzere ödem (Quincke ödemi)

Özel bir tedavi yoktur. Doz aşımı tedavisi, standart zehirlenme işlemlerine göre yapılmalıdır.

Karşı önlemler ancak şiddetli doz aşımı durumunda veya özellikle hassas hastalarda gereklidir:

Ani dolaşım bozukluğu ve bronşiyal spazma karşı adrenalin (infüzyon olarak uygulama en uygundur); kortizon; hızlı etki eden antihistaminikler; henüz yeni oluşmuş vakalarda ve dolaşımın yeterli seviyede veya iyileşmiş olduğu durumda midenin yıkanması veya kusturma

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Vazodilatör, Histamin türevi

ATC Kodu: N07CA01

Betahistin'in biyokimyasal ortamdaki hassas etki mekanizması ve reseptör spesifikliğı ve afinitesi şimdiye kadar ancak kısmen açıklığa kavuşturulmuştur. Hayvan araştırmalarından ve insanlardan edinilen bilgiler ile desteklenen hipotezler mevcuttur.

- Betahistin histaminerjik sistemleri etkiler :

Betahistin nöronal dokuda da hem parsiyel H₁-reseptör agonisti hem de H₃-reseptör antagonisti olarak davranır. H₂-reseptör aktivitesi ihmal edilebilir düzeydedir.

Betahistin presinaptik H₃-reseptörlerini bloke ederek ve H₃-reseptörlerinin down regülasyonunu tetikleyerek histaminin faaliyetini ve serbest kalma oranını artırır.

- Betahistin beynin tümünde olduğu gibi koklear bölgede de kan dolaşımını artırtabilir:

Farmakolojik hayvan deneyleri, muhtemelen iç kulaktaki mikrosirkulasyonda prekapiller sfinkterlerin gevşemesine bağlı olarak iç kulaktaki Stria vaskülaristeki kan dolaşımında düzelme olduğunu göstermiştir. Ayrıca Betahistin'in insanlarda beyindeki kan akımını artırdığı görülmüştür.

- Betahistin vestibüler kompensasyon kolaylaştırır:

Betahistin, hayvanlarda vestibuler kompensasyonu artırıp unilateral nörektomi sonrasında vestibuler iyileşmeyi hızlandırır. Histamin döngüsü ve salınımında artış ile karakterize olan bu etki bir H₃-reseptörü antagonizması ile gerçekleştirilir. İnsanlarda Betahistin ile yapılan tedavi ile, vestibular nörektomi sonrasında iyileşme süresi kısalmıştır.

- Betahistin vestibuler çekirdeklerdeki nöronal aktiviteleri değiştirir:

Ayrıca Betahistin'in lateral ve medial vestibuler nükleuslardaki nöronlarda spike oluşumunu doza bağlı inhibe edici bir etkisinin olduğu görülmüştür.

Hayvanlarda görülen farmakodinamik özellikler Betahistin'in vestibular sistemde terapötik faydasına katkıda bulunabilir.

Betahistin'in etkinliğı baş dönmesi ve Morbus Meniere şikayeti olan hastalarda yapılan araştırmalarda baş dönmesi ataklarının ciddiyetinin ve sıklığının iyileşmesi ile kendini göstermiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan farmakolojik testler iç kulakta bulunan striae vascularis'deki kan dolaşımının, büyük bir olasılıkla iç kulaktaki kapiler dolaşımında prekapiller sfinkterlerin gevşemesi nedeniyle arttığını göstermiştir.

Farmakolojik çalışmalarda, betahistin, santral sinir sistemi ve otonom sinir sisteminde zayıf bir H₁ reseptör agonistik ve önemli ölçüde H₃ antagonistik etki gösterdiği görülmüştür.

Betahistin ayrıca yan ve orta vestibular çekirdeklerdeki nöronların spike jenerasyonu üzerinde doza bağlı bir inhibitör etkisi olduğu anlaşılmıştır. Fakat bu bulgunun Meniere Sendromu veya vestibuler vertigo üzerindeki aktivite açısından önemi hala açığa kavuşmuş değildir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral yoldan uygulanan betahistin, gastro-intestinal bölgenin her yerinden kolayca ve neredeyse tamamıyla absorbe edilir.

Tokluk durumunda C_{max} 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 dihidroklorürün dağılım hacmi bilinmemektedir. Plazma proteinlerin bağlanma oranı %5'ten düşüktür.

Biyotransformasyon:

Absorpsiyondan sonra hızlı bir şekilde ve majör metaboliti 2-piridilasetik asite (farmakolojik yönden inaktiftir) ve demetil betahistine metabolize olur.

Eliminasyon:

2-PAA idrarla kolayca atılır. 8-48 mg doz aralığında, orjinal 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.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanmasına gerek yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Akut toksisite

İntoksikasyon semptomları şunlardır:

Ataksi, dispne, titreme, kramplar; köpeklerde ilaveten kusma ve akut gastroenterit.

Kronik toksisite

Betahistin dihidroklorürün sıçanlarda 18 ay ve köpeklerde 3 ve 6 ay süreli oral kronik toksisite çalışmaları bulunmaktadır. Bu çalışmalarda 500 mg/kg/gün'lük (sıçan) ve 25 mg/kg/gün'lük (köpek) dozlara, klinik kimya parametreleri ile hematolojik parametrelerde

bir değişiklik olmaksızın tolere edilmiştir. Ayrıca histolojik bulgular değişmeden aynı kalmıştır. 300 mg/kg'dan yüksek dozlarda, köpeklerde kusma, kilo kaybı ve hafif geçici anemi oluşmuştur. Betahistin ile sıçanlarda 6 ay süreyle yapılan incelemeler, 39 mg/kg'lık grupta ilgili histolojik bulgular dalakta hiperemi sonucunu vermiştir; daha yüksek dozlarda ilaveten karaciğer ve böbreklerde de, kısmen hücre atrofisine ve hücre dejenerasyonuna bağlı hiperemiler tespit edilmiş olup, nedeni vazoaktif maddelerin yüksek dozuna dayandırılmaktadır.

Mutajen ve karsinojen potansiyel

Betahistin ile özel karsinogenisite araştırmaları yapılmamıştır. Fakat sıçanlarda 18 aylık uzun süreli bir toksisite araştırmasında kanserojen etki belirtileri tespit edilmemiştir

Üreme toksisitesi

Betahistin ve bileşenlerinin reproduksiyon toksisitesine ilişkin özellikleri ile ilgili olarak yapılan incelemeler yetersizdir. Tavşanda bir embriyonun fetotoksosite çalışmasında incelenen iki dozda (10, 100 mg/kg/gün), embriyofetal kayıplar kontrol grubundakine göre daha yüksek olmuştur. Madde etkisinin hiç olmadığı söylenemez.

İnsanlarda gebelik ve emzirme döneminde kullanımın güvenliğine ilişkin deneyim ile anne sütüne geçip geçmediğine ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sakarın-sodyum
Metil(4-hidroksibenzoat) (Paraben E 218)
Propil(4-hidroksibenzoat) (Paraben E 216)
Hacim olarak %5 oranında etanol
Çikolata aroması
Arıtılmış su

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.
Açıldıktan sonraki dayanma süresi 3 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

Amber renkli PP kapaklı ve damlalık 30 ml'lik veya 100 ml'lik cam şişe

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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ALİ RAİF İLAÇ SANAYİ A.Ş.
Yeşilce Mahallesi
Doğa Sokak No:4
34418 Kağıthane/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

228-91

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-