

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Betahistina Combix 8 mg comprimidos EFG
Betahistina Combix 16 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Betahistina Combix 8 mg comprimidos EFG:

Cada comprimido contiene 8 mg de dihidrocloruro de betahistina.

Betahistina Combix 16 mg comprimidos EFG:

Cada comprimido contiene 16 mg de dihidrocloruro de betahistina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Betahistina Combix 8 mg comprimidos EFG:

Comprimidos redondos, de color blanco a blanquecino, con bordes biselados y lisos por ambas caras.

Betahistina Combix 16 mg comprimidos EFG:

Comprimidos redondos, de color blanco a blanquecino, con bordes biselados, ranurados por una cara y lisos por la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Betahistina está indicada para el tratamiento del síndrome de Menière, definido por la tríada de síntomas:

- Vértigo (con náusea y vómitos),
- Pérdida de audición,

Acúfenos

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La posología en adultos es de 24 a 48 mg divididos a lo largo del día en tres tomas. La posología se ajusta de forma individualizada en cada paciente en función de la respuesta al tratamiento, siendo la pauta posológica recomendada:

Dosis inicial: 8 mg tres veces al día.

Dosis de mantenimiento: se instaura en función de la respuesta del paciente siendo la mínima eficaz 8 mg tres veces al día (24 mg).

Dosis máxima diaria: 16 mg tres veces al día (48 mg).

En algunos casos, la mejoría no comienza a hacerse evidente hasta las dos semanas del inicio del tratamiento. El resultado óptimo se obtiene tras varios meses de tratamiento. Existen indicios que señalan que el tratamiento con betahistina desde el inicio de la enfermedad previene la progresión de la misma y/o la pérdida de audición que se produce en las últimas fases.

Población pediátrica (menores de 18 años)

Betahistina Combix no debe utilizarse en la población pediátrica ya que no ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en dicha población

Pacientes de edad avanzada

Aunque se dispone de datos limitados de estudios clínicos en este grupo de pacientes, la amplia experiencia post-comercialización indica que no es necesario un ajuste de la dosis en esta población de pacientes.

Insuficiencia renal

A pesar de que no existen estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal y dado que la principal vía de eliminación de dicloruro de betahistina es la renal, es recomendable su uso con precaución en este grupo de pacientes.

Insuficiencia hepática

No existen estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática, sin embargo la administración de dicloruro de betahistina durante periodos superiores a 60 días no produjo alteración de los enzimas hepáticos. Se recomienda su uso con precaución en este grupo de pacientes.

Forma de administración

Vía oral.

Betahistina Combix se puede tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Feocromocitoma.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda monitorizar cuidadosamente durante el tratamiento a pacientes con::

- Asma bronquial y/o

Historia de úlcera péptica.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción *in vivo*. En base a los resultados obtenidos *in vitro* no se espera inhibición del Citocromo P450 *in vivo*.

Los datos *in vitro* indican una inhibición del metabolismo de la betahistina por fármacos que inhiben la monoamino-oxidasa (MAO) incluyendo MAO subtipo B (p. ej. selegilina).

Se recomienda precaución cuando se usa betahistina e inhibidores de MAO (incluyendo MAO-B selectivos) de forma concomitante.

Como la betahistina es un análogo de la histamina, la interacción de betahistina con antihistamínicos puede en teoría afectar la eficacia de uno de estos medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de dihidrocloruro de betahistina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes para determinar los efectos en el embarazo, desarrollo fetal/embrionario, parto y desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Betahistina Combix no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si la betahistina se excreta por la leche materna. No hay estudios en animales sobre la excreción de betahistina por la leche materna. La importancia del fármaco para la madre debería sopesarse frente a los beneficios de lactar y los potenciales riesgos para el lactante.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Betahistina está indicada para el síndrome de Menière definido por la triada de síntomas vértigo, pérdida de audición y acúfenos. Esta enfermedad puede afectar negativamente la capacidad para conducir y usar máquinas. En los ensayos clínicos específicamente diseñados para investigar la capacidad para conducir o usar máquinas, betahistina no tuvo efectos o fueron insignificantes.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas a continuación se han notificado en los ensayos clínicos según las frecuencias siguientes: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas y dispepsia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea.

Además de las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos, se han notificado otras espontáneamente durante la experiencia post-comercialización y en la literatura científica. No se puede dar una estimación de la frecuencia precisa a partir de los datos disponibles y, por tanto, se clasifica como “no conocida”.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida : reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo anafilaxia.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: molestias gástricas ligeras (por ejemplo vómitos, dolor gastrointestinal, distensión e hinchazón abdominal). Estos efectos pueden tratarse normalmente tomando el medicamento durante las comidas o disminuyendo la dosis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: reacciones de hipersensibilidad cutánea y subcutánea, en particular edema angioneurótico, urticaria, rash y prurito.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Se han notificado pocos casos de sobredosis.

Algunos pacientes experimentaron síntomas de leves a moderados (p.ej., náuseas, somnolencia y dolor abdominal) con dosis de hasta 640 mg. Otros síntomas por sobredosis de betahistina son vómitos, dispepsia, ataxia y temblores.

Se observaron complicaciones más graves (por ejemplo convulsiones, complicaciones pulmonares o cardíacas) en casos de sobredosis intencionada de betahistina, en especial en combinación con otros medicamentos sobredosificados. No existe un antídoto específico. Se recomienda el lavado gástrico y la instauración de un tratamiento sintomático en la hora posterior a la ingestión. El tratamiento de la sobredosis debe incluir medidas de soporte estándar.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos antivertiginosos, código ATC: N07CA01.

Betahistina es un compuesto que representa el grupo de beta-2-piridilalquilaminas. La estructura de la betahistina se relaciona con la estructura amina endógena de la histamina.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del dihidrocloruro de betahistina es parcialmente conocido. Hay varias hipótesis plausibles que están soportadas por los datos de estudios en animales y humanos.

- Betahistina afecta al sistema histaminérgico: La betahistina actúa como agonista débil del receptor de la histamina H₁ y también como antagonista del receptor de la histamina H₃ también en el tejido neuronal. Tiene una actividad insignificante frente al receptor H₂. La betahistina aumenta el movimiento y la liberación de la histamina por bloqueo presináptico de los receptores H₃ y la inducción de la regulación de receptores H₃.
- Betahistina puede aumentar el flujo de sangre a la región coclear así como al cerebro entero: Las pruebas farmacológicas en animales muestran que se produce una mejoría de la circulación sanguínea en la estría vascular del oído interno, probablemente relacionada con la relajación de los esfínteres precapilares de la microcirculación del oído interno.
- Betahistina facilita la compensación vestibular: Se ha visto en modelos animales que la betahistina acelera la recuperación vestibular tras la neurectomía vestibular, promoviendo y facilitando la compensación vestibular central; este efecto caracterizado por una regulación del movimiento y de la liberación de la histamina, se encuentra mediado vía el antagonismo del receptor H₃. En humanos, el tiempo de recuperación después de una neurectomía vestibular se redujo cuando se trataba con betahistina.
- Betahistina altera los impulsos neuronales en los núcleos vestibulares: La betahistina demostró ejercer una inhibición dosis dependiente de la generación de impulsos en las neuronas de los núcleos vestibulares medial y lateral.

Efectos farmacodinámicos

Las propiedades farmacodinámicas de la betahistina, tal y como se ha demostrado en animales, pueden contribuir a la ventaja terapéutica en el sistema vestibular.

Eficacia clínica y seguridad

Se estudió la eficacia de betahistina en pacientes con vértigo vestibular y con la enfermedad de Menière y demostró mejoría en la gravedad y en la frecuencia de ataques de vértigo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La betahistina administrada por vía oral se absorbe fácilmente y casi completamente en todas las partes del tracto gastrointestinal. Después de la absorción, el medicamento se metaboliza rápidamente y casi completamente en ácido 2-piridilacético. Los niveles plasmáticos de betahistina son muy bajos. Por tanto, todos los análisis farmacocinéticos se basan en la medición de 2-PAA en plasma y en orina. En un estudio donde se utilizó un método bioanalítico sensible, se demostró que las concentraciones plasmáticas de la betahistina inalterada alcanzan su máximo en 1 hora después de la administración. Con alimento la C_{max} es menor comparada con el estado de ayuno. Sin embargo, la absorción total de la betahistina es similar en ambas condiciones, lo cual indica que la ingestión de comida solo retrasa la absorción de betahistina.

Distribución

El porcentaje de betahistina que se une a proteínas plasmáticas en sangre es inferior al 5%.

Biotransformación

Después de la absorción, la betahistina se metaboliza rápidamente y casi completamente en 2-PAA (que no tiene actividad farmacológica).

Tras la administración oral de betahistina, la concentración de 2-PAA en plasma (y orina) alcanza su máximo en 1 hora después de la ingesta y declina con una semivida de aproximadamente 3,5 horas.

Excreción

El 2-PAA se excreta fácilmente en la orina. En el rango de dosis entre 8 y 48 mg, aproximadamente el 85% de la dosis original se recupera en la orina. La excreción renal o fecal de la betahistina misma es de menor importancia.

Linealidad

Las tasas de recuperación son constantes durante la administración oral en el rango de 8 a 48 mg, lo que indica que la farmacocinética de la betahistina es lineal y sugiere que la vía metabólica implicada no está saturada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica

Se observaron reacciones adversas en el sistema nervioso en perros y babuinos después de dosis intravenosas de 120 mg/kg y superiores.

Se realizaron estudios sobre toxicidad oral crónica de betahistina dihidrocloruro en ratas durante 18 meses y en perros durante más de 6 meses. Se toleraron dosis de 500 mg/kg en ratas y 25 mg/kg en perros sin cambios en los parámetros químicos, clínicos y hematológicos del producto. No se encontraron hallazgos histológicos relacionados con el tratamiento con estas dosis. Sobre una base de mg/m², estas dosis correspondieron en ratas y perros, respectivamente, a 100 veces y 18 veces la dosis terapéutica máxima de 48 mg/día

En un estudio de 3 meses de duración en perros se observaron vómitos a dosis \geq 300 mg/kg/día (equivalente a unas 175 veces la dosis máxima en humanos). Datos bibliográficos indican que el

tratamiento oral de ratas con 39 mg/kg de betahistina (equivalente a unas 8 veces la dosis máxima recomendada en humanos) durante más de 6 meses produjo hiperemia después de 3 meses en algunos tejidos. No obstante, teniendo en cuenta los datos limitados el impacto de este hallazgo no está claro.

Potencial mutagénico y carcinogénico : La betahistina no ha mostrado efectos mutagénicos.

No se han realizado estudios carcinogénicos específicos con betahistina dihidrocloruro. En los estudios de toxicidad crónica a 18 meses en ratas, no se detectó un potencial carcinogénico.

Toxicidad reproductiva

Los datos disponibles sobre la toxicidad de betahistina en la reproducción son limitados. En un estudio en una generación de ratas, una dosis oral de 250 mg/kg/día de betahistina no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad masculina y femenina, la implantación de los fetos, el parto y la viabilidad de las crías durante la lactancia. No se observaron anomalías en las ratas destetadas. En conejas preñadas tratadas oralmente con 10 ó 100 mg/kg de betahistina, no se observaron efectos adversos sobre los implantes, la viabilidad o el peso de los fetos, ni anomalías fetales en tejidos esqueléticos o blandos. A partir de estos estudios se puede concluir que la betahistina no tiene efectos detectables sobre los parámetros de reproducción relevantes en ratas y conejos en los estudios descritos. La betahistina no es teratogénica. Sin embargo, debido al carácter de investigación de los estudios no se puede excluir totalmente que exista un riesgo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (E 460i)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Manitol (E421)
Ácido cítrico anhidro (E330)
Talco (553b)
Estearato de magnesio (E 470b)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos de 8 mg: blísteres aluminio-aluminio (OPA/Al/PVC-Aluminio) conteniendo 60 comprimidos.

Comprimidos de 16 mg: blísteres aluminio-aluminio (OPA/Al/PVC-Aluminio) conteniendo 30 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Combix, S.L.U.
C/ Badajoz, 2. Edificio 2
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Betahistina Combix 8 mg comprimidos EFG, N° registro: 78.533
Betahistina Combix 16 mg comprimidos EFG, N° registro: 78.534

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO