

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Urutal[®], 8 mg, tablete

Urutal[®], 24 mg, tablete

INN: betahistin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Urutal, 8 mg, tablete

Jedna tableta sadrži 8 mg betahistin-dihidrohlorida.

Urutal, 24 mg, tablete

Jedna tableta sadrži 24 mg betahistin-dihidrohlorida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Urutal, 8 mg, tablete

Tableta je okrugla, ravna, bele do skoro bele boje, kosih ivica, sa podeonom linijom na jednoj strani i utisnutim nazivom Urutal. Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

Urutal, 24 mg, tablete

Tableta je ravna, okrugla, bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Vertigo, tinitus i gubitak sluha povezani sa Menijerovim sindromom.
- Simptomatska terapija vestibularnog vertiga.

4.2. Doziranje i način primene

Odrasli

Preporučena doza je 24-48 mg dnevno, podeljeno u 2-3 doze. Kod pacijenata kod kojih se preporučuje primena 48 mg betahistina dnevno, lek Urutal se primenjuje kao 1 tableta od 24 mg, 2 puta dnevno.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena leka Urutal kod dece mlađe od 18 godina zbog nedostatka podataka o bezbednosti i efikasnosti.

Stariji pacijenti

Iako postoje ograničeni podaci iz kliničkih studija sa ovom grupom pacijenata, veliko postmarketinško iskustvo ukazuje da nije potrebno prilagođavanje doze kod ove grupe pacijenata.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nema posebnih kliničkih studija sa ovom grupom pacijenata, ali postmarketinško iskustvo ukazuje da nije potrebno prilagođavanje doze kod ove grupe pacijenata.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nema posebnih kliničkih studija sa ovom grupom pacijenata, ali postmarketinško iskustvo pokazuje da nije potrebno podešavanje doze kod ove grupe pacijenata.

Tabletu treba uzeti tokom ili neposredno posle obroka.

4.3. Kontraindikacije

Primena leka Urutal kontraindикована je kod pacijenata:

- sa feohromocitomom;
- kod kojih postoji preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U lečenju pacijenta sa peptičkim ulkusom u anamnezi potreban je oprez i pažljivo praćenje tokom terapije. Kod malog broja pacijenata sa bronhijalnom astmom uočena je intolerancija na betahistin. Ove pacijente treba pažljivo pratiti tokom terapije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena *in vivo* ispitivanja interakcija. Na osnovu podataka *in vitro*, ne očekuje se *in vivo* inhibicija enzima citohrom P450.

Podaci iz *in vitro* studija ukazuju na inhibiciju metabolizma betahistina lekovima koji inhibiraju monoamino oksidazu (MAO) uključujući i MAO tip B (npr. selegilin). Posebna pažnja se preporučuje kada se istovremeno koriste betahistin i inhibitori MAO (uključujući selektivne MAO-B inhibitore).

Kako je betahistin analog histamina, interakcija betahistina sa antihistaminicima može, u teoriji, da utiče na efikasnost jednog od ovih lekova.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni betahistina kod trudnica.

Ispitivanja sprovedena na životinjama su nedovoljna u pogledu uticaja leka na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj i postnatalni razvoj. Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat.

Dojenje

Nije poznato da li se betahistin izlučuje u majčino mleko.

Nema studija na životinjama o ekskreciji betahistina u mleko. Treba proceniti značaj primene leka za majku, u odnosu na korist od dojenja i potencijalne rizike za dete.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Vertigo, tinitus i gubitak sluha povezani sa Menijerovim sindromom mogu negativno da utiču na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. U posebnim kliničkim studijama koje su dizajnirane da ispitaju sposobnost prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, betahistin nije imao uticaja ili je pokazao zanemarljiv uticaj.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeća neželjena dejstva sa dole navedenom učestalošću ispoljavanja, su zabeležena kod pacijenata lečenih betahistinom u placebo-kontrolisanim kliničkim studijama: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$).

Primena betahistina može dovesti do pojave sledećih neželjenih dejstava:

Gastrointestinalni poremećaji:

Česta: mučnina i dispepsija.

Poremećaji nervnog sistema:

Česta: glavobolja.

Kao dodatak navedenim neželjenim dejstvima koja su prijavljena tokom kliničkih studija, sledeća neželjena dejstva su prijavljena spontano, tokom upotrebe u postmarketinškom periodu, kao i iz stručne literature. Učestalost koja ne može biti određena na osnovu dostupnih podataka klasifikovana kao „nepoznato”.

Poremećaji imunskog sistema:

Zabeležene su reakcije preosetljivosti, npr. anafilaksa.

Gastrointestinalni poremećaji:

Blage gastrične smetnje (npr. povraćanje, gastrointestinalni bol, abdominalna distenzija i nadutost). Ove smetnje se mogu normalizovati uzimanjem leka tokom obroka ili smanjenjem doze leka.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Zabeležene su reakcije preosetljivosti kože i potkožnog tkiva, uglavnom angioneurotski edem, urtikarija, osip i svrab.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja

Opisano je nekoliko slučajeva predoziranja. Neki pacijenti su osetili pojavu blagih do umerenih simptoma prilikom primene doza do 640 mg (npr. mučnina, pospanost, bol u abdomenu). Teže komplikacije (npr. konvulzije, plućne i srčane komplikacije) uočene su u slučajevima namernog predoziranja betahistinom, a posebno u kombinaciji sa predoziranjem drugih lekova.

Lečenje

Lečenje predoziranja treba da uključuje standardne suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali lekovi koji deluju na nervni sistem; lekovi protiv vertiga

ATC šifra: N07CA01

Mehanizam dejstva betahistina je delimično poznat. Postoji nekoliko prihvatljivih hipoteza koje su podržane studijama na životinjama i podacima iz primene kod ljudi.

- Betahistin utiče na histaminergički sistem:

Betahistin deluje kao parcijalni agonista histaminskih H_1 receptora i kao antagonista histaminskih H_3 receptora u nervnom tkivu i ima zanemarljivu aktivnost na H_2 receptore. Betahistin pojačava metabolizam i oslobađanje histamina, blokirajući presinaptičke H_3 receptore i indukujući nishodnu regulaciju H_3 receptora.

- Betahistin može da poveća protok krvi u kohlearnoj regiji, a takođe i u celom mozgu

Farmakološka ispitivanja na životinjama su pokazala da se cirkulacija u vaskularnoj striji unutrašnjeg uha poboljšava, verovatno kao posledica relaksacije prekapilarnih sfinktera mikrocirkulacije unutrašnjeg uha. Pokazalo se da betahistin povećava cerebralni protok krvi kod ljudi.

- Betahistin olakšava vestibularnu kompenzaciju

Betahistin ubrzava vestibularni oporavak nakon unilateralne neurektomije kod životinja pokrećući i olakšavajući centralnu vestibularnu kompenzaciju; ovo dejstvo koje se karakteriše ushodnom regulacijom metabolizma i oslobađanja histamina, posredovano je putem antagonizma na H_3 receptorima. Kod ljudi, vreme oporavka nakon vestibularne neurektomije je takođe bilo redukovano nakon terapije betahistinom.

- Betahistin menja pražnjenje neurona u vestibularnim jedrima

Ustanovljeno je da betahistin ima takođe dozno zavisno inhibitorno delovanje na stvaranje „spajkova” neurona u lateralnim i medijalnim vestibularnim nukleusima.

Farmakodinamske karakteristike ustanovljene kod životinja pokazuju da betahistin može imati korisne terapijske efekte u vestibularnom sistemu kod ljudi.

Efikasnost betahistina je pokazana u studijama na pacijentima sa vestibularnim vertigom i sa Menijerovom bolešću, što je pokazano ublažavanjem težine i frekvence napada vertiga.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Oralno primenjen betahistin se brzo, i gotovo potpuno, resorbuje iz svih delova gastrointestinalnog trakta. Nakon resorpcije, lek se brzo i skoro kompletno metaboliše u 2-piridilacetatnu kiselinu. Koncentracije betahistina u plazmi su veoma niske. Sve farmakokinetičke analize su stoga zasnovane na merenju 2-piridilacetatne kiseline u plazmi i urinu.

U uslovima sitosti, maksimalna koncentracija leka u krvi (C_{max}) je manja u poređenju sa primenom leka u uslovima gladovanja. Mada, ukupna resorpcija betahistina je slična u oba slučaja, što ukazuje na to da uzimanje hrane samo usporava resorpciju betahistina.

Distribucija

Procenat betahistina koji se vezuje za proteine plazme je manji od 5%.

Metabolizam

Nakon resorpcije, betahistin se brzo i skoro kompletno metaboliše do 2-piridilacetatne kiseline (koja nije farmakološki aktivna).

Nakon oralne primene betahistina, koncentracija u plazmi (i urinu) 2-piridilacetatne kiseline dostiže svoj maksimum 1 sat nakon primene i opada sa poluvremenom eliminacije od 3,5 sata.

Eliminacija

2-piridilacetatna kiselina se brzo izlučuje urinom. U doznom opsegu od 8 mg do 48 mg, oko 85% od primenjene doze je pronađeno u urinu. Renalna ili fekalna ekskrecija samog betahistina su od malog značaja.

Linearnost

Količine leka koje su detektovane su konstantne tokom primene oralnih doza u opsegu od 8 mg do 48 mg ukazujući na to da je farmakokinetika betahistina linearna, što ukazuje na to da uključeni metabolički put nije zasićen.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Studije u kojima je ispitivana toksičnost nakon primene ponovljenih oralnih doza, sprovedene na psima i pacovima u trajanju od 6 do 18 meseci, nisu zabeležile klinički značajna neželjena dejstva.

Betahistin nije pokazao mutagene efekte u konvencionalnim *in vitro* i *in vivo* studijama u kojima je ispitivana genotoksičnost.

Histopatološka ispitivanja u studiji hronične toksičnosti u trajanju od 18 meseci nisu pokazala postojanje karcinogenog efekta. Ipak, specifične studije karcinogenosti nisu sprovedene sa betahistinom.

Ograničeni podaci iz studija u kojima je ispitivana reproduktivna toksičnost na pacovima i kunićima, ne ukazuju na postojanje teratogenog efekta.

6.1. Lista pomoćnih supstanci

celuloza, mikrokristalna;
manitol (E421);
limunska kiselina, monohidrat;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
talk.

6.2. Inkompatibilnost

Podaci nisu dostupni.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Urutal, 8 mg, tablete

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC//Al blister u kome se nalazi 20 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 blistera od po 20 tableta (ukupno 100 tableta) i Uputstvo za lek.

Urutal, 24 mg, tablete

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC//Al blister u kome se nalazi 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera od po 10 tableta (ukupno 20 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO BELUPO, LIJEKOVI I KOZMETIKA D.D., BEOGRAD (VOŽDOVAC)
Mosorska 1, Beograd

8. BROJEVI DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Urutal, 8 mg tablete

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02330-17-001

Urutal, 24 mg tablete

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02333-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Urutal, 8 mg tablete

Datum prve dozvole: 11.05.2016.

Datum poslednje obnove dozvole: 29.03.2018.

Urutal, 24 mg tablete

Datum prve dozvole: 01.10.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 29.03.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2017.