

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİNSERC® 16 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 10,42 mg betahistine eşdeğer 16 mg betahistin dihidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli, bikonveks, tek yüzü çentikli yuvarlak tablet. Çentiğin amacı pozolojiye uyum açısından tabletin iki eşit doza bölünebilmesini sağlamaktır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Aşağıdaki üç ana semptom ile tanımlanan Meniere Sendromunda:

- vertigo (bulantı/ kusmanın eşlik ettiği)
- işitme kaybı (işitme zorluğu)
- kulak çınlaması

Vestibular vertigonun semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

16 mg: Günde 3 defa yarım veya 1 tablet. Günlük doz 24 ila 48 mg arasında değişir. Daha homojen bir plazma konsantrasyonu elde etmek için 3 doz halinde uygulanmalıdır.

Doz, ilaca verilen cevaba uygun olarak hastaya göre ayarlanmalıdır. Hastalıktaki iyileşme bazen birkaç haftalık tedavi sonrasında gözlenebilir. En iyi sonuçlar bazen birkaç aylık tedavi sonrasında elde edilebilir.

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

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Yemeklerle birlikte alımı betahistin'in absorpsiyonunu yavaşlatır ancak total emilim açlık durumunda alımına benzerdir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Bu hasta grubuna özgü klinik çalışma bulunmamakla birlikte, pazarlama sonrası verilere göre doz ayarlaması gerekli görünmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Etkililiği ve güvenliliği açısından bu yaş grubunda yeterli düzeyde veri bulunmadığı için, TINSERC'in, 18 yaşın altındaki çocuklarda/ergenlerde kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Bu hasta grubunda klinik çalışma verisi sınırlı olmakla birlikte, yaygın pazarlama sonrası deneyim bu hasta popülasyonunda doz ayarlaması gerekmediğini göstermektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde ya da ilacın bileşiminde yer alan ve Bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık.

Feokromositoma.

Histaminin sentetik bir analogu olan betahistin, tümörden katekolaminlerin salıverilmesine neden olabilir. Bu durum, ciddi hipertansiyon ile sonuçlanır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bronşiyal astımı olan ve peptik ülser ya da duodenum ülseri öyküsü olan hastalar tedavi sırasında özel dikkat gösterilmelidir.

Betahistin kullanan hastalarda ara sıra görülen dispepsi nedeniyle, peptik ülseri veya peptik ülserasyon öyküsü olan hastaların tedavisinde dikkatli olunması tavsiye edilir.

Bronşiyal astımı ve peptik ülseri olan hastalar, betahistin tedavisi sırasında dikkatle izlenmelidir.

Ürtiker, döküntü veya alerjik rinit hastalarına betahistin reçete edilirken bu semptomların şiddetlenme ihtimali nedeniyle dikkatli olunması tavsiye edilir.

Şiddetli hipotansiyonu olan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilir.

Betahistin aşağıdaki patolojiler için uygun tedavi değildir:

- İyi huylu paroksizmal vertigo,
- Merkezi sinir sistemi hastalığına bağlı baş dönmesi.

Kullanım önlemleri

İlacın yemek ortasında alınması gastraljiyi önlemeye yardımcı olur.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İn vivo etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. *İn vitro* çalışmaların sonuçlarına göre, Sitokrom P 450 enzimlerinin *in vivo* inhibisyonu beklenmez.

İn vitro veriler MAO alt tip B (örn. selejilin) dahil olmak üzere monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü ilaçların betahistin metabolizmasını inhibe ettiğini göstermektedir. Betahistin ve

MAO inhibitörlerinin (MAO-B selektif dahil) eşzamanlı kullanımında dikkatli olunması önerilir.

Betahistin bir histamin analogu olduğu için betahistin ile antihistaminiklerin etkileşimi teorik olarak bu ilaçların etkililiğini değiştirebilir.

Teorik olarak betahistin ile antihistaminikler arasında bir antagonizma beklenebilse de bu tür bir etkileşim bildirilmemiştir. Betahistin'in, etanol ve dapson ile beraber pirimetamin içeren bir bileşik ile etkileşimine ilişkin bir olgu raporu ve salbutamol ile etkisinin artışına ilişkin bir diğer olgu raporu bulunmaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:

Betahistin için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, klinik olarak anlamlı terapötik maruziyette, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Önlem olarak gebelik sırasında betahistin kullanımından kaçınılması önerilir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi:

Betahistin'in insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Betahistin sıçan sütüne geçer. Hayvan çalışmalarında gebelik sonrası etkiler sadece çok yüksek dozlarda kullanıldığında tespit edilmiştir. İlacın anne için yararı, emzirmenin yararları ve çocuğa olası risklerine karşı değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

İlacın üreme yeteneği/ fertilite üzerine etkisi bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları, sıçanlarda doğurganlık üzerinde etkisinin olduğunu göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Betahistin, Meniere Hastalığı ve iç kulaktan kaynaklanan vertigoda endikedir. Her iki hastalık da araç ve makine kullanma yeteneğini olumsuz yönde etkileyebilir.

Spesifik olarak araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisini araştırmak için yapılan klinik çalışmalarda betahistin'in majör bir etkisi olmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tabloda belirtilen istenmeyen etkiler, betahistin ile tedavi edilen hastalarda plasebo kontrollü klinik çalışmalarda tespit edilmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); Yaygın ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$) ; Çok seyrek ($< 1/10.000$) , bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Klinik çalışmalarda tespit edilen istenmeyen etkilere ek olarak, ürünün piyasaya sürülmesinden bu yana ve literatürde başka istenmeyen etkiler de tanımlanmıştır. Mevcut verilerden sıklıkları tahmin edilememektedir ve bu nedenle “bilinmiyor” olarak sınıflandırılmıştır (mevcut veriler tahmin yapmak için yeterli değildir).

Betahistin ile ilişkili olarak belirtilen istenmeyen etkiler, sistem organ sınıfına ve sıklığına göre tabloda sunulmuştur. İstenmeyen etkiler her görülme sıklığı grubunda ciddiyetine göre azalan sırada belirtilmiştir.

Sistem organ sınıfı	Yaygın ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Bilinmiyor (mevcut veriler tahmin yapmak için yeterli değildir)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Aşırı duyarlılık reaksiyonları, (Anafilaksi gibi)
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı ve dispepsi	Hafif gastrik yakınmalar (örn. kusma, gastrointestinal ağrı, abdominal distansiyon) ¹ .
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Kutanöz ve subkutanöz aşırı duyarlılık reaksiyonları, özellikle anjiyonörotik ödem, ürtiker, döküntü ve kaşıntı.

1)Bu istenmeyen etkiler normalde, dozun yemeklerle birlikte alınmasıyla veya dozun azaltılmasıyla önlenabilir.

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: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Birkaç doz aşımı vakası rapor edilmiştir. Bazı hastalarda 640 mg doza dek hafif – orta şiddette semptomlar (örn. bulantı, somnolans, abdominal ağrı) gözlenmiştir. Özellikle diğer

ilaçlarla birlikte olmak üzere kasıtlı betahistin doz aşımı olgularında daha ciddi komplikasyonlar (örn. konvülsiyon, pulmoner ya da kardiyak komplikasyonlar) gözlenmiştir.

Doz aşımı vakalarında standart destekleyici önlemlerin alınması tavsiye edilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sinir sistemi, Diğer sinir sistemi ilaçları, Anti-vertigo preparatları
ATC kodu: N07CA01

Betahistin'in etki mekanizması kısmen bilinmektedir. Hayvan çalışmaları klinik verilerin desteklediği bir çok makul hipotez şunları göstermektedir:

- Betahistin histaminerjik sistemi etkiler:
Betahistin nöronal dokuda da kısmi histamin H1-reseptör agonisti ve histamin H3-reseptör antagonisti olarak davranır. H2-reseptör aktivitesi ihmal edilebilir düzeydedir. Betahistin histamin döngüsü ve salınımını presinaptik H3-reseptörlerini bloke ederek ve H3-reseptörünün aşağı regülasyonuna yol açarak artırır.
- Betahistin beyin tümüne olduğu gibi koklear bölgeye de kan akımını artırabilir:
Hayvanlarda yapılan farmakolojik çalışmalar iç kulağın labirent arterlerinde kan dolaşımında düzelme olduğunu göstermiştir. Muhtemel açıklama, betahistin'in iç kulağın prekapiller sfinkterlerini gevşeterek mikrosirkülasyonu arttırmasıdır. Betahistin'in insanda serebral kan akımını artırdığı da gösterilmiştir.
- Betahistin vestibular kompensasyonu kolaylaştırır:
Betahistin hayvanlarda merkezi vestibular kompensasyonu artırıp hızlandırarak unilateral nörektomi ardından vestibular iyileşmeyi hızlandırır. Bu etki H3 reseptör antagonizması ile gerçekleştirilir. Etkisi, histamin döngüsünün ve salınımının yukarı regülasyonu ile tanımlanır. İnsanlarda da vestibular nörektomi sonrasında iyileşme süresi betahistin tedavisini takiben kısalmıştır.
- Betahistin vestibular nükleuslarda nöronal aktiviteyi değiştirir:
Betahistin'in, lateral ve medial vestibular nükleuslardaki nöron aktivasyonu üzerinde doza bağlı olarak baskılama etkisinin olduğu da bulunmuştur.

Bu farmakodinamik özellikler, hayvanlarda gösterildiği gibi, betahistin'in vestibular sistemdeki terapötik yararına katkıda bulunabilir.

Betahistin'in etkililiği, vestibular vertigo ve Meniere hastalığı olan hastalar ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Vertigo ataklarının şiddetini ve sıklığını hafiflettiği gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim: Oral yoldan uygulanan betahistin, tüm gastrointestinal sistemden kolayca ve neredeyse tamamıyla emilir. Emilimin ardından ilaç hızla ve neredeyse tamamen 2-piridilasetik aside metabolize olur. Betahistin'in plazma düzeyleri çok düşüktür. Bu nedenle farmakokinetik analizler plazma ve idrarda 2-PAA ölçümlerine dayanır.

Tokluk durumunda C_{maks} düzeyi, açlık durumuna göre daha düşüktür. Ancak, her iki durumda da betahistin'in total absorpsiyonu benzerdir ve bu, yemekle birlikte alınmasının betahistin'in absorpsiyonunu sadece yavaşlattığını göstermektedir.

Dağılım:

Betahistin'in kan plazma proteinleri tarafından bağlanan oranı %5'ten düşüktür.

Biyotransformasyon:

Absorpsiyondan sonra betahistin hızlı bir şekilde ve hemen hemen tamamen 2-piridilasetik aside (farmakolojik aktivitesi yoktur) metabolize olur.

Betahistin oral uygulaması ardından 2-PAA'nın plazma (ve idrar) konsantrasyonu, alındıktan 1 saat sonra maksimum düzeye ulaşır ve yarılanma ömrü yaklaşık 3,5 saattir.

Eliminasyon:

2-PAA idrarla atılır. 8-48 miligram doz aralığında, orijinal dozun yaklaşık %85'i idrarda tespit edilebilir. Betahistin'in kendisinin renal veya feçesle atılımı az öneme sahiptir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

8-48 miligram oral doz aralığının üzerindeki dozlarda geri kazanım oranları sabittir. Bu, betahistin'in farmakokinetiğinin doğrusal olduğunu ve ilgili metabolik yolağın doymadığını göstermektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Kronik toksisite

Köpeklerde ve babunlarda intravenöz yolla verilen 120 miligram/kilogram veya üzerindeki dozlardan sonra sinir sistemi üzerinde yan etkiler görülmüştür.

Kronik oral toksisite, sıçanlarda 18 ay boyunca 500 miligram/kilogram dozda ve köpeklerde 6 ay boyunca 25 miligram/kilogram dozda çalışılmıştır. Betahistin'in belirli bir toksisite olmaksızın iyi tolere edildiği gösterilmiştir.

Mutajenik ve karsinojenik potansiyel

Betahistin'in mutajenik potansiyeli bulunmamaktadır.

Sıçanlarda kronik toksisiteyi değerlendiren 18 aylık bir çalışmada 500 miligram/kilogram doza kadar betahistin, karsinojenik potansiyele dair herhangi bir kanıt göstermemiştir.

Üreme toksisitesi

Üreme toksisitesi çalışmalarında, etkiler yalnızca maksimum insan maruziyetini yeterince aştığı düşünülen maruziyetlerde gözlenmiştir. Bu durum, klinik kullanımla az ilgili olduğuna işaret etmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi

Mikrokristalin selüloz
Mannitol
Sitrik asit monohidrat
Kolloidal anhidrus silika
Talk

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

TİNSERC 16 mg Tablet, 30 tablet içeren PVC/PVDC/Al folyo blisterde ambalajlanmaktadır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Ç.O.S.B. Karaağaç Mah. Atatürk Cad.
No:36 Kapaklı / TEKİRDAĞ
Tel: 0 282 999 16 00

8. RUHSAT NUMARASI

217 / 10

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.10.2008
Ruhsat yenileme tarihi: 25.11.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ