

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

БЕТАСЕРК (BETASERC®)

Склад:

діюча речовина: бетагістину дигідрохлорид;

1 мл препарату містить 8 мг бетагістину дигідрохлориду;

допоміжні речовини: сахарин натрію (E 954), метилпарагідроксибензоат (E 218), пропілпарагідроксибензоат (E 216), ароматизатор шоколадний, етанол 96 %, вода очищена.

Лікарська форма. Розчин для внутрішнього застосування.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина від безбарвного до блідо-жовтого кольору з ароматом шоколаду.

Фармакотерапевтична група.

Засоби для лікування вестибулярних порушень. Код АТХ. N07C A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії бетагістину вивчений тільки частково. Існує кілька достовірних гіпотез, що підтверджують дані досліджень на тваринах і за участю людей.

Вплив бетагістину на гістамінергічну систему.

Встановлено, що бетагістин частково проявляє агоністичну активність щодо H₁-рецепторів, а також антагоністичну активність щодо H₂-рецепторів гістаміну в нервовій тканині та проявляє незначну активність щодо H₂-рецепторів гістаміну. Бетагістин збільшує обмін і вивільнення гістаміну шляхом блокування пресинаптичних H₃-рецепторів та індукції процесу зниження кількості відповідних H₁ рецепторів.

Бетагістин може збільшити кровотік до кохлеарної зони, а також до всього головного мозку.

Фармакологічні дослідження на тваринах продемонстрували покращення кровообігу в судинах *tria vascularis* внутрішнього вуха, ймовірно, завдяки розслабленню прекапілярних сфінктерів у системі мікроциркуляції внутрішнього вуха. Було також виявлено, що у людини бетагістин збільшує мозковий кровотік.

Бетагістин сприяє вестибулярній компенсації.

Бетагістин прискорює відновлення вестибулярної функції після односторонньої нейректомії у тварин шляхом прискорення та полегшення центральної вестибулярної компенсації. Цей ефект характеризується посиленням регуляції обміну і вивільнення гістаміну та опосередковується через антагонізм H₁рецепторів. У пацієнтів під час лікування бетагістином також зменшувався час відновлення вестибулярної функції після нейректомії.

Бетагістин змінює активність нейронів у вестибулярних ядрах.

Було також встановлено, що бетагістин має дозозалежний інгібуючий вплив на генерацію пікових потенціалів у нейронах латеральних і медіальних вестибулярних ядер.

Фармакодинамічні властивості бетагістину, як це було показано у тварин, можуть забезпечити позитивний терапевтичний ефект препарату у вестибулярній системі.

Ефективність бетагістину показали дослідження за участю пацієнтів з вестибулярним запамороченням та хворобою Мен'єра, у яких було продемонстровано зменшення тяжкості та частоти нападів запаморочення.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

При пероральному застосуванні бетагістин швидко і практично повністю всмоктується в усіх відділах травного тракту. Після всмоктування бетагістин швидко та майже повністю метаболізується з утворенням 2-піридилоцтової кислоти. Рівень концентрації бетагістину у плазмі крові дуже низький. Тому більшість фармакокінетичних аналізів базуються на вимірюванні вмісту 2-піридилоцтової кислоти у плазмі крові та

сечі. У дослідженні з використанням чутливого біоаналітичного методу було продемонстровано, що плазмові концентрації материнської сполуки бетагістину досягають максимальних значень в межах 1 години після прийому препарату.

При прийомі препарату з їжею максимальна концентрація C_{\max} препарату нижче, ніж при прийомі натще. При цьому повне всмоктування бетагістину ідентично в обох випадках, вказуючи на те, що прийом їжі лише уповільнює процес всмоктування препарату.

Розподіл.

Відсоток бетагістину, що зв'язується з білками плазми крові, становить менше 5 %.

Біотрансформація.

Після всмоктування бетагістину швидко і майже повністю метаболізується в 2-піридилоцтову кислоту (яка не має фармакологічної активності). Після прийому бетагістину внутрішньо концентрація 2-піридилоцтової кислоти в плазмі крові (і в сечі) досягає свого максимуму через 1 годину після прийому препарату і зменшується з періодом напіввиведення близько 3,5 години.

Виведення.

2-піридилоцтова кислота швидко виводиться з сечею. При прийомі препарату в дозуванні 8-48 мг близько 85 % початкової дози виявляється в сечі. Виведення бетагістину нирками або з калом незначне.

Лінійність.

Швидкість виведення залишається постійною при пероральному прийомі препарату в діапазоні доз 8-48 мг, вказуючи на лінійність фармакокінетики бетагістину, і дає змогу припустити, що задіяний метаболічний шлях залишається неінтенсивним.

Клінічні характеристики.

Показання.

Хвороба і синдром Мен'єра, що характеризуються трьома основними симптомами:

- запамороченням, що іноді супроводжується нудотою і блюванням;
- зниженням слуху (туговухістю);
- шумом у вухах.

Симптоматичне лікування вестибулярного запаморочення різного походження.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Феохромоцитома.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Досліджень взаємодії *in vivo* не проводили. Виходячи з даних *in vitro*, не очікується пригнічення активності ферментів цитохрому P450 *in vivo*.

Дані *in vitro* свідчать про пригнічення метаболізму бетагістину препаратами, які гальмують активність моноамінооксидази (MAO), включаючи підтип B MAO (наприклад селегілін). Рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні бетагістину та інгібіторів MAO (включаючи B-селективні інгібітори MAO).

Оскільки бетагістин є аналогом гістаміну, взаємодія бетагістину з антигістамінними засобами теоретично може вплинути на ефективність одного з цих препаратів.

Особливості застосування.

Пацієнти з бронхіальною астмою та/або виразковою хворобою в анамнезі потребують ретельного нагляду під час лікування.

Цей лікарський засіб містить 5 об'ємних відсотків алкоголю (етанолу), тобто з урахуванням найвищої індивідуальної дози (3 мл = 120 мг) це еквівалентно 3 мл пива або 1,3 мл вина в одній дозі. Це шкідливо для осіб, які страждають алкоголізмом. Про вміст алкоголю у препараті слід пам'ятати при призначенні препарату жінкам у період вагітності або годування груддю, дітям та пацієнтам груп високого ризику, наприклад із захворюваннями печінки або епілепсією.

Препарат містить метилпарагідроксibenзоат (E 218) і пропілпарагідроксibenзоат (E 216).

Препарат може спричинити алергічні реакції (ймовірно, уповільненого типу).

Випадкове вдихання розчину бетагістину теоретично може спричинити розвиток бронхоспазму і зниження артеріального тиску.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Немає достатніх даних щодо застосування бетагістину вагітним.

Результати досліджень на тваринах є недостатніми для оцінки впливу препарату на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи та постнатальний розвиток. У людей потенційний ризик для плода і новонародженого невідомий. Бетагістин не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків крайньої необхідності.

Період годування груддю. Невідомо, чи проникає бетагістин у грудне молоко людини. Досліджень стосовно виділення бетагістину з молоком у тварин не проводили. При визначенні необхідності застосування препарату матір'ю слід зважити користь від годування груддю та потенційний ризик для дитини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Бетагістин показаний для лікування синдрому Мен'єра, що характеризується тріадою основних симптомів: запамороченням, зниженням слуху, шумом у вухах, а також для симптоматичного лікування вестибулярного запаморочення. Обидва стани можуть негативно впливати на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами. За даними клінічних досліджень, що вивчали вплив цього препарату на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами, бетагістин не впливав або мав несуттєвий вплив на цю здатність.

Спосіб застосування та дози.

Доза для дорослих становить 24-48 мг і ділиться на прийоми протягом доби – 1-2 мл 3 рази на добу або 3 мл 2 рази на добу (упаковка містить дозуючий шприц з мітками від 1 до 3 мл).

Розчин бетагістину можна розводити водою. Якщо пацієнт вибирає такий спосіб застосування, відібрану за допомогою дозуючого шприца визначену дозу розводять у стакані з водою і розмішують перед застосуванням. В іншому випадку для внутрішнього прийому вміст шприца необхідно повністю вилити в столову ложку. Після використання шприц слід промити водою.

Дозу потрібно підбирати індивідуально, залежно від реакції на лікування. У деяких випадках покращення може спостерігатися лише через два тижні лікування. Іноді кращий результат досягається тільки через кілька місяців лікування. Існують дані про те, що призначення лікування на початку захворювання запобігає його прогресуванню та/або втраті слуху на пізніх стадіях хвороби.

Пацієнти літнього віку. Хоча на сьогодні дані клінічних досліджень у цій групі пацієнтів обмежені, широкий досвід застосування препарату у післяреєстраційному періоді свідчить про те, що корекція дози для цієї популяції пацієнтів не потрібна.

Порушення функції нирок. У цій групі пацієнтів спеціальних клінічних випробувань не проводили, але відповідно до досвіду післяреєстраційного застосування корекція дози не потрібна.

Порушення функції печінки. У цій групі пацієнтів спеціальних клінічних випробувань не проводили, але відповідно до досвіду післяреєстраційного застосування корекція дози не потрібна.

Діти.

Розчин Бетасерку не рекомендований для застосування дітям, оскільки недостатньо даних щодо безпеки та ефективності препарату.

Передозування.

Повідомлялося про кілька випадків передозування препарату. У деяких пацієнтів після прийому дози до 640 мг виникали легкі або помірно виражені симптоми (нудота, сонливість, біль у животі). Більш серйозні ускладнення (судоми, ускладнення з боку серця або легень) спостерігалися у випадках навмисного передозування бетагістину, особливо у поєднанні з передозуванням інших лікарських засобів.

Лікування передозування має включати стандартні підтримуючі заходи.

Побічні реакції.

Під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень у пацієнтів, які застосовували бетагістин, спостерігалися нижчезазначені побічні реакції із частотою: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$).

З боку травного тракту: часто – нудота та диспепсія.

З боку нервової системи: часто – головний біль.

На додаток до випадків, про які повідомлялося під час клінічних досліджень, про наступні небажані явища повідомлялося спонтанно у ході постмаркетингового застосування та з наукової літератури. З наявних даних частота не може бути встановлена, тому вона класифікована як «невідома».

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, наприклад, анафілаксія.

З боку травного тракту: легкі порушення з боку шлунка (наприклад, блювання, біль у шлунку та кишечнику, здуття живота, метеоризм). Як правило, ці симптоми минають, якщо приймати препарат під час їжі або зменшити його дозу.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: реакції гіперчутливості з боку шкіри та підшкірної клітковини, зокрема ангіоневротичний набряк, кропив'янка, висип та свербіж.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Не охолоджувати. Не заморозувати. Застосувати протягом 2 місяців після відкриття пляшки. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 60 мл у скляній пляшці в комплекті з дозуючим шприцом.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Рецифарм Паретс, С.Л./Recipharm Parets S.L.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

С/ Рамон і Кахаль, 2, 08150, Паретс дел Валлес, Барселона, Іспанія / С/ Ramon y Cajal, 2, 08150, Parets del Valles, Barcelona, Spain.

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата

БЕТАСЕРК (BETASERC®)

Состав:

действующее вещество: бетагистина дигидрохлорид;

1 мл препарата содержит 8 мг бетагистина дигидрохлорида;

вспомогательные вещества: сахарин натрия (Е 954), метилпарагидроксибензоат (Е 218),

пропилпарагидроксибензоат (Е 216), ароматизатор шоколадный, этанол 96 %, вода очищенная.

Лекарственная форма. Раствор для приема внутрь.

Основные физико-химические свойства: прозрачная жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета с ароматом шоколада.

Фармакотерапевтическая группа.

Средства для лечения вестибулярных нарушений. Код АТХ. N07C A01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия бетагистина изучен только частично. Существует несколько достоверных гипотез, подтверждающих данные исследований на животных и при участии людей.

Влияние бетагистина на гистаминергическую систему.

Установлено, что бетагистин действует как частичный агонист H_1 -рецепторов, а также как антагонист H_2 -рецепторов гистамина в нервной ткани и проявляет незначительную активность в отношении H_3 -рецепторов гистамина. Бетагистин увеличивает обмен и высвобождение гистамина путем блокирования пресинаптических H_3 -рецепторов и индукции процесса снижения количества соответствующих H_3 -рецепторов.

Бетагистин может увеличить кровоток в кохлеарной зоне, а также во всем головном мозге.

Фармакологические исследования на животных продемонстрировали улучшение кровообращения в сосудах *stria vascularis* внутреннего уха, возможно, благодаря расслаблению прекапиллярных сфинктеров в системе микроциркуляции внутреннего уха. Было также установлено, что у людей бетагистин увеличивает мозговой кровоток.

Бетагистин способствует вестибулярной компенсации.

Бетагистин ускоряет восстановление вестибулярной функции после односторонней нейрэктомии у животных, ускоряя и способствуя центральной вестибулярной компенсации. Этот эффект характеризуется усилением регуляции обмена и высвобождения гистамина и опосредуется через антагонизм H_3 -рецепторов. У пациентов во время лечения бетагистином также уменьшалось время восстановления вестибулярной функции после нейрэктомии.

Бетагистин изменяет активность нейронов в вестибулярных ядрах.

Было также установлено, что бетагистин оказывает дозозависимый ингибирующий эффект на генерацию пиковых потенциалов в нейронах латеральных и медиальных вестибулярных ядер.

Фармакодинамические свойства бетагистина, как это было показано у животных, могут обеспечить позитивный терапевтический эффект препарата в вестибулярной системе.

Эффективность бетагистина показали исследования при участии пациентов с вестибулярным головокружением и болезнью Меньера, в которых было продемонстрировано уменьшение тяжести и частоты приступов головокружения.

Фармакокинетика.

Всасывание.

При пероральном применении бетагистин быстро и практически полностью всасывается во всех отделах пищеварительного тракта. После всасывания бетагистин быстро и почти полностью метаболизируется с образованием 2-пиридилуксусной кислоты. Уровень концентрации бетагистина в плазме крови очень низкий. Поэтому большинство фармакокинетических анализов базируются на измерении содержания 2-пиридилуксусной кислоты в плазме крови и моче. В исследовании с использованием чувствительного биоаналитического метода было продемонстрировано, что плазменные концентрации материнского соединения бетагистина достигают максимальных значений в пределах 1 часа после приема препарата. При приеме препарата с пищей максимальная концентрация C_{max} препарата ниже, чем при приеме натощак. При этом полное всасывание бетагистина идентично в обоих случаях, указывая на то, что прием пищи лишь замедляет процесс всасывания препарата.

Распределение.

Процент бетагистина, который связывается с белками плазмы крови, составляет меньше 5 %.

Биотрансформация.

После всасывания бетагистин быстро и почти полностью метаболизируется в 2-пиридилуксусную кислоту (которая не проявляет фармакологической активности). После приема бетагистина внутрь концентрация 2-пиридилуксусной кислоты в плазме крови (и в моче) достигает своего максимума через 1 час после приема препарата и уменьшается с периодом полувыведения около 3,5 часа.

Выведение.

2-пиридилуксусная кислота быстро выводится с мочой. При приеме препарата в дозировке 8-48 мг около 85 % исходной дозы обнаруживается в моче. Выведение бетагистина почками или с калом незначительное.

Линейность.

Скорость выведения остается постоянной при пероральном приеме препарата в диапазоне доз 8-48 мг, указывая на линейность фармакокинетики бетагистина, и позволяет предположить, что задействованный метаболический путь остается неинтенсивным.

Клинические характеристики.

Показания.

Болезнь и синдром Меньера, которые характеризуются тремя основными симптомами:

- головокружением, которое иногда сопровождается тошнотой и рвотой;
- снижением слуха (тугоухостью);
- шумом в ушах.

Симптоматическое лечение вестибулярного головокружения разного происхождения.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ. Феохромоцитомы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Исследования взаимодействия *in vivo* не проводились. Исходя из данных *in vitro*, не ожидается угнетения активности ферментов цитохрома P450 *in vivo*.

In vitro данные свидетельствуют об угнетении метаболизма бетагистина препаратами, которые тормозят активность моноаминоксидазы (МАО), включая подтип В МАО (например селегилин). Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бетагистина и ингибиторов МАО (включая В-селективные ингибиторы МАО).

Поскольку бетагистин является аналогом гистамина, взаимодействие бетагистина с антигистаминными средствами теоретически может повлиять на эффективность одного из этих препаратов.

Особенности применения.

Пациенты с бронхиальной астмой и/или язвенной болезнью в анамнезе требуют тщательного наблюдения во время терапии.

Этот лекарственный препарат содержит 5 объемных процентов алкоголя (этанол), т. е. с учетом самой высокой индивидуальной дозы (3 мл = 120 мг) это эквивалентно 3 мл пива или 1,3 мл вина в одной дозе. Это вредно для лиц, страдающих алкоголизмом. О содержании алкоголя в препарате следует помнить при назначении препарата женщинам в период беременности или кормления грудью, детям и пациентам групп высокого риска, например с заболеваниями печени или эпилепсией.

Препарат содержит метилпарагидроксибензоат (Е 218) и пропилпарагидроксибензоат (Е 216).

Препарат может вызывать аллергические реакции (вероятно, замедленного типа).

Случайное вдыхание раствора бетагистина теоретически может вызвать развитие бронхоспазма и снижение артериального давления.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Нет достаточных данных о применении бетагистина беременным.

Результаты исследований на животных недостаточны для оценки влияния препарата на течение беременности, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие. У людей потенциальный риск для плода и новорожденного неизвестен. Бетагистин не следует применять в период беременности, за исключением случаев крайней необходимости.

Период кормления грудью. Неизвестно, проникает ли бетагистин в грудное молоко человека.

Исследования относительно выделения бетагистина с молоком у животных не проводились. При определении необходимости применения препарата матерью следует взвесить пользу от кормления грудью и потенциальный риск для ребенка.

Способность влиять на быстроту реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. Бетагистин показан для лечения синдрома Меньера, который характеризуется триадой основных симптомов: головокружением, снижением слуха, шумом в ушах, – а также для симптоматического лечения вестибулярного головокружения. Оба состояния могут отрицательно влиять на способность управлять автомобилем и работать с другими механизмами. По данным клинических исследований, изучавших влияние данного препарата на способность водить автомобиль или работать с механизмами, бетагистин не влиял или имел незначительное влияние на эту способность.

Способ применения и дозы.

Доза для взрослых составляет 24-48 мг и делится на приемы в течение дня – 1–2 мл 3 раза в сутки или 3 мл 2 раза в сутки (упаковка содержит дозирующий шприц с метками от 1 до 3 мл).

Раствор бетагистина можно разводить водой. Если пациент выбирает такой способ применения, отобранную при помощи дозирующего шприца определенную дозу разводят в стакане с водой и размешивают перед применением. В ином случае для приема внутрь содержимое шприца необходимо полностью вылить в столовую ложку. После использования шприц необходимо промыть водой.

Доза подбирается индивидуально, в зависимости от реакции на лечение. В некоторых случаях улучшение может наблюдаться только через две недели лечения. Иногда лучший результат достигается только через несколько месяцев лечения. Существуют данные о том, что начало лечения при первых проявлениях заболевания предупреждает его прогрессирование и/или потерю слуха на поздних стадиях.

Пациенты пожилого возраста. Хотя в настоящий момент данные клинических исследований в этой группе пациентов ограничены, широкий опыт применения препарата в пострегистрационный период подтверждает, что коррекция дозы для данной популяции пациентов не требуется.

Нарушение функции почек. В этой группе пациентов специальные клинические исследования не проводились, но согласно опыту послерегистрационного применения коррекция дозы не требуется.

Нарушение функции печени. В этой группе пациентов специальные клинические исследования не проводились, но согласно опыту послерегистрационного применения коррекция дозы не требуется.

Дети.

Бетасерк не рекомендован для применения детям, поскольку недостаточно данных о безопасности и эффективности препарата.

Передозировка.

Сообщалось о нескольких случаях передозировки препарата. У некоторых пациентов после приема дозы до 640 мг возникали легкие или умеренно выраженные симптомы (тошнота, сонливость, боль в животе). Более серьезные осложнения (судороги, осложнения со стороны сердца или легких) наблюдались в случаях умышленной передозировки бетагистина, особенно в сочетании с передозировкой других лекарственных средств.

Лечение передозировки включает стандартные поддерживающие мероприятия.

Побочные реакции.

Во время плацебо-контролируемых клинических исследований у пациентов, получавших бетагистин, наблюдались следующие побочные реакции с частотой: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$).

Со стороны пищеварительного тракта: часто – тошнота и диспепсия.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль.

В дополнение к случаям, о которых сообщалось в ходе клинических исследований, о следующих нежелательных явлениях сообщалось спонтанно в ходе постмаркетингового применения и из научной литературы. Из имеющихся данных частота не может быть установлена, поэтому она классифицирована как «неизвестная».

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, например, анафилаксия.

Со стороны пищеварительного тракта: легкие нарушения со стороны желудка (например, рвота, боль в желудке и кишечнике, вздутие живота, метеоризм). Как правило, эти симптомы проходят, если принимать препарат во время еды или уменьшить его дозу.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: реакции гиперчувствительности со стороны кожи и подкожной клетчатки, в частности ангионевротический отек, крапивница, сыпь и зуд.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

Не охлаждать. Не замораживать. Применять в течение 2 месяцев после раскрытия бутылки.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 60 мл в стеклянной бутылке в комплекте с дозирующим шприцем.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

Рецифарм Паретс, С.Л./Recipharm Parets S.L.

Местонахождение производителя и адрес места ведения его деятельности.

С/ Рамон и Кахаль, 2, 08150, Паретс дел Валлес, Барселона, Испания/C/ Ramon y Cajal, 2, 08150, Parets del Valles, Barcelona, Spain.