

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:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

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.