

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Marak 8 mg/erogazione soluzione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un'erogazione rilascia 0,8 ml di soluzione che contengono 8 mg di betaistina dicloridrato.

Eccipienti con effetti noti: 50 mg/ml etanolo (96% vol).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Liquido trasparente chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Marak è indicato negli adulti per il trattamento delle vertigini associate a disturbi funzionali dell'apparato vestibolare nell'ambito della sintomatologia complessa di Menière.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione pediatrica

L'uso di Marak non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni di età a causa di dati di sicurezza ed efficacia insufficienti (vedere paragrafo 4.4).

Posologia nell'adulto

La dose standard è 24-48 mg di betaistina cloridrato durante il giorno.

3 volte al giorno 1-2 erogazioni (corrispondente a 8-16 mg di betaistina dicloridrato, 3 volte al giorno).

Un'erogazione equivale a 0,8 ml di soluzione.

La dose giornaliera non deve superare 6 erogazioni o 48 mg di betaistina dicloridrato.

Pazienti con insufficienza epatica o renale

Non ci sono dati disponibili in pazienti con insufficienza epatica o renale.

Pazienti anziani

I dati disponibili nella popolazione anziana sono limitati; la betaistina deve essere usata con cautela in tale popolazione.

Metodo di somministrazione:

Al primo utilizzo, il tappo a vite deve essere rimosso e l'erogatore contenuto nella scatola deve essere avvitato sul flacone.

La dose prescritta è dispensata dal flacone con l'erogatore e diluita in un liquido neutro (acqua) (un bicchiere contenente almeno 100 ml di acqua).

Marak deve essere assunto con o dopo i pasti.

Durata di trattamento

La durata del trattamento dipende dalle condizioni cliniche e dallo stato della malattia. Nella maggioranza dei casi, è richiesto un trattamento a lungo termine (della durata di alcuni mesi).

4.3 Controindicazioni

Marak è controindicato nei seguenti casi:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- in corso di gravidanza e allattamento (vedi sezione 4.6)
- feocromocitoma.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

È consigliata cautela nel trattamento di pazienti con:

asma bronchiale e ulcera peptica (incluso ulcera peptica pregressa, poiché in corso di trattamento con betaistina dicloridrato può manifestarsi occasionalmente dispepsia); questi pazienti necessitano di un attento monitoraggio durante la terapia;

- orticaria, esantema o rinite allergica, poiché questi sintomi possono peggiorare;
- ipotensione conclamata;
- somministrazione concomitante di antiistaminici (vedi paragrafo 4.5).

Marak contiene una piccola quantità di etanolo (alcool), meno di 100 mg per singola dose.

Può causare reazioni allergiche (possibilmente ritardate).

L'inalazione accidentale di Marak può in teoria causare broncospasmo e riduzione pressoria.

Popolazione pediatrica

Marak non è raccomandato nei bambini ed adolescenti al di sotto di 18 anni. La sicurezza e l'efficacia non sono state ancora valutate in studi condotti in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione, in particolare nessuno studio d'interazione con farmaci che sono frequentemente utilizzati con betaistina nelle indicazioni terapeutiche indicate sopra, quali vasodilatatori, farmaci psicotropi (sedativi, tranquillanti, neurolettici), parasimpaticolitici o vitamine. Sulla base di studi *in vitro* non è prevista nessuna inibizione *in vivo* degli enzimi del citocromo P450.

Dati *in vitro* indicano un'inibizione del metabolismo della betaistina da parte di farmaci che inibiscono la monoammino ossidasi (MAO) inclusi i MAO di tipo B (ad es. selegilina). Si raccomanda cautela durante l'uso concomitante di betaistina e MAO inibitori (inclusi i MAO-B selettivi).

Marak non deve essere somministrato in concomitanza con antistaminici. Dato che la betaistina è un analogo dell'istamina, interazioni con gli antistaminici teorizzate e indicate dai risultati ottenuti da studi condotti sugli animali potrebbero influenzare l'efficacia di uno di questi farmaci.

Istruzioni:

Se la prescrizione di un trattamento con betaistina segue quella di un antistaminico, occorre tener presente che gli antistaminici hanno effetti sedativi e che, in caso di sospensione improvvisa del trattamento, possono manifestarsi spiacevoli sintomi da interruzione del trattamento, quali disturbi del sonno o stati di agitazione. Per questo, il trattamento con antistaminici deve essere interrotto lentamente, con una progressiva riduzione della dose in 6 giorni circa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso di betaistina in donne in gravidanza. I risultati ottenuti da studi nell'animale, relativi agli effetti sulla gravidanza, sviluppo embrio/fetale, parto e sviluppo post-natale non sono sufficienti (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio nell'uomo non è noto.

La betaistina non deve essere usata durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

Allattamento

Non è noto se la betaistina sia escreta nel latte materno. Non ci sono studi negli animali sull'escrezione di betaistina nel latte.

L'importanza del farmaco per la madre deve essere considerata contro i benefici dell'allattamento e i potenziali rischi per il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La betaistina è indicata per la malattia di Meniere e per le vertigini sintomatiche. Entrambe queste condizioni possono influenzare negativamente la capacità di guidare e usare macchinari. In studi clinici specifici, la betaistina non ha alterato o ha alterato in modo trascurabile la capacità di guidare e usare macchinari.

Considerando che Marak contiene una piccola quantità di etanolo (alcol), il suo utilizzo può ridurre la capacità di reazione.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati si sono manifestati con le frequenze indicate sotto in pazienti trattati con betaistina in studi clinici controllati. Viene utilizzata la convenzione MedDRA relativa alla frequenza: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), Molto raro ($<1/10.000$).

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea e dispepsia

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Oltre agli eventi riferiti durante gli studi clinici, durante l'uso post-marketing e nella letteratura scientifica sono stati segnalati spontaneamente i seguenti effetti indesiderati. La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili e sono pertanto classificati con frequenza "non nota".

Patologie cardiache	Palpitazioni, tensione toracica
Patologie gastrointestinali	Disturbi gastrici lievi (ad es. conati di vomito, bruciore di stomaco, vomito, fastidio e dolore gastrointestinale, distensione addominale e gonfiore, diarrea). In genere, questi effetti possono essere gestiti assumendo la dose durante i pasti o riducendo la dose.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di calore
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità, ad es. anafilassi
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, sensazione di pesantezza della testa
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Reazioni cutanee e subcutanee di ipersensibilità, in particolare edema angioneurotico, orticaria, eruzione cutanea e prurito

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati pochi casi di sovradosaggio. Alcuni pazienti hanno manifestato sintomi da lievi a moderati con dosi fino a 640 mg (ad es. nausea, sonnolenza, dolore addominale). Complicazioni più gravi (ad es. convulsioni, complicazioni polmonari o cardiache) sono state osservate nei casi di sovradosaggio intenzionale di betaistina, soprattutto in associazione con altri farmaci in sovradosaggio.

In casi di sovradosaggio, possono verificarsi effetti analoghi a quelli provocati dall'istamina con relativi sintomi quali: cefalea, arrossamenti facciali, capogiri, tachicardia, ipotensione, broncospasmo, edema, localizzato in particolare nelle mucose del tratto respiratorio superiore (edema di Quincke).

Non esiste un antidoto specifico. Il trattamento del sovradosaggio deve includere misure di supporto standard.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antivertigine.

Codice ATC: N07 CA01

La betaistina è un composto appartenente al gruppo delle beta-2-piridilalchilamine.

La struttura della betaistina è correlata a quella dell'amina endogena, istamina.

Il meccanismo d'azione della betaistina responsabile degli effetti biochimici così come della specificità ed affinità recettoriale non è ancora ben chiarito.

Studi nell'animale hanno rivelato un aumento della circolazione nell'area vascolarizzata dell'orecchio interno, fenomeno probabilmente correlato con un rilassamento dello sfintere precapillare nel microcircolo dell'orecchio interno.

Studi farmacologici hanno dimostrato una debole attività H1-agonista così come notevoli effetti H3-antagonista a livello del SNC e del sistema nervoso autonomo. Inoltre, è stata evidenziata un'inibizione dose-dipendente dell'attività del nucleo vestibolare laterale e mediale da parte della betaistina. Complessivamente, la rilevanza di queste osservazioni nel trattamento della sindrome complessa di Menière rimane non definita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A tutt'oggi la presenza di betaistina dicloridrato immodificata non è stata dimostrata a livello endogeno nell'uomo (i livelli sono sempre al di sotto dei limiti di rilevazione). Per questo, le concentrazioni e l'emivita plasmatiche sono state determinate utilizzando betaistina dicloridrato radiomarcata e valutando la concentrazione urinaria del maggior metabolita inattivo, acido 2-piridilacetico.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, la betaistina dicloridrato è rapidamente e completamente assorbita. Il picco di concentrazione plasmatica di betaistina dicloridrato marcata con C14 è raggiunto dopo circa un'ora dalla somministrazione orale nei volontari in condizioni di digiuno. La biodisponibilità assoluta della betaistina dicloridrato non è nota.

Distribuzione

Il volume di distribuzione della betaistina dicloridrato non è noto.

Nell'uomo, il legame alle proteine plasmatiche è inferiore al 5%.

Biotrasformazione

Betaistina dicloridrato è metabolizzato rapidamente nel fegato ad acido 2-piridilacetico, metabolita principale inattivo, e a demetilbetaistina.

Eliminazione

Il 90% circa della dose somministrata viene eliminata nelle urine entro 24 ore, come metabolita principale inattivo. Solo tracce della demetilbetaistina dicloridrato si ritrovano nelle urine.

L'eliminazione biliare non è una via significativa di eliminazione né per il principio attivo né per i suoi metaboliti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità cronica

Studi di tossicità cronica della betaistina dicloridrato somministrata per via orale sono stati eseguiti nel ratto trattato per 18 mesi e nel cane trattato rispettivamente per 3 e 6 mesi. Dosi di 500 mg/kg/die (nel ratto) e di 25 mg/kg/die (cane) sono risultate ben tollerate, senza alterazioni dei parametri ematologici e biochimici. Anche i dati istologici non sono stati modificati. Dosi più elevate di 300 mg/kg nel cane hanno provocato vomito, perdita di peso e anemia lieve e transitoria. Negli studi a 6 mesi nel ratto, l'analisi istologica ha segnalato aree iperemiche a livello della milza nel gruppo di animali trattati con 39 mg/kg; nei gruppi trattati a dosi più elevate è stata segnalata anche iperemia del fegato e dei reni, in parte associata ad atrofia e degenerazione cellulare, fenomeno che è stato attribuito alla dose massiccia di sostanza vasoattiva somministrata.

Mutagenesi e carcinogenesi

Non ci sono dati sul potenziale mutagenetico e carcinogenetico di betaistina e suoi derivati.

Tossicità riproduttiva

Gli studi disponibili relativi alla tossicità riproduttiva di betaistina e suoi derivati nell'animale sono insufficienti. In uno studio effettuato nel coniglio, entrambi i gruppi di dose valutati (10 e 100 mg/kg/die) hanno evidenziato perdite embrio-fetali più elevate rispetto al gruppo controllo. Un sostanziale effetto della betaistina non può essere escluso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarina sodica

Glicerolo

Etanolo (96 %)

Sodio benzoato (E 211)

Acido cloridrico (3.5% v/v) per correggere il pH

Acqua purificata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

Flacone da 120 ml: 2 mesi dopo la prima apertura del flacone.

Flacone da 60 ml: 1 mese dopo la prima apertura del flacone.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore:

Flacone di vetro ambrato (Classe III di resistenza idrolitica), con tappo a vite a prova di bambino ed erogatore dosato (di materiale plastico) incluso nella confezione.

Confezioni:

Flacone da 60 e da 120 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cyathus Exquirere PharmaforschungsGmbH
Rudolfplatz 2/1/8
A-1010 Vienna
Austria
Tel.: 0043(0) 1 246 460
Fax 0043(0) 1 246 46 666
Email: office@cyathus.eu

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 039755018 8 mg/erogazione soluzione orale 1 flacone in vetro da 60 ml
AIC n. 039755020 8 mg/erogazione soluzione orale 1 flacone in vetro da 120 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Maggio 2011
Data del rinnovo più recente: Settembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO