

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

URUTAL 8 mg tablete
URUTAL 16 mg tablete
URUTAL 24 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

URUTAL 8 mg tablete: jedna tableta sadrži 8 mg betahistindiklorida.
URUTAL 16 mg tablete: jedna tableta sadrži 16 mg betahistindiklorida.
URUTAL 24 mg tablete: jedna tableta sadrži 24 mg betahistindiklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

URUTAL 8 mg tableta je bijela, okrugla, ravna tableta ukošenih rubova, s urezom i utisnutim nazivom „URUTAL“ na jednoj strani, promjera 9,5 mm.

URUTAL 16 mg tableta je bijela, okrugla, ravna tableta ukošenih rubova, s urezom i utisnutim nazivom „URUTAL“ na jednoj strani, promjera 11 mm.

Urez na URUTAL 8 mg tableti i URUTAL 16 mg tableti služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

URUTAL 24 mg tableta je bijela, okrugla, ravna tableta promjera 13 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Vrtoglavica, tinitus i gubitak sluha povezani s Ménièreovim sindromom.
Simptomatska terapija vestibularnog vertiga.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

URUTAL 8 mg i 16 mg tablete:

Preporučena doza je 24 do 48 mg podijeljeno tijekom dana.

URUTAL 8 mg tablete: 1 do 2 tablete 3 puta na dan.

URUTAL 16 mg tablete: 1 tableta 3 puta na dan.

URUTAL 24 mg tablete:

Preporučena doza je 48 mg podijeljeno tijekom dana, odnosno 1 tableta 2 puta na dan.

Dozu je potrebno individualno prilagoditi ovisno o odgovoru na terapiju. Poboljšanje se katkad primijeti tek nakon nekoliko tjedana terapije, a najbolji rezultati nakon nekoliko mjeseci. Postoje dokazi da terapija od samog početka bolesti sprečava napredovanje bolesti i/ili gubitak sluha u kasnijim fazama bolesti.

Pedijatrijska populacija

URUTAL se ne preporučuje primjenjivati u djece do 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i učinkovitosti.

Starije osobe

Za ovu skupinu bolesnika su podaci iz specifičnih kliničkih ispitivanja ograničeni, ali opsežno iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet ukazuje da nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre

Za ovu skupinu bolesnika nema specifičnih kliničkih ispitivanja, ali iskustvo s lijekom nakon stavljanja u promet ukazuje da nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Za ovu skupinu bolesnika nema specifičnih kliničkih ispitivanja, ali iskustvo s lijekom nakon stavljanja u promet ukazuje da nije potrebna prilagodba doze.

Način primjene

Kroz usta.

Tablete treba progutati s vodom. Preporučuje se uzimanje lijeka uz obrok kako bi se smanjile smetnje probavnog sustava.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Feokromocitom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnike s bronhijalnom astmom i peptičkim ulkusom u anamnezi potrebno je pomno pratiti tijekom terapije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena *in vivo* ispitivanja interakcija. Na temelju *in vitro* podataka, ne očekuje se *in vivo* inhibicija enzima citokrom P450.

In vitro podaci pokazuju da lijekovi koji inhibiraju monoaminoooksidazu (MAO), uključujući MAO podtip B (npr. selegilin), inhibiraju i metabolizam betahistina. Stoga je potreban oprez pri istodobnoj primjeni betahistina i MAO inhibitora (uključujući i one selektivne za MAO-B).

Budući da je betahistin analog histamina, teoretski interakcija betahistina i antihistaminika može utjecati na učinkovitost jednog od tih lijekova.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostatnih podataka o primjeni betahistina tijekom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost pri izloženosti lijeku u klinički značajnim dozama. Kao mjeru opreza preporučuje se izbjegavati upotrebu betahistina tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se betahistin u majčino mlijeko. Betahistin se izlučuje u mlijeko štakora. Postporođajni učinci uočeni u ispitivanjima na životinjama odnose se isključivo na primjenu lijeka u vrlo visokim dozama. Potrebno je procijeniti važnost lijeka za majku u odnosu na koristi od dojenja i potencijalne rizike za dijete.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala učinke na plodnost u štakora.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Betahistin je indiciran za vrtoglavicu, tinitus i gubitak sluha povezanih s Ménièreovim sindromom i za simptomatsku terapiju vestibularnog vertiga. Obje bolesti mogu negativno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

U kliničkim ispitivanjima posebno dizajniranim za procjenu sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima, betahistin nije imao učinke ili je pokazao neznatne učinke.

4.8. Nuspojave

Sljedeće nuspojave, navedene prema organskim sustavima koje zahvaćaju i prema učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka), zabilježene su u placebom kontroliranim kliničkim studijama:

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina i dispepsija.

Poremećaji živčanog sustava

Često: glavobolja.

Uz gore navedene nuspojave, prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja, spontano su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet i zabilježene u znanstvenoj literaturi sljedeće nuspojave:

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti, npr. anafilaksija.

Poremećaji probavnog sustava

Nepoznato: blage gastrointestinalne smetnje (npr. povraćanje, gastrointestinalna bol, abdominalna distenzija i nadutost). Ove se smetnje mogu smanjiti uzimanjem lijeka uz obrok ili smanjenjem doze.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti kože i potkožnog tkiva, posebice angioneurotski edem, urtikarija, osip i svrbež.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja. Neki su bolesnici osjetili blage do umjereno izražene simptome kod doza do 640 mg (npr. mučnina, pospanost, bol u abdomenu). Ozbiljnije komplikacije (npr. konvulzije, plućne ili srčane komplikacije) uočene su u slučajevima namjernog predoziranja betahistinom, posebice u kombinaciji s drugim lijekovima uzetim u prekomjernoj dozi.

Terapija predoziranja uključuje standardne potporne mjere liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi koji djeluju na SŽS, uključujući parasimpatomimetike, sredstva protiv vrtoglavice, ATK oznaka: N07CA01.

Način djelovanja betahistina samo djelomično je poznat. Postoji nekoliko hipoteza potkrijepljenih ispitivanjima na životinjama i podacima u ljudi:

- Betahistin utječe na histaminergički sustav

Betahistin djeluje dvojako: kao djelomični agonist histaminskih H₁-receptora i kao antagonist histaminskih H₃-receptora u živčanom tkivu te ima zanemariv učinak na H₂-receptore. Betahistin povećava metabolizam i oslobađanje histamina tako što blokira presinaptičke H₃-receptore i inducira smanjenje njihovog broja.

- Betahistin može poboljšati cirkulaciju u kohlearnoj regiji kao i u cijelom mozgu

Farmakološka ispitivanja u životinja pokazala su da betahistin poboljšava cirkulaciju u području *striae vascularis* unutarnjeg uha, vjerojatno kao posljedica relaksacije prekapilarnih sfinktera u mikrocirkulaciji unutarnjeg uha. Također se pokazalo da betahistin poboljšava cerebralnu cirkulaciju u ljudi.

- Betahistin olakšava vestibularnu kompenzaciju

Betahistin ubrzava vestibularni oporavak nakon unilateralne neurektomije u životinja tako što potiče i olakšava središnju vestibularnu kompenzaciju. Ovo djelovanje, karakterizirano povećanjem metabolizma i oslobađanja histamina, posredovano je antagonizmom H₃-receptora. U ljudi liječenih betahistinom je također smanjeno vrijeme oporavka nakon vestibularne neurektomije.

- Betahistin mijenja okidanje neurona u vestibularnoj jezgri

Također je utvrđeno da betahistin ima o dozi ovisan inhibirajući učinak na stvaranje impulsa u neuronima u lateralnoj i medijalnoj vestibularnoj jezgri.

Farmakodinamička svojstva, kako je dokazano u životinja, mogu doprinijeti korisnim terapijskim učincima betahistina u vestibularnom sustavu.

Učinkovitost betahistina dokazana je u ispitivanjima bolesnika s vestibularnim vertigom i Ménièreovom bolesti putem smanjenja težine i učestalosti vertiginoznih napadaja.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Betahistin se nakon oralne primjene odmah i gotovo potpuno apsorbira iz svih dijelova probavnog sustava. Nakon apsorpcije, lijek se brzo i gotovo potpuno metabolizira u 2-piridiloctenu kiselinu (2-PAA). Razine betahistina u plazmi su vrlo niske te se stoga sve farmakokinetičke analize temelje na mjerenjima 2-PAA u plazmi i urinu.

Maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) niža je u stanju sitosti nego natašte. Ipak, ukupna apsorpcija betahistina slična je u oba stanja, što ukazuje da hrana samo usporava apsorpciju betahistina.

Distribucija

Za proteine plazme se veže manje od 5% betahistina.

Biotransformacija

Betahistin se nakon apsorpcije brzo i gotovo potpuno metabolizira u 2-PAA (koja nema farmakološko djelovanje).

2-PAA postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi (i urinu) 1 sat nakon oralnog uzimanja betahistina te se zatim smanjuje uz poluvrijeme eliminacije od otprilike 3,5 sata.

Eliminacija

2-PAA se brzo izlučuje urinom. U rasponu doza od 8 do 48 mg, otprilike 85% izvorne doze se nalazi u urinu. Izlučivanje samog betahistina putem bubrega ili fecesom od manjeg je značaja.

Linearnost

Izmjerene koncentracije su konstantne za raspon oralnih doza od 8 do 48 mg, što ukazuje na linearnu farmakokinetiku betahistina i na to da metabolički put nije zasićen.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kronična toksičnost

Nakon intravenske primjene doza od 120 mg/kg i većih, uočene su nuspojave živčanog sustava kod pasa i pavijana.

Ispitivanja kronične oralne toksičnosti betahistina u dozi od 500 mg/kg provedena u štakora kroz period od 18 mjeseci te ispitivanja kronične oralne toksičnosti betahistina u dozi od 25 mg/kg provedena u pasa u trajanju od 6 mjeseci pokazala su dobru podnošljivost betahistina bez konačnih dokaza toksičnosti.

Mutageni i karcinogeni potencijal

Betahistin nema mutageni potencijal. U ispitivanju kronične toksičnosti kroz 18 mjeseci u štakora nije bilo dokaza karcinogenog potencijala pri primjeni betahistina u dozama do 500 mg/kg.

Reproduktivna toksičnost

Učinci u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti su uočeni isključivo pri izloženosti koja dovoljno premašuje maksimalnu izloženost kod ljudi te stoga taj učinak ima malenu relevantnost u kliničkoj primjeni.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
manitol (E421)
citratna kiselina hidrat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
talk

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

URUTAL 8 mg tablete: 100 (5x20) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.
URUTAL 16 mg tablete: 60 (4x15) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.
URUTAL 24 mg tablete: 20 (2x10) i 50 (5x10) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

URUTAL 8 mg tablete: HR-H-497070859
URUTAL 16 mg tablete: HR-H-459017111
URUTAL 24 mg tablete: HR-H-541310976

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

URUTAL 8 mg tablete:

Datum prvog odobrenja: 30.06.1993.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28.01.2019.

URUTAL 16 mg tablete:

Datum prvog odobrenja: 09.07.2003.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28.01.2019.

URUTAL 24 mg tablete:

Datum prvog odobrenja: 09.12.2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28.01.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Lipanj, 2019.