

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Histigen,
24 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 24 mg dichlorowodoru betahistyny

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletki zawiera 210 mg jednowodnej laktozy.

Pełna lista substancji pomocniczych znajduje się w punkcie 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe lub białawe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki, z linią podziału po jednej stronie.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- zawroty głowy (z nudnościami, wymiotami),
- utrata słuchu (pogorszenie słyszenia),
- szumy uszne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku):

Dawkowanie u dorosłych wynosi 12 - 24 mg dwa razy na dobę, przyjmowane podczas posiłku.
Podawanie produktu leczniczego jest rozłożone w ciągu dnia.

Dawkowanie powinno być ustalone indywidualnie w zależności od reakcji pacjenta. Niekiedy poprawę można obserwować dopiero po kilku tygodniach leczenia. Optymalne wyniki uzyskuje się czasem dopiero po kilku miesiącach.

W pewnych wskazaniach, stosowanie produktu leczniczego na początku choroby może zapobiegać rozwojowi stanu lub utracie słuchu w późniejszych etapach choroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono badań klinicznych w tej grupie pacjentów, ale obserwacje po wprowadzeniu leku do obrotu wykazały, że nie jest wymagana modyfikacja dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań klinicznych w tej grupie pacjentów, ale obserwacje po wprowadzeniu leku do obrotu wykazały, że nie jest wymagana modyfikacja dawkowania.

Dzieci i młodzież:

Nie zaleca się stosowania betahistyny w postaci tabletek u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leku.

Osoby w podeszłym wieku

Chociaż dane kliniczne w tej grupie wiekowej są ograniczone, bogate doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną 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.

Produkt leczniczy Histigen zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, z niedoborem laktazy typu „Lapp” lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wykonano 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 produkty lecznicze hamujące aktywność monoaminooksydazy (MAO), w tym inhibitory MAO B (np. seleglina). 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 wpłynąć na skuteczność tych produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak dostatecznych danych odnośnie stosowania betahistyny u kobiet ciężarnych.

Badania na zwierzętach są niewystarczające, aby stwierdzić wpływ na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród i rozwój pourodzeniowy. Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Betahistyny nie należy stosować u kobiet w ciąży jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy betahistyna przenika do mleka kobiet karmiących. Brak badań na zwierzętach

dotyczących przenikania betahistyny do mleka. Należy ocenić potencjalne korzyści ze stosowania tego produktu leczniczego dla kobiety karmiącej i ryzyko dla dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Betahistyna jest wskazana w leczeniu zespołu Ménière'a z objawami, takimi jak: zawroty głowy, szumy uszne oraz utrata słuchu. Choroba ta może mieć negatywny wpływ na prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn. Badania kliniczne wykazały, że betahistyna nie wywiera wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności i zaburzenia trawienia

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości, np. odnotowano przypadki anafilaksji

Zaburzenia żołądka i jelit

Łagodne dolegliwości żołądkowo-jelitowe (np. wymioty, bóle żołądka i jelit, wzdęcia i gazy), które zwykle ustępują po przyjmowaniu leku podczas posiłku lub po zmniejszeniu dawki.

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 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją doniesienia o kilku przypadkach przedawkowania leku. 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 produktów leczniczych. W przypadku przedawkowania leku zaleca się rutynowe postępowanie zgodnie z przyjętymi standardami.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw zawrotom głowy, kod ATC: N07C A01

Mechanizm działania betahistyny jest tylko częściowo poznany. Istnieje kilka możliwych hipotez, które są poparte badaniami na zwierzętach oraz danymi zebranymi u ludzi:

- Betahistyna wywiera wpływ na układ histaminergiczny
Betahistyna działa nie tylko jako częściowy agonista receptorów histaminergicznych H₁, ale także jako antagonist receptorów histaminergicznych H₃ w tkance nerwowej, jak również wywiera nieistotny wpływ na receptory H₂. Betahistyna zwiększa przemianę i uwalnianie histaminy poprzez blokowanie presynaptycznych receptorów H₃ i indukowanie zmniejszenia pobudzania receptorów H₃.
- Betahistyna może zwiększyć przepływ krwi w obszarze ślimaka, iw całym mózgu:
Badania farmakologiczne na zwierzętach wykazały poprawę przepływu krwi w naczyniach ucha wewnętrznego, prawdopodobnie poprzez rozkurcz zwieraczy przedwłośniczkowych w mikrokrążeniu ucha wewnętrznego. Wykazano również, że betahistyna zwiększenia przepływu krwi w mózgu człowieka.
- Betahistyna ułatwia kompensację przedsionkową:
Betahistyna przyspiesza proces zdrowienia po jednostronnej neurotomii u zwierząt poprzez wspieranie i ułatwienie ośrodkowej kompensacji przedsionkowej. Efekt ten charakteryzuje się zwiększeniem przemiany i uwalniania histaminy i jest regulowany za pośrednictwem antagonizmu do receptorów H₃. Czas zdrowienia po neurotomii przedsionkowej u ludzi leczonych betahistyną także ulega skróceniu.
- Betahistyna zmienia transfer neuronalny w jądrach przedsionkowych:
Betahistyna ma również, zależny od dawki, hamujący wpływ na czynność pobudzającą neuronów w bocznych i środkowych jądrach przedsionkowych.

Właściwości farmakodynamiczne obserwowane u zwierząt mogą mieć wpływ na korzyści terapeutyczne betahistyny w układzie przedsionkowym.

W badaniach z udziałem pacjentów z zawrotami głowy pochodzenia przedsionkowego i choroba Meniere'a wykazano skuteczność betahistyny poprzez jej wpływ na zmniejszenie ciężkości i częstości napadów zawrotów głowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym betahistyna jest szybko oraz prawie całkowicie wchłaniana z wszystkich odcinków przewodu pokarmowego. Po wchłonięciu, produkt leczniczy jest szybko i prawie całkowicie metabolizowany do kwasu 2-pirydylooctowego (2-PAA). Betahistyna osiąga bardzo niski poziom stężenia w osoczu. Dlatego, analizy farmakokinetyczne są oparte na pomiarach 2-PAA w osoczu i moczu. Wartość C_{max} po posiłku jest niższa niż na czczo. Jednak całkowite wchłanianie betahistyny jest podobne w obu tych stanach, co wskazuje, że spożycie posiłku tylko opóźnia wchłanianie betahistyny.

Dystrybucja

Stopień wiązania się betahistyny z białkami osocza wynosi poniżej 5%.

Metabolizm

Betahistyna po wchłonięciu jest szybko i prawie całkowicie metabolizowana do kwasu 2-pirydylooctowego (2-PAA) (który nie ma aktywności farmakologicznej).

Po doustnym podaniu betahistyny, stężenie 2-PAA w osoczu (i w moczu) osiąga maksimum po 1 godzinie i zaczyna następnie spadać osiągając okres półtrwania około 3,5 godziny.

Eliminacja

2-PAA jest szybko wydalany z moczem. Przy stosowaniu dawek od 8 do 48 mg, około 85% pierwotnej dawki znajduje się w moczu. Wydalanie niezmienionej betahistyny przez nerki lub z kałem ma drugorzędne znaczenie.

Liniowość

Rozkład jest stały przy dawce doustnej w zakresie 8-48 mg, co wskazuje, że farmakokinetyka betahistyny jest liniowa i sugeruje, że jej szlak metaboliczny nie jest wysycony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła

Dożylnie dawki 120 mg/kg i wyższe powodowały niekorzystne zmiany w układzie nerwowym u psów i pawianów.

Badania toksyczności przewlekłej po doustnym podaniu betahistyny dichlorowodorku prowadzono u szczurów przez 18 miesięcy i psów przez 6 miesięcy. Dawki 500 mg/kg u szczurów i 25 mg/kg u psów były tolerowane nie powodując zmian parametrów klinicznych, chemicznych i hematologicznych. W związku ze stosowaniem tych dawek nie stwierdzono zmian w wynikach badań histologicznych. Po zwiększeniu dawki do 300 mg/kg u psów występowały wymioty. W badaniu z zastosowaniem u szczurów przez 6 miesięcy betahistyny w dawce 39 mg/kg i więcej, w literaturze opisano przekrwienie niektórych tkanek zaobserwowane w badaniu z zastosowaniem u szczurów przez 6 miesięcy betahistyny w dawce 39 mg/kg i więcej. Dane przedstawione w tej publikacji są ograniczone. Dlatego znaczenie tego faktu nie jest jasne.

Właściwości mutagenne i rakotwórcze

Betahistyna nie ma właściwości mutagennych.

Dla betahistyny dichlorowodorku nie przeprowadzono specjalnie zaprojektowanych badań rakotwórczości. W trwającym 18 miesięcy badaniu toksyczności przewlekłej u szczurów nie stwierdzono guzów, nowotworów i rozrostów łagodnych w badaniach histopatologicznych. W związku z tym, w tym ograniczonym 18-miesięcznym badaniu z zastosowaniem betahistyny dichlorowodorku w dawkach do 500 mg/kg nie stwierdzono dowodów działania rakotwórczego.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat wpływu betahistyny na reprodukcję.

W jednopokoleniowym badaniu u szczurów, w którym podawano betahistynę w dawce doustnej 250 mg/kg, nie obserwowano niepożądanego wpływu na płodność samców i samic, implantację zarodka, poród i żywotność potomstwa w okresie laktacji. Nie odnotowano żadnych nieprawidłowości u potomstwa po zakończeniu karmienia piersią. U ciężarnych królików leczonych doustnie betahistyną w dawce 10 lub 100 mg/kg, nie obserwowano niepożądanego wpływu na implantację, żywotność i masę ciała zarodków oraz nie obserwowano zaburzeń szkieletu i tkanek miękkich płodów. Można stwierdzić, że w tych badaniach betahistyna nie miała znaczącego wpływu na ważne parametry reprodukcyjne u szczurów i królików. Betahistyna nie jest teratogenna. Jednakże ze względu na charakter tych badań nie można

całkowicie wykluczyć potencjalnego zagrożenie.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon K90
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Kwas stearynowy.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Al.
Dostępne w opakowaniach po 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 i 200 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irlandia

8 NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14599

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 kwietnia 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03 lipca 2013

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