

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ANTIVOM 8 mg δισκία  
ANTIVOM 16 mg δισκία  
ANTIVOM 24 mg δισκία  
ANTIVOM 8 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Τα ANTIVOM 8 mg δισκία περιέχουν 8 mg betahistine dihydrochloride ανά δισκίο.  
Τα ANTIVOM 16 mg δισκία περιέχουν 16 mg betahistine dihydrochloride ανά δισκίο.  
Τα ANTIVOM 24 mg δισκία περιέχουν 24 mg betahistine dihydrochloride ανά δισκίο.  
Το ANTIVOM 8 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα περιέχει 8 mg betahistine dihydrochloride ανά 1 ml διαλύματος (30 σταγόνες).

### Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο ANTIVOM 8 mg περιέχει 131 mg μονοϋδρικής λακτόζης.  
Κάθε δισκίο ANTIVOM 24 mg περιέχει 118,6 mg μονοϋδρικής λακτόζης.  
Κάθε δισκίο ANTIVOM 24 mg περιέχει 177,9 mg μονοϋδρικής λακτόζης.  
Κάθε ml πόσιμων σταγόνων, διαλύματος ANTIVOM περιέχει 1.028 mg/ml προπυλενογλυκόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.  
Πόσιμες σταγόνες, διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ANTIVOM ενδείκνυται σε ενήλικες για τη συμπτωματική θεραπεία του λαβυρινθικού ίλιγγου και άλλων διαταραχών της ακοής λαβυρινθικής αιτιολογίας (νόσος Ménière - όπως προσδιορίζεται από την ακόλουθη τριάδα των βασικών συμπτωμάτων: ίλιγγος με ναυτία/έμετο, απώλεια ακοής, εμβοές).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

ANTIVOM 8 mg δισκίο
1 δισκίο 8 mg ή 2 δισκία 8 mg
3 φορές/ημέρα

ANTIVOM 16 mg δισκίο
1 δισκίο 16 mg
3 φορές/ημέρα

ANTIVOM 24 mg δισκίο
½ δισκίο ή 1 δισκίο 24 mg
2 φορές/ημέρα

<p>ANTIVOM 8 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα</p> <p>1 ml (1 ml=30 σταγόνες) ή 2 ml (2 ml=60 σταγόνες)</p> <p>3 φορές/ημέρα</p> <p>Κάθε δόση θα πρέπει να αραιώνεται σε τουλάχιστον 100 ml νερού, π.χ. σε ένα ποτήρι με νερό.</p> <p>Το ANTIVOM πόσιμες σταγόνες, διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται χωρίς αραιώση.</p>
---

Η δοσολογία της betahistine για τους ενήλικες είναι γενικά μεταξύ 24 και 48 mg ημερησίως, διηρημένη σε δύο ή τρεις δόσεις και θα πρέπει να προσαρμόζεται σε κάθε ασθενή ανάλογα με την απόκριση στο φάρμακο.  
Η μέγιστη δόση είναι 48 mg την ημέρα.

Ορισμένες φορές μπορεί να παρατηρηθεί βελτίωση μόνο μετά από μερικές εβδομάδες θεραπείας. Κάποιες φορές καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται μετά από μερικούς μήνες. Υπάρχουν ενδείξεις ότι όταν η θεραπεία λαμβάνεται από την έναρξη της νόσου εμποδίζει την εξέλιξη της ή/και την απώλεια ακοής σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου.

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Παρόλο που υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες για αυτή την ομάδα ασθενών, εκτεταμένη εμπειρία μετά την κυκλοφορία της betahistine υποδεικνύει ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κλινικές δοκιμές για αυτή την ομάδα ασθενών, αλλά σύμφωνα με την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία της betahistine δεν φαίνεται να είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κλινικές δοκιμές για αυτή την ομάδα ασθενών, αλλά σύμφωνα με την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία της betahistine δεν φαίνεται να είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης.

Το ANTIVOM 8 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα περιέχει προπυλενογλυκόλη:

Το ANTIVOM 8 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα περιέχει 1.028 mg/ml προπυλενογλυκόλης, δηλαδή 1.028 mg προπυλενογλυκόλης ανά δόση του 1 ml και 2.056 mg προπυλενογλυκόλης ανά δόση των 2 ml.

Ιατρική παρακολούθηση απαιτείται στους ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία διότι διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες, που αποδίδονται στην προπυλενογλυκόλη έχουν αναφερθεί, όπως νεφρική δυσλειτουργία (οξεία σωληναριακή νέκρωση), οξεία νεφρική ανεπάρκεια και ηπατική δυσλειτουργία.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το ANTIVOM δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά κάτω των 18 ετών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ANTIVOM σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το ANTIVOM μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Ωστόσο, το ANTIVOM μπορεί να προκαλέσει ήπιες στομαχικές διαταραχές (αναφέρονται στην παράγραφο 4.8). Η λήψη του ANTIVOM με τροφή μπορεί να βοηθήσει στον περιορισμό των στομαχικών διαταραχών.

Το ANTIVOM πόσιμες σταγόνες, διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται χωρίς αραιώση. Κάθε δόση θα πρέπει να αραιώνεται σε τουλάχιστον 100 ml νερού, π.χ. σε ένα ποτήρι με νερό.

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Φαιοχρωμοκύττωμα.
- Παιδιά κάτω των 18 ετών.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

- Οι ασθενείς με βρογχικό άσθμα ή ιστορικό πεπτικού έλκους πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Προσοχή συνιστάται στη συνταγογράφηση ANTIVOM σε ασθενείς είτε με κνίδωση και εξανθήματα ή αλλεργική ρινίτιδα, εξαιτίας της πιθανότητας επιδείνωσης αυτών των συμπτωμάτων.
- Προσοχή συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή υπόταση.

Τα ANTIVOM δισκία περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη:

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το ANTIVOM 8 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα περιέχει προπυλενογλυκόλη:

Το ANTIVOM 8 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα περιέχει 1.028 mg/ml προπυλενογλυκόλης, δηλαδή 1.028 mg προπυλενογλυκόλης ανά δόση του 1 ml και 2.056 mg προπυλενογλυκόλης ανά δόση των 2 ml.

Ενώ δεν έχει καταδειχθεί ότι η προπυλενογλυκόλη προκαλεί τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα ή στην ανάπτυξη, σε ζώα ή σε ανθρώπους, μπορεί να περάσει στο έμβρυο και έχει βρεθεί στο γάλα. Συνεπώς η χορήγηση προπυλενογλυκόλης στις έγκυες ή σε ασθενείς που θηλάζουν, πρέπει να αξιολογείται κατά περίπτωση.

Ιατρική παρακολούθηση απαιτείται στους ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία διότι διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες, που αποδίδονται στην προπυλενογλυκόλη έχουν αναφερθεί, όπως νεφρική δυσλειτουργία (οξεία σωληναριακή νέκρωση), οξεία νεφρική ανεπάρκεια και ηπατική δυσλειτουργία.

Ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως υπεροσμωτικότητα, γαλακτική οξέωση, νεφρική δυσλειτουργία (οξεία σωληναριακή νέκρωση), οξεία νεφρική ανεπάρκεια, καρδιοτοξικότητα (αρρυθμία, υπόταση), διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (κατάθλιψη, κόμα, επιληπτικές κρίσεις), αναπνευστική καταστολή, δύσπνοια, ηπατική δυσλειτουργία, αιμολυτική αντίδραση (ενδοαγγειακή αιμόλυση) και αιμοσφαιρινουρία, ή πολυσυστημική δυσλειτουργία οργάνων, έχουν αναφερθεί με υψηλές δόσεις ή με παρατεταμένη χρήση προπυλενογλυκόλης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως αναστρέφονται μετά την απομάκρυνση της προπυλενογλυκόλης και σε περισσότερο σοβαρές περιπτώσεις μετά την αιμοδιύλυση.

Η ιατρική παρακολούθηση είναι απαραίτητη.

### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί *in vivo* μελέτες αλληλεπιδράσεων. Σύμφωνα με *in vitro* δεδομένα δεν αναμένεται *in vivo* αναστολή των ενζύμων του κυτοχρώματος P450.

*In vitro* δεδομένα αποδεικνύουν αναστολή του μεταβολισμού της betahistine από φάρμακα που αναστέλλουν την μονοαμινοξειδάση (MAO), συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων MAO υποτύπου Β (π.χ. σελεγιλίνη). Συνιστάται προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα betahistine και αναστολείς της MAO (συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών MAO-B).

Καθώς η betahistine είναι ανάλογο της ισταμίνης, η αλληλεπίδραση της betahistine με αντισταμινικά μπορεί θεωρητικά να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα κάποιου από αυτά τα φάρμακα.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της betahistine σε έγκυες γυναίκες.

Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά στις επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου/κυήματος, στον τοκετό και στη μεταγεννητική ανάπτυξη. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Η betahistine δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η betahistine εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Δεν υπάρχουν μελέτες σε ζώα για την απέκκριση της betahistine στο γάλα. Η σημασία του φαρμάκου για τη μητέρα θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του οφέλους του θηλασμού και των δυνητικών κινδύνων για το παιδί.

Το ANTIVOM 8 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα περιέχει προπυλενογλυκόλη:

Το ANTIVOM 8 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα περιέχει 1.028 mg/ml προπυλενογλυκόλης, δηλαδή 1.028 mg προπυλενογλυκόλης ανά δόση του 1 ml και 2.056 mg προπυλενογλυκόλης ανά δόση των 2 ml.

Ενώ δεν έχει καταδειχθεί ότι η προπυλενογλυκόλη προκαλεί τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα ή στην ανάπτυξη, σε ζώα ή σε ανθρώπους, μπορεί να περάσει στο έμβρυο και έχει βρεθεί στο γάλα. Συνεπώς η χορήγηση προπυλενογλυκόλης στις έγκυες ή σε ασθενείς που θηλάζουν, πρέπει να αξιολογείται κατά περίπτωση.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα όσον αφορά τη γονιμότητα για τη betahistine.

## 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η betahistine ενδείκνυται για τη νόσο Meniere και για τη συμπτωματική θεραπεία του λαβυρινθικού ίλιγγου. Και οι δύο αυτές ασθένειες μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Σε κλινικές μελέτες που έχουν σχεδιαστεί ειδικά για να διερευνήσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, η betahistine είχε μηδενική ή αμελητέα επίδραση.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με τις παρακάτω αναφερθείσες συχνότητες σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με betahistine σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές [Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )].

### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Κεφαλαλγία

### Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: ναυτία και δυσπεψία

Εκτός από τις αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί αυθόρμητα και κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία της betahistine καθώς και στην επιστημονική βιβλιογραφία. Η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα

δεδομένα και, κατά συνέπεια, κατατάσσονται ως «Μη γνωστές».

#### Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, π.χ. αναφυλαξία

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού

Μη γνωστές: Ήπια γαστρικά συμπτώματα (π.χ. έμετος, γαστρεντερικό άλγος, διάταση της κοιλίας και μετεωρισμός). Αυτά συνήθως αντιμετωπίζονται χορηγώντας το φάρμακο κατά τη διάρκεια των γευμάτων ή μειώνοντας τη δόση.

#### Διαταραχές του δέρματος και υποδόριου ιστού

Μη γνωστές: Δερματικές και υποδόριες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, και συγκεκριμένα αγγειονευρωτικό οίδημα, κνίδωση, εξάνθημα και κνησμός.

Το ANTIVOM 8 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα περιέχει 1.028 mg/ml προπυλενογλυκόλης, δηλαδή 1.028 mg προπυλενογλυκόλης ανά δόση του 1 ml και 2.056 mg προπυλενογλυκόλης ανά δόση των 2 ml.

Ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως υπεροσμωτικότητα, λακτική οξέωση, νεφρική δυσλειτουργία (οξεία σωληναριακή νέκρωση), οξεία νεφρική ανεπάρκεια, καρδιοτοξικότητα (αρρυθμία, υπόταση), διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (κατάθλιψη, κόμα, επιληπτικές κρίσεις), αναπνευστική καταστολή, δύσπνοια, ηπατική δυσλειτουργία, αιμολυτική αντίδραση (ενδοαγγειακή αιμόλυση) και αιμοσφαιρινουρία, ή πολυσυστημική δυσλειτουργία οργάνων, έχουν αναφερθεί με υψηλές δόσεις ή με παρατεταμένη χρήση προπυλενογλυκόλης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως αναστρέφονται μετά την απομάκρυνση της προπυλενογλυκόλης και σε περισσότερο σοβαρές περιπτώσεις μετά την αιμοδιύλυση. Η ιατρική παρακολούθηση είναι απαραίτητη.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: 213 2040380/337, Φαξ: 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Μερικοί ασθενείς παρουσίασαν ήπια έως μέτρια συμπτώματα με δόσεις μέχρι και 640 mg (π.χ. ναυτία, υπνηλία, κοιλιακό άλγος).

Πιο σοβαρές επιπλοκές (π.χ. σπασμοί, πνευμονικές ή καρδιακές επιπλοκές) παρατηρήθηκαν σε περιπτώσεις εσκεμμένης υπερδοσολογίας με betahistine και ιδιαίτερα σε συνδυασμό με άλλα υπερδοσολογούμενα φάρμακα. Η αγωγή σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας πρέπει να περιλαμβάνει τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα.

Το ANTIVOM 8 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα περιέχει προπυλενογλυκόλη:

Το ANTIVOM 8 mg/ml πόσιμες σταγόνες, διάλυμα περιέχει 1.028 mg/ml προπυλενογλυκόλης, δηλαδή 1.028 mg προπυλενογλυκόλης ανά δόση του 1 ml και 2.056 mg προπυλενογλυκόλης ανά δόση των 2 ml.

Ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως υπεροσμωτικότητα, λακτική οξέωση, νεφρική δυσλειτουργία (οξεία σωληναριακή νέκρωση), οξεία νεφρική ανεπάρκεια, καρδιοτοξικότητα (αρρυθμία, υπόταση), διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (κατάθλιψη, κόμα, επιληπτικές κρίσεις), αναπνευστική καταστολή, δύσπνοια, ηπατική δυσλειτουργία, αιμολυτική αντίδραση (ενδοαγγειακή αιμόλυση) και αιμοσφαιρινουρία, ή πολυσυστημική δυσλειτουργία οργάνων, έχουν αναφερθεί με υψηλές δόσεις ή με παρατεταμένη χρήση προπυλενογλυκόλης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως αναστρέφονται μετά την απομάκρυνση της προπυλενογλυκόλης και σε περισσότερο σοβαρές περιπτώσεις μετά την αιμοδιύλυση. Η ιατρική παρακολούθηση είναι απαραίτητη.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα του νευρικού συστήματος, προϊόντα κατά του ίλιγγου. Κωδικός ATC: N07CA01

#### Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης της betahistine είναι μόνο μερικώς κατανοητός. Υπάρχουν διάφορες πιθανολογούμενες υποθέσεις που υποστηρίζονται από μελέτες σε ζώα και δεδομένα από ανθρώπους:

- Η betahistine επηρεάζει το ισταμινεργικό σύστημα:  
Η betahistine δρα τόσο ως μερικώς αγωνιστής των H<sub>1</sub>-υποδοχέων της ισταμίνης όσο επίσης και ως ανταγωνιστής των H<sub>3</sub>-υποδοχέων της ισταμίνης στο νευρικό ιστό, και έχει και αμελητέα δραστηριότητα επί των H<sub>2</sub>-υποδοχέων. Η betahistine αυξάνει την ανακύκλωση της ισταμίνης και την απελευθέρωσή της, δεσμεύοντας προσυναπτικά τους H<sub>3</sub>-υποδοχείς και επάγοντας την ρύθμιση προς τα κάτω των H<sub>3</sub>-υποδοχέων.
- Η betahistine μπορεί να αυξήσει την αιματική ροή στην περιοχή του κοιλία καθώς και σε ολόκληρο τον εγκέφαλο:  
Φαρμακολογικές έρευνες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η κυκλοφορία του αίματος στο αγγειώδες πέταλο του έσω ωτός βελτιώνεται, πιθανόν μέσω χαλάρωσης των προτριχοειδών σφικτήρων της μικροκυκλοφορίας του έσω ωτός. Αποδείχθηκε ότι η betahistine αυξάνει επίσης στους ανθρώπους την εγκεφαλική αιματική ροή.
- Η betahistine διευκολύνει την αιθουσαία αντιρρόπηση:  
Η betahistine επιταχύνει την αιθουσαία ανάκαμψη μετά από μονόπλευρη νευρεκτομή σε ζώα, προωθώντας και διευκολύνοντας την αντιρρόπηση του αιθουσαίου πυρήνα. Αυτή η επίδραση, που χαρακτηρίζεται από μία ρύθμιση προς τα άνω της ανακυκλούμενης ισταμίνης και της απελευθέρωσής της, επιτυγχάνεται μέσω του ανταγωνισμού των H<sub>3</sub>-υποδοχέων. Στους ανθρώπους, ο χρόνος ανάνηψης μετά από εκτομή του αιθουσαίου νεύρου μειώθηκε επίσης με αγωγή με betahistine.
- Η betahistine μεταβάλλει την εκπόλωση της μεμβράνης του νευρώνα στους αιθουσαίους πυρήνες:  
Η betahistine βρέθηκε επίσης να έχει δόσο-εξαρτώμενη ανασταλτική δράση στη δημιουργία νευρικών αποψύσεων στους πλευρικούς και μέσους αιθουσαίους πυρήνες.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της betahistine επιδείχθηκε σε μελέτες σε ασθενείς με αιθουσαίο ίλιγγο και νόσο Ménière καθώς φάνηκε βελτίωση στη σοβαρότητα και τη συχνότητα των κρίσεων ίλιγγου.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η χορηγούμενη από το στόμα betahistine απορροφάται άμεσα και σχεδόν ολοκληρωτικά από το σύνολο του γαστρεντερικού σωλήνα. Μετά την απορρόφηση, το φάρμακο μεταβολίζεται ταχέως και σχεδόν ολοκληρωτικά σε 2-pyridylacetic acid (2-PAA). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της betahistine, χορηγούμενη ως δισκίο άμεσης αποδέσμευσης ή ως δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα, εκτιμάται ότι είναι γύρω στο 1% εξαιτίας του πολύ υψηλού μεταβολισμού της πρώτης δόδου. Τα επίπεδα της betahistine στο πλάσμα είναι πολύ χαμηλά. Κατά συνέπεια, η πλειονότητα των αναλύσεων της φαρμακοκινητικής βασίζεται σε μετρήσεις του 2-PAA στο πλάσμα και στα ούρα. Σε μια μελέτη που χρησιμοποιεί μία ευαίσθητη βιοαναλυτική μέθοδο αποδείχθηκε ότι οι συγκεντρώσεις της μητρικής betahistine του πλάσματος φτάνουν το μέγιστο μέσα σε μία ώρα μετά τη χορήγηση.

Μεταγενετικά, χρησιμοποιώντας σκεύασμα ελεγχόμενης αποδέσμευσης, η  $C_{max}$  είναι μικρότερη σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Ωστόσο, η συνολική απορρόφηση της betahistine είναι παρόμοια και στις δύο καταστάσεις, υποδηλώνοντας ότι η λήψη τροφής μόνο επιβραδύνει την απορρόφηση της betahistine.

### Κατανομή

Το ποσοστό της betahistine που συνδέεται με πρωτεΐνες στο πλάσμα του αίματος είναι μικρότερο του 5%.

### Βιομετασχηματισμός

Μετά την απορρόφηση, η betahistine μεταβολίζεται ταχέως και σχεδόν ολοκληρωτικά σε 2-PAA (το οποίο δεν έχει φαρμακολογική δραστηριότητα) από ένζυμα MAO.

Μετά από του στόματος χορήγηση της betahistine, η συγκέντρωση του 2-PAA στο πλάσμα (και στα ούρα) φθάνει στο μέγιστό της μία (1) ώρα μετά τη χορήγηση και υποχωρεί στην τιμή της ημίσειας ζωής περίπου στις 3,5 ώρες.

### Αποβολή

Το 2-PAA απεκκρίνεται άμεσα στα ούρα. Για εύρος δόσης μεταξύ 8 και 48mg, περίπου το 85% της αρχικής δόσης ανακτάται από τα ούρα. Η απέκκριση της ίδιας της betahistine από τα ούρα ή τα κόπρανα είναι ελάχιστος σημασίας.

### Γραμμικότητα

Σε όλο το εύρος δόσης μεταξύ 8 και 48 mg από του στόματος, οι ρυθμοί ανάκτησης είναι σταθεροί υποδεικνύοντας ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της betahistine είναι γραμμικές και υποδηλώνοντας έτσι ότι η εμπλεκόμενη μεταβολική οδός δεν είναι κορεσμένη.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

### Χρόνια τοξικότητα

Ανεπιθύμητες ενέργειες στο νευρικό σύστημα σημειώθηκαν σε σκύλους και μαμμουίνους μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε δόσεις 120 mg/kg και παραπάνω.

Μελέτες χρόνιας τοξικότητας από του στόματος χορηγούμενης betahistine dihydrochloride διεξήχθησαν με επίμυες για περίοδο άνω των 18 μηνών και με σκύλους για περίοδο άνω των 6 μηνών. Δόσεις των 500 mg/kg σε επίμυες και 25 mg/kg σε σκύλους ήταν ανεκτές χωρίς μεταβολές στις κλινικές χημικές και αιματολογικές παραμέτρους. Σε αυτές τις δόσεις δεν υπήρξαν ιστολογικά ευρήματα σχετιζόμενα με την αγωγή. Μετά την αύξηση της δόσης στα 300 mg/kg, παρατηρήθηκε έμετος στους σκύλους. Σε μία ερευνητική μελέτη με betahistine σε επίμυες για πάνω από 6 μήνες με 39 mg/kg και άνω αναφέρθηκε στη βιβλιογραφία υπεραιμία κάποιων ιστών. Τα δεδομένα που παρουσιάζονται στη δημοσίευση είναι περιορισμένα. Κατά συνέπεια, η απήχηση των ευρημάτων σε αυτή τη μελέτη δεν είναι σαφής.



### Μεταλλαξιγόνο και καρκινογόνο δυναμικό

Η betahistine δεν έχει μεταλλαξιγόνο δυναμικό.

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες καρκινογένεσης με betahistine dihydrochloride. Ωστόσο, στις μελέτες χρόνιας τοξικότητας για 18 μήνες σε επίμυες δεν υπήρξε ένδειξη όγκων, νεοπλασμάτων ή υπερπλασίας στην ιστοπαθολογική εξέταση. Συνεπώς, η betahistine dihydrochloride σε δόσεις μέχρι και 500 mg/kg δεν έδωσε ενδείξεις για καρκινογόνο δυναμικό σε αυτή την μελέτη που περιορίστηκε στους 18 μήνες.

### Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για την betahistine στην αναπαραγωγή. Σε μία μελέτη διάρκειας μίας γενιάς σε επίμυες, χορηγούμενη από του στόματος δόση betahistine των 250 mg/kg/ημέρα δεν είχε αρνητική επίδραση στη γονιμότητα του αρσενικού ή του θηλυκού, την εμφύτευση των εμβρύων (στη μήτρα), τον τοκετό και τη βιωσιμότητα των νεογέννητων κατά τη γαλουχία. Δε σημειώθηκαν ανωμαλίες στους απογαλακτισμένους επίμυες. Σε κυοφορούντα κουνέλια στα οποία δόθηκε αγωγή betahistine από του στόματος 10 ή 100 mg/kg, δε σημειώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στις εμφυτεύσεις (εμβρύων στη μήτρα), τη ζωτικότητα ή το βάρος των εμβρύων, ούτε σημειώθηκαν ανωμαλίες στο σκελετό των εμβρύων ή στους μαλακούς ιστούς τους. Από αυτές τις μελέτες μπορεί να βγει το συμπέρασμα ότι η betahistine δεν έχει ανιχνεύσιμες επιδράσεις στις σχετικές παραμέτρους της αναπαραγωγής των επίμυων και των κουνελιών για τις μελέτες που περιγράφηκαν. Η betahistine δεν είναι τερατογόνος. Ωστόσο, λόγω του ερευνητικού χαρακτήρα των μελετών, ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλεισθεί πλήρως.

### Τοπική ανοχή

Το betahistine δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα δεν παρουσίασε ερεθισμό ή ανωμαλίες στην στοματική κοιλότητα σε δοκιμή τοπικής ανοχής διάρκειας 14 ημερών σε χάμστερ.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Δισκίο 8 mg/tab*

Lactose monohydrate, Maize starch, Polyvidone, Talc, Stearic acid, Erythrosine E 127 CI 45430

*Δισκίο 16 mg/tab*

Lactose monohydrate, Maize starch, Polyvidone, Talc, Stearic acid, Silica anhydrous colloidal, Water purified

*Δισκίο 24 mg/tab*

Lactose monohydrate, Maize starch, Povidone, Talc, Stearic acid, Silicon dioxide colloidal, Water purified

*Πόσιμες σταγόνες, διάλυμα 8 mg/ml*

Propylene glycol

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

*Δισκίο 8 mg/tab*

48 μήνες

*Δισκίο 16 mg/tab*

36 μήνες

*Δισκίο 24 mg/tab*

36 μήνες

*Πόσιμες σταγόνες, διάλυμα 8 mg/ml*

36 μήνες

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

*Δισκίο 8 mg/tab, 16 mg/tab & 24 mg/tab*

- Χάρτινο κουτί συσκευασίας το οποίο περιέχει 30 δισκία συσκευασμένα σε κυψέλες (blisters) PVC/PE/PVDC/ALUMINUM και ένα Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.
- Χάρτινο κουτί συσκευασίας το οποίο περιέχει 50 δισκία συσκευασμένα σε κυψέλες (blisters) PVC/PE/PVDC/ALUMINUM και ένα Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

*Πόσιμες σταγόνες, διάλυμα 8 mg/ml*

Γυάλινο καραμελλόχρωμο σταγονομετρικό φιαλίδιο με πλαστικό πώμα το οποίο περιέχει 30 ml πόσιμου διαλύματος, μέσα σε χάρτινο κουτί μαζί με ένα φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

UNI-PHARMA ΚΛΕΩΝ ΤΣΕΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ Α.Β.Ε.Ε.

14° χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών - Λαμίας 1

145 64 Κηφισιά

Τηλ.: 210 8072512

Fax: 210 8078907

e-mail: unipharma@uni-pharma.gr

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {HH μήνας EEEE}

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {HH μήνας EEEE}

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

<HH/MM/EEEE>