

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Betahistina Bluefish 8 mg comprimidos EFG
Betahistina Bluefish 16 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Betahistina Bluefish 8 mg comprimidos EFG:
Cada comprimido contiene 8 mg de dihidrocloruro de betahistina.

Betahistina Bluefish 16 mg comprimidos EFG:
Cada comprimido contiene 16 mg de dihidrocloruro de betahistina

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película de 8 mg contiene 20,6 mg de manitol.
Cada comprimido recubierto con película de 16 mg contiene 41,2 mg de manitol.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Betahistina Bluefish 8 mg comprimidos EFG:
Comprimidos sin recubrir, de color blanco, redondos (diámetro 7,0 mm±0,1mm) y planos por ambas caras.

Betahistina Bluefish 16 mg comprimidos EFG:
Comprimido sin recubrir, de color blanco, redondo y biconvexo (diámetro 8,7 mm±0,1mm), marcado con “P” en una cara y plana por la otra cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del síndrome de Menière, cuyos síntomas pueden incluir:

- vértigo (con náuseas y vómitos)
- pérdida de audición (problemas de audición)
- acúfenos

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis inicial recomendada es de 24 mg de betahistina al día, en 2 o 3 dosis individuales.

Si la dosis es insuficiente, la dosis se puede incrementar hasta un máximo de 48 mg de betahistina al día.

Betahistina Bluefish 8mg comprimidos

Adultos y pacientes de edad avanzada

Dos veces al día (3 comprimidos por la mañana y por la noche) o 3 veces al día 1 o 2 comprimidos (por la mañana, al mediodía y por la noche) de Betahistina Bluefish de 8 mg comprimidos (lo que equivale a 24-48 mg de dihidrocloruro de betahistina).

Para la dosis más alta, Betahistina Bluefish 16 mg comprimidos también está disponible.

Betahistina Bluefish 16mg comprimidos

Adultos y pacientes de edad avanzada

Dos veces al día medio comprimido (por la mañana y por la noche) o 3 veces al día 1 o medio comprimido (por la mañana, al mediodía y por la noche) de Betahistina Bluefish 16 mg comprimidos (lo que equivale a 24-48 mg de dihidrocloruro de betahistina).

Para la dosis más baja, Betahistina Bluefish 8 mg comprimidos está disponible.

Población pediátrica

Betahistina comprimidos no se recomienda en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

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

No existen estudios clínicos específicos disponibles en este grupo de pacientes, pero de acuerdo a la experiencia post-comercialización no es necesario el ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

No existen estudios clínicos específicos disponibles en este grupo de pacientes, pero de acuerdo a la experiencia post-comercialización no es necesario el ajuste de la dosis.

Forma de administración

Vía oral. Preferiblemente durante las comidas con algo de agua. Tomar la dosis con comida puede reducir el riesgo de un efecto adverso gastrointestinal (ver sección 4.9).

Duración del tratamiento

A veces se puede observar una mejora después de un par de semanas de tratamiento.

Los mejores resultados a veces se obtienen después de unos pocos meses. Hay indicaciones del tratamiento para prevenir el inicio de la enfermedad, la progresión de la enfermedad y /o la pérdida de audición en fases tardías de la enfermedad.

4.3. Contraindicaciones

- 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

Los pacientes con asma bronquial y pacientes con historial de úlcera péptica, deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento.

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 una 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 (por ejemplo, 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 betahistina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción a exposiciones clínicamente relevantes. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de betahistina durante el embarazo

Lactancia

Se desconoce si la betahistina se excreta por la leche materna. Betahistina se excreta en la leche de rata. Los efectos post-parto observados en estudios con animales se limitaron a dosis muy altas

La importancia del fármaco para la madre debería sopesarse frente a los beneficios de la lactancia y los potenciales riesgos para el lactante.

Fertilidad

Los estudios con animales no demostraron efectos sobre la fertilidad en ratas.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Los efectos adversos que a continuación se describen se han observado en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes tratados con betahistina y en los informes post-comercialización 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 ($< 1/10000$),

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas y dispepsia

Además de los efectos adversos notificados durante los ensayos clínicos, los siguientes efectos adversos se han notificado 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 fármaco durante las comidas o disminuyendo la dosis.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad cutánea y subcutánea, en particular edema angioneurótico, urticaria, erupción cutánea 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 descrito pocos casos de sobredosis. Algunos pacientes han experimentado síntomas leves o moderados con dosis de hasta 640 mg (por ejemplo náuseas, somnolencia, dolor abdominal).

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 antídoto específico. Se recomiendan el lavado gástrico y tratamiento sintomático en una hora después de la ingesta.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos antivertiginosos, código ATC: N07CA01

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la 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 decreciente 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. La Betahistina puede producir también un aumento del flujo sanguíneo en el cerebro en humanos.
- 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 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 el síndrome de Ménière y demostró mejoría en la gravedad y en la frecuencia de ataques de vértigo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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.

Todos los análisis farmacocinéticos se basan en la medición de 2-PAA en plasma y en orina.

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 %.

Metabolismo o Biotransformación

Después de la absorción, 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.

Eliminación

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 betahistina en sí es de menor importancia.

Linealidad/ No 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

Los estudios de toxicidad fueron realizados en ratas durante un período de más de 18 meses y en perros durante un período de más de 6 meses. Las dosis de 500mg/kg fueron toleradas en ratas y las dosis de 25mg/kg en perros, sin ningún cambio en los parámetros bioquímicos y hematológicos. No se observaron hallazgos histológicos. Después de incrementar la dosis en perros a 300 mg/kg, se observó emesis. En un estudio de investigación con ratas, de 6 meses de duración, con dosis de betahistina de 39 mg/kg o superiores, se notificó hiperemia en algunos tejidos.

Mutagenicidad / Carcinogenicidad:

Hay un vacío en el potencial de mutagenicidad de la betahistina.

No hay estudios específicos de carcinogenicidad desarrollados con betahistina. Sin embargo, hay estudios de toxicidad crónica en ratas con duración de 18 meses donde aparecen tumores, neoplasias o hiperplasia, que no habían sido identificados en el exámen histopatológico. Por consiguiente, el potencial de la carcinogenicidad no ha sido identificado con dosis superiores a 500 mg/kg durante los 18 meses del estudio.

Toxicidad reproductiva:

Se dispone de datos limitados sobre la reproducción de la betahistina.

En un estudio, se administró vía oral 250 mg/kg/día de betahistina a una sola generación en ratas, se observó que no había efectos adversos en la fertilidad del macho y de la hembra, en la implantación del feto, en el parto y la viabilidad de los cachorros durante la lactancia. No se encontraron efectos adversos en ratas destetadas que fueran notificados. En las conejas preñadas que fueron tratadas con una dosis oral de 10 a 100 mg/kg de betahistina, no se observaron efectos adversos sobre la implantación, viabilidad, o el peso del feto y no se observaron anomalías en el tejido esquelético o blando que fueran notificadas. En conclusión, betahistina no tiene efectos detectables sobre los parámetros relevantes de la reproducción en ratas y conejos y las pruebas realizadas en conejas preñadas no mostraron evidencia de efectos teratológicos.

Sólo se han observado efectos de toxicidad reproductiva a exposiciones consideradas suficientemente por encima de la exposición máxima en humanos, indicando poca relevancia para el uso clínico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido cítrico
Celulosa microcristalina (PH 102)
Manitol (E421)
Sílice coloidal anhidra
Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Después de la primera apertura del frasco de HDPE: 70 días

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PVdC-Aluminio: 20, 30, 50, 60, 90 y 100 comprimidos.

Frasco de HDPE con un tapón de polipropileno enroscado con un precinto de aluminio.: 20, 30, 50, 60, 90 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Estocolmo
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Betahistina Bluefish 8 mg comprimidos EFG: 80970
Betahistina Bluefish 16 mg comprimidos EFG: 80971

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

Septiembre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2021