

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-BETAHISTINE

Comprimés de dichlorhydrate de bétahistine

8 mg, 16 mg et 24 mg

Antivertigineux

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de rédaction :
Le 10 septembre 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 218390

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS..... | 4 |
| MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 4 |
| RÉACTIONS INDÉSIRABLES | 5 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 6 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 7 |
| SURDOSAGE..... | 8 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 9 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 11 |
| FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 11 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 13 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 13 |
| ESSAIS CLINIQUES | 14 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 15 |
| TOXICOLOGIE..... | 17 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 20 |

PrTEVA-BETAHISTINE

Comprimés de dichlorhydrate de bétahistine
8 mg, 16 mg et 24 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique et teneur | Ingrédients non médicinaux cliniquement importants |
|------------------------------|---------------------------------------|---|
| Orale | Comprimés à 8 mg, à 16 mg et à 24 mg | Mannitol, cellulose microcristalline et stéarylfumarate de sodium |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TEVA-BETAHISTINE (dichlorhydrate de bétahistine) est indiqué pour :

- diminuer les épisodes de vertiges récurrents associés à la maladie de Ménière.

Personnes âgées (> 65 ans)

Il existe peu de données issues d'études cliniques chez ce groupe de patients. Cependant, comme c'est le cas pour tous les médicaments, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre TEVA-BETAHISTINE à cette population de patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées [> 65 ans]**).

Enfants (< 18 ans)

TEVA-BETAHISTINE (dichlorhydrate de bétahistine) n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans, en raison du manque de données sur l'innocuité et l'efficacité du médicament (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants [< 18 ans]**).

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-BETAHISTINE est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité connue à la bétahistine ou à l'un ou l'autre des ingrédients que renferment les comprimés. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Ulcère gastroduodéal ou antécédents d'ulcère gastroduodéal (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif**).
- Phéochromocytome.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil respiratoire

Bien qu'on n'ait pas démontré d'intolérance clinique au dichlorhydrate de bétahistine chez les patients souffrant d'asthme bronchique, la prudence s'impose quand on utilise le médicament chez ces patients.

Appareil digestif

Plusieurs patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal ont présenté une exacerbation de leurs symptômes ulcéreux avec l'emploi de comprimés de dichlorhydrate de bétahistine. Bien que des études chez l'humain et les animaux aient montré que les effets secondaires gastro-intestinaux associés au dichlorhydrate de bétahistine ne sont pas liés à la production d'acide gastrique, TEVA-BETAHISTINE est contre-indiqué en présence d'un ulcère gastroduodéal ou d'antécédents d'ulcère gastroduodéal.

Populations particulières

Femmes enceintes

On n'a pas établi l'innocuité du dichlorhydrate de bétahistine durant la grossesse chez l'humain. Les données issues des études animales sont insuffisantes en ce qui concerne les effets sur la gestation, le développement de l'embryon ou du fœtus, la parturition ou le développement postnatal. Le risque potentiel chez l'humain est inconnu. Le dichlorhydrate de bétahistine ne devrait pas être administré pendant la grossesse, à moins que les bénéfices potentiels pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

Aucune étude clinique sur l'excrétion du dichlorhydrate de bétahistine dans le lait maternelle n'a été menée. La bétahistine s'accumule dans le lait des rates en lactation. Il faut donc tenir compte de l'importance du médicament pour la mère et soupeser les bienfaits de l'allaitement par rapport aux risques potentiels pour l'enfant.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du dichlorhydrate de bétahistine chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, son utilisation chez cette population de patients n'est pas recommandée.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les données limitées issues d'études cliniques laissent supposer qu'il est peu probable qu'un ajustement posologique soit nécessaire chez ce groupe de patients. En général, toutefois, le risque de réactions indésirables à tout médicament pourrait être plus élevé chez les personnes âgées, car elles sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale et/ou hépatique et de prendre des médicaments en concomitance. Par conséquent, comme c'est le cas pour tous les médicaments, il faut faire preuve de prudence chez cette population de patients.

Effet sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser de la machinerie

Bien qu'aucune étude n'ait été menée chez les patients atteints du syndrome de Ménière, lors des études cliniques menées auprès de volontaires en bonne santé, l'administration de 72 mg de dichlorhydrate de bétahistine, 3 fois par jour pendant 3 jours, n'a eu aucun effet ou qu'un effet négligeable sur la capacité de conduire un véhicule, en situation de conduite. Cependant, le syndrome de Ménière lui-même peut nuire à la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser de la machinerie.

Surveillance et essais de laboratoire

Il n'existe aucune interaction connue entre le dichlorhydrate de bétahistine et les analyses de laboratoire.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les réactions indésirables les plus fréquentes signalées en rapport avec l'utilisation de comprimés de dichlorhydrate de bétahistine sont les nausées, la dyspepsie et les céphalées.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Tableau 1. Effets indésirables signalés chez des patients traités par le dichlorhydrate de bétahistine lors d'études cliniques comparatives avec placebo*

| | <u>Dichlorhydrate de bétahistine</u> <u>N = 770</u> <u>(%)</u> | <u>Placebo</u> <u>N = 751</u> <u>(%)</u> |
|------------------------------------|--|--|
| <u>Troubles digestifs</u> | | |
| Dyspepsie | <u>1,0</u> | <u>0,5</u> |
| Nausées | <u>1,8</u> | <u>0,5</u> |
| <u>Troubles du système nerveux</u> | | |
| Céphalée | <u>5,3</u> | <u>4,4</u> |

* Les données représentent les effets indésirables signalés dans le cadre de 23 études cliniques comparatives avec placebo, où la fréquence des effets indésirables signalés était ≥ 1 % dans le groupe bétahistine et à une fréquence $\geq 0,5$ % plus élevée que dans le groupe placebo.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

En plus des manifestations signalées pendant les études cliniques, il faut mentionner quelques effets indésirables rapportés spontanément dans le cadre du programme de pharmacovigilance post-commercialisation ainsi que dans la presse scientifique. Comme il n'est pas possible d'en estimer la fréquence d'après les données disponibles, celle-ci est donc considérée comme étant « inconnue ».

| | |
|--|--|
| Troubles cardiaques : | extrasystoles ventriculaires*, hypotension*, y compris hypotension orthostatique, tachycardie* |
| Troubles digestifs : | légers malaises gastriques (p. ex. vomissements, douleurs gastro-intestinales, gonflement abdominal et ballonnement) |
| Troubles immunitaires : | réactions d'hypersensibilité (p. ex. anaphylaxie) |
| Troubles du système nerveux : | somnolence*, convulsions*, paresthésie*, confusion et hallucinations* |
| Troubles respiratoires : | dyspnée* |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : | œdème angioneurotique, urticaire, éruptions cutanées de divers types, prurit et syndrome de Stevens-Johnson* |

* Le lien de causalité entre ces effets et la prise de dichlorhydrate de bétahistine n'a pas été établi.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude d'interactions *in vivo* n'a été effectuée. Les données *in vitro* n'ont pas révélé d'inhibition des enzymes du cytochrome P₄₅₀.

Interactions médicament-médicament

Tableau 2. Interactions médicamenteuses confirmées ou potentielles

| Dichlorhydrate de bétahistine | Réf. | Effet | Commentaire |
|--|-----------------|--|---|
| Antihistaminiques | T | Modification de l'efficacité de l'un ou l'autre des médicaments. | La prudence est de mise. |
| Médicaments inhibant la monoamine-oxydase (MAO) y compris le sous-type B de la MAO (p. ex. sélégiline) | <i>In vitro</i> | Inhibition du métabolisme du dichlorhydrate de bétahistine. | La prudence est de mise lorsqu'on administre du dichlorhydrate de bétahistine et des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (y compris des inhibiteurs sélectifs de la MAO-B) en concomitance. |

Légende : C = cas; EC = essai clinique; T = théorique

Interactions médicament-aliment

Après l'administration de dichlorhydrate de bétahistine chez des sujets de sexe masculin en bonne santé non à jeun, on a observé un ralentissement du taux d'absorption et une diminution des concentrations maximales (C_{max}), alors que la quantité absorbée (ASC_{inf}) n'a pas été influencée par la nourriture.

Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas encore établi s'il existe des interactions entre la bétahistine et les herbes médicinales.

Interactions médicament-essais de laboratoire

On n'a pas encore établi s'il existe des interactions entre la bétahistine et les essais de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

De légers malaises gastriques (p. ex. vomissements, douleurs gastro-intestinales, gonflement abdominal et ballonnement) ont été observés. Toutefois, il est habituellement possible de réduire ces malaises à un minimum, voire les éliminer complètement, par la prise du médicament au moment des repas ou par une diminution de la dose.

Insuffisance hépatique

Le dichlorhydrate de bétahistine est fortement métabolisé, principalement par le foie. On ne dispose d'aucune donnée sur le comportement pharmacocinétique du médicament en présence d'atteinte hépatique. La prudence est de mise lors de l'administration du dichlorhydrate de bétahistine chez cette population.

Posologie recommandée et modification posologique

La posologie quotidienne habituelle est de 24 mg à 48 mg, administrés par voie orale en doses fractionnées.

Prise trois fois par jour :

Comprimés à 8 mg : 1 à 2 comprimés, trois fois par jour.
Comprimés à 16 mg : ½ à 1 comprimé, trois fois par jour.

Prise deux fois par jour :

Comprimés à 24 mg : 1 comprimé, deux fois par jour.

Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être omise. La prochaine dose doit être prise selon l'horaire habituel. Il ne faut jamais doubler la dose pour compenser une dose oubliée.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

On a signalé quelques cas de surdosage (jusqu'à 640 mg) accompagnés de symptômes d'intensité légère à modérée comme des nausées, une sécheresse de la bouche, de la dyspepsie, une douleur abdominale et de la somnolence. De plus graves complications (p. ex. convulsions, complications pulmonaires ou cardiaques) peuvent se produire dans les cas de prise intentionnelle d'une surdose excédant 640 mg de TEVA-BETAHISTINE (dichlorhydrate de bétahistine), plus particulièrement quand celle-ci est associée à la prise d'une surdose d'autres médicaments. Il faut suivre le protocole habituel de traitement des cas de surdosage et adopter les mesures de soutien habituelles.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mode d'action du dichlorhydrate de bétahistine n'est que partiellement élucidé. Plusieurs hypothèses plausibles sont corroborées par des données d'études menées sur les animaux et sur les humains.

Le dichlorhydrate de bétahistine agit sur le système histaminergique : Le dichlorhydrate de bétahistine agit à la fois comme un agoniste partiel des récepteurs H₁ de l'histamine et comme un antagoniste des récepteurs H₃ de l'histamine dans les tissus neuronaux et a une activité négligeable sur les récepteurs H₂. Le dichlorhydrate de bétahistine augmente le renouvellement et la libération de l'histamine en bloquant les récepteurs H₃ présynaptiques et en provoquant la régulation négative des récepteurs H₃.

Le dichlorhydrate de bétahistine peut augmenter le débit sanguin dans la région cochléaire : Lors des épreuves pharmacologiques menées chez les animaux, on a observé que la circulation sanguine augmente dans la strie vasculaire de l'oreille interne, probablement en raison de la relaxation des sphincters précapillaires de la microcirculation de l'oreille interne.

Le dichlorhydrate de bétahistine modifie la décharge neuronale dans les noyaux vestibulaires : On a également constaté que le dichlorhydrate de bétahistine avait un effet inhibiteur lié à la dose sur la formation de pics dans les neurones des noyaux vestibulaires médial et latéral.

Pharmacodynamie

Des doses orales uniques de 8, 16 et 32 mg de dichlorhydrate de bétahistine administrées à dix volontaires sains de sexe masculin lors d'une étude croisée, à double insu et contrôlée par placebo ont produit des effets proportionnels à la dose sur l'appareil vestibulaire, comme il a été mesuré par électro-nystagmographie. Les effets maximaux sur la phase de nystagmus lent ont été observés de trois à quatre heures après l'administration du médicament. La durée du nystagmus était réduite d'une moyenne de 35 % (8 mg), de 48 % (16 mg) ou de 59 % (32 mg) ; toutes les réductions étaient statistiquement significatives ($p < 0,0005$).

Onze patients atteints de la maladie de Ménière ont été traités au cours d'une étude ouverte de trois mois portant sur les effets pharmacologiques du dichlorhydrate de bétahistine sur l'audition et sur le nystagmus provoqué par rotation et enregistré par électro-nystagmographie. On a administré aux participants de l'étude un comprimé à 8 mg trois fois par jour (dose quotidienne totale de 24 mg). Lors de cette étude, on a utilisé la différence de vitesse de la phase rapide du mouvement de l'œil mesurée avant le traitement et à la fin du traitement de trois mois comme critère d'évaluation de l'efficacité. L'audition a été évaluée avant et après le traitement à l'aide de trois fréquences pures (250, 500 et 1000 Hz).

La baisse d'audition était plus faible après le traitement, mais la différence n'a pas atteint le niveau de signification statistique. À certaines fréquences d'accélération et à toutes les

fréquences de décélération, on a noté une augmentation de la moyenne des mouvements oculaires par seconde ; cette augmentation a atteint le seuil de signification statistique dans 6 des 12 tests.

Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique du dichlorhydrate de bétahistine a été étudié chez six volontaires sains de sexe masculin. Après un jeûne nocturne, les sujets ont reçu, 30 minutes avant un petit déjeuner standard, des comprimés contenant 8 mg de dichlorhydrate de bétahistine radiomarqué. Les urines ont été prélevées pendant au moins 56 heures après l'administration. Cinq échantillons de sang ont été prélevés chez les deux premiers volontaires au bout de 1, de 2, de 3, de 8 et de 25 heures et, chez les quatre autres sujets, au bout de 1, de 2, de 3, de 5,5 et de 8 heures.

L'excrétion urinaire totale du marqueur radioactif a été de 90,7 %, sa demi-vie urinaire ayant été de 3,5 heures. Plus de 85 % de la dose administrée a été excrétée par voie urinaire en l'espace de 24 heures. Un seul métabolite principal a été identifié, l'acide 2-pyridylacétique. La concentration plasmatique maximale de radioactivité a été atteinte durant la première heure d'échantillonnage; la demi-vie plasmatique du marqueur radioactif a été de 3,4 heures.

Absorption

Les doses orales de dichlorhydrate de bétahistine sont absorbées rapidement et presque complètement par toutes les parties du tractus gastro-intestinal. Si le médicament est pris avec de la nourriture, la C_{max} du dichlorhydrate de bétahistine est plus faible que lorsque le médicament est pris à jeun. Cependant, l'absorption totale du dichlorhydrate de bétahistine est similaire dans les deux cas, ce qui indique que la prise de nourriture ne fait que ralentir l'absorption du dichlorhydrate de bétahistine.

Distribution

Le pourcentage de liaison du dichlorhydrate de bétahistine aux protéines plasmatiques est inférieur à 5 %.

Métabolisme

Après son absorption, le dichlorhydrate de bétahistine est rapidement et presque complètement métabolisé en acide 2-pyridylacétique (qui n'a pas d'activité pharmacologique). Après l'administration orale de dichlorhydrate de bétahistine, les taux plasmatiques (et urinaires) de dichlorhydrate de bétahistine sont très faibles. Les analyses pharmacocinétiques reposent donc sur la mesure des taux d'acide 2-pyridylacétique dans le plasma et l'urine. La concentration plasmatique d'acide 2-pyridylacétique atteint son maximum 1 heure après la prise du médicament, puis diminue; sa demi-vie est d'environ 3,5 heures.

Excrétion

L'acide 2-pyridylacétique est facilement éliminé dans l'urine. À une dose de 8 à 48 mg, environ 85 % de la dose originale se retrouve dans l'urine. L'excrétion rénale ou fécale du dichlorhydrate de bétahistine elle-même est mineure.

Les taux de récupération sont constants pour une dose orale de 8 à 48 mg, ce qui indique que la pharmacocinétique du dichlorhydrate de bétahistine est linéaire et semble indiquer que la voie métabolique en cause n'est pas saturée.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

TEVA-BETAHISTINE n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants [< 18 ans]**).

Personnes âgées

Il existe peu de données issues d'études cliniques chez ce groupe de patients. Cependant, comme c'est le cas pour tous les médicaments, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre TEVA-BETAHISTINE à cette population de patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées [> 65 ans]**).

Sexe

Lors des études menées chez des patients adultes, on n'a observé aucune différence pharmacocinétique liée au sexe du patient.

Race

Aucune différence pharmacocinétique reliée à l'origine ethnique n'a été observée.

Insuffisance hépatique

On ne dispose d'aucune donnée sur le comportement pharmacocinétique du dichlorhydrate de bétahistine en présence d'atteinte hépatique.

Insuffisance rénale

On ne dispose d'aucune donnée sur le comportement pharmacocinétique du dichlorhydrate de bétahistine en présence d'atteinte rénale.

Polymorphisme génétique

On ne dispose d'aucune donnée sur le polymorphisme génétique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les comprimés à la température ambiante (15 °C à 30 °C), à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés à 8 mg, à 16 mg et à 24 mg de TEVA-BETAHISTINE (dihydrochlorhydrate de bétahistine) renferment respectivement 8 mg, 16 mg et 24 mg de dichlorhydrate de bétahistine.

Les ingrédients non médicinaux comprennent : mannitol, cellulose microcristalline et stéarylfumarate de sodium.

Les comprimés TEVA-BETAHISTINE (dichlorhydrate de bétahistine) sont offerts sous les formes suivantes :

Comprimés à 8 mg : Comprimés blancs à blanc cassé, ronds, plats, à bords biseautés, portant l'inscription gravée « **N** » d'un côté et « **8** » de l'autre.

Comprimés à 16 mg : Comprimés blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes, sécables, portant l'inscription gravée « **N** » d'un côté et « **16** » de l'autre.

Comprimés à 24 mg : Comprimés blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes, sécables, portant l'inscription gravée « **N** » d'un côté et « **24** » de l'autre.

Les comprimés TEVA-BETAHISTINE (dichlorhydrate de bétahistine) à 8 mg, à 16 mg et à 24 mg sont offerts en flacons de 100 comprimés; les comprimés à 16 mg et à 24 mg sont aussi offerts en plaquettes alvéolées de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

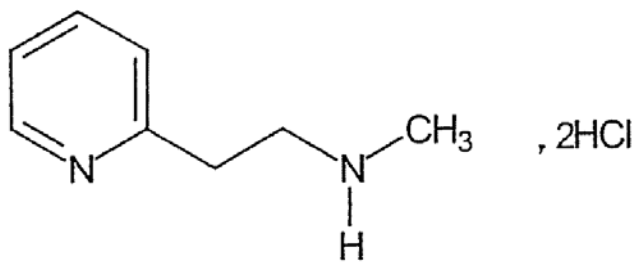
Substance pharmaceutique :

Nom propre : dichlorhydrate de bétahistine

Nom chimique : dichlorhydrate de 2-[2'méthylaminoéthyl]pyridine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_8H_{12}N_2 \cdot 2HCl$ 209,1 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le dihydrochlorhydrate de bétahistine est une poudre cristalline blanche à jaune pâle, très hygroscopique ; son coefficient de partage en log P (octanol/eau) est de 0,7. Le dihydrochlorhydrate de bétahistine est très soluble dans l'éthanol et dans l'eau ; pratiquement insoluble dans l'alcool isopropylique. L'intervalle de fusion se situe entre 148 °C et 154 °C. Ses valeurs pKa sont : pKa₁= 3,5 et pKa₂= 9,7.

ESSAIS CLINIQUES

Étude comparative de biodisponibilité

Il s'agit d'une étude en insu, à dose unique, à répartition aléatoire, en deux périodes, en deux séquences, deux traitements et croisée visant à comparer la biodisponibilité des comprimés TEVA-BETAHISTINE à 24 mg (Teva Canada Limitée, Canada) à celle des comprimés Serc® à 24 mg (BGP Pharma ULC, précédemment Solvay Pharma inc., Canada) après la prise d'une seule dose par 24 sujets en bonne santé et à jeun. Le tableau ci-après présente un résumé des données sur la biodisponibilité d'après les évaluations du principal métabolite du dihydrochlorhydrate de bétahistine, l'acide 2-pyridylacétique.

| Acide-2- pyridylacétique (1 × 24 mg) Données mesurées non corrigées en fonction de la concentration Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV) | | | | |
|---|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Test* | Référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (ng•h/mL) | 6 766,9 6 956,2 (25) | 6 500,5 6 623,3 (19) | 104,10 | 99,63 – 108,77 |
| ASC _I (ng•h/mL) | 6 878,9 7 082,6 (25) | 6 604,7 6 734,7 (20) | 104,15 | 99,66 – 108,85 |
| C _{max} (ng/mL) | 1374,9 1 415,7 (24) | 1 300,6 1 321,3 (19) | 105,71 | 98,53 – 113,42 |
| T _{max} § (h) | 0,74 (46) | 0,76 (45) | | |
| T _{1/2} § (h) | 3,95 (17) | 3,89 (16) | | |

*Comprimés TEVA-BETAHISTINE à 24 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

†Les comprimés Serc® à 24 mg (BGP Pharma ULC, précédemment Solvay Pharma inc., Canada) ont été achetés au Canada.

§Exprimée en moyenne arithmétique (% CV) seulement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal :

Pharmacodynamie

In vitro :

Lors d'études portant sur divers organes et tissus isolés, le dichlorhydrate de bétahistine a produit des réponses similaires à celles de l'histamine. Le dichlorhydrate de bétahistine avait peu ou aucune affinité pour les récepteurs H₂, comme l'a confirmé son activité dans des tests sur le muscle utérin de la rate, le cœur et les paires auriculaires du lapin et du cobaye, ainsi que sur l'iléon isolé du cobaye.

In vivo :

Lors d'évaluations de ses effets sur la circulation de l'oreille interne, on a constaté que l'action du dichlorhydrate de bétahistine était supérieure à celle de l'histamine. Suite à l'administration d'une dose de 100 µg, le dichlorhydrate de bétahistine a produit une augmentation de 60,9 % de l'irrigation sanguine dans l'artère du labyrinthe du chien. La circulation dans la strie vasculaire et le ligament spiral du cobaye et du chinchilla a augmenté de 50 % en moyenne lorsque le dichlorhydrate de bétahistine a été administré à raison de doses de seulement 0,1 mg/animal. Chez le cobaye, l'administration d'une dose de 0,2 mg/kg a augmenté durant 30 minutes l'irrigation sanguine de la cochlée.

Chez le chat, on a également constaté que le dichlorhydrate de bétahistine avait un effet inhibiteur lié à la dose sur la formation de pics dans les neurones des noyaux vestibulaires médial et latéral. Le dichlorhydrate de bétahistine à 60 et à 120 fois la dose normale chez l'humain accélère la récupération vestibulaire après une neurectomie unilatérale. Ensemble, ces propriétés peuvent contribuer aux effets thérapeutiques du dichlorhydrate de bétahistine dans le syndrome de Ménière et les vertiges vestibulaires.

Le dichlorhydrate de bétahistine augmente le renouvellement et la libération de l'histamine vraisemblablement en bloquant les récepteurs H₃ présynaptiques et en provoquant la régulation négative des récepteurs H₃. Cet effet sur le système histaminergique pourrait expliquer l'efficacité du dichlorhydrate de bétahistine dans le traitement du vertige et des maladies vestibulaires.

Les études ayant porté sur le système cardiovasculaire, l'appareil respiratoire, les reins, l'appareil digestif et le système nerveux central ont toutes indiqué que le dichlorhydrate de bétahistine produit des effets similaires mais moins puissants que ceux produits par l'histamine.

À la suite de l'administration intraveineuse rapide de dichlorhydrate de bétahistine, une brève baisse de la tension artérielle a été observée chez le rat, le cobaye, le chien et le chat. Cet effet hypotenseur peut être bloqué par l'administration d'antagonistes des récepteurs H₁ de l'histamine, mais pas avec celle d'antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine. Lorsque le dichlorhydrate de bétahistine a été injecté lentement à des chiens anesthésiés, la tension artérielle

générale a baissé, tandis que l'irrigation sanguine basilaire a augmenté d'une proportion pouvant atteindre 200 %. Des augmentations prononcées de l'irrigation sanguine ont été observées dans la région coronarienne (225 %) ou labyrinthique (161 %) et dans les artères hépatiques communicantes (156 %).

Des doses intraveineuses de 0,2 à 0,4 mg/kg administrées à des cobayes anesthésiés ont produit une augmentation de la résistance pulmonaire, alors que des doses élevées ont provoqué une bronchoconstriction. L'administration parentérale d'une dose de 0,2 mg/kg chez des cobayes a provoqué une vasoperméabilité. L'administration d'une dose intrapéritonéale de 40 mg/kg a entraîné une insuffisance respiratoire et la mort.

Dans le rein perfusé d'un babouin, l'ajout de dichlorhydrate de bétahistine à la perfusion a produit une augmentation de l'excrétion urinaire, de la clairance osmotique, de l'urée et de la créatinine.

Des doses de dichlorhydrate de bétahistine de 80 à 1 600 µg/kg/min administrées en perfusion continue à des chiens munis de sacs de Heidenhain ont produit une légère augmentation du débit de la sécrétion d'acide qui correspond à 8,8 % à 17,6 % de la réponse maximale obtenue avec l'histamine. Chez les chiens présentant une fistule gastrique, une dose sous-cutanée de 20 mg/kg de dichlorhydrate de bétahistine a augmenté la sécrétion d'acide. Cette augmentation correspond à celle produite par 30 µg/kg d'histamine.

L'effet du dichlorhydrate de bétahistine sur le comportement d'évitement constant chez le rat a été comparé à celui obtenu avec l'histamine. Le dichlorhydrate de bétahistine administré par voie intraventriculaire à une dose de 0,32 mg/animal, et l'histamine administrée à une dose de 0,08 mg/animal ont produit des augmentations significatives du comportement d'évitement; une augmentation a aussi été observée après l'administration d'une dose intrapéritonéale de 4,0 mg/kg de dichlorhydrate de bétahistine, mais sans résultats significatifs sur le plan statistique. Une dose de 100 mg/kg de dichlorhydrate de bétahistine administrée à des poussins nouveau-nés n'a produit aucun effet sur le réflexe de redressement, tandis qu'une dose d'histamine de 50 mg/kg a provoqué un sommeil caractérisé par la perte du réflexe de redressement.

Pharmacocinétique

L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du dichlorhydrate de bétahistine ont été étudiés chez la rate.

Absorption

Après l'administration orale, le dichlorhydrate de bétahistine est complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal.

Distribution

La distribution de dichlorhydrate de bétahistine radiomarqué a été évaluée au bout de 0,5, de 1, de 3, de 6, de 24 et de 48 heures après l'administration orale ou intraveineuse d'une dose de 1 mg. Suivant l'administration intraveineuse, la radioactivité s'est distribuée rapidement dans l'organisme, sa sécrétion ayant été immédiate et intense dans l'estomac et les intestins. On a noté

une accumulation passagère de radioactivité dans le foie et la veine porte. Après l'administration orale, il y a eu distribution de la radioactivité dans tout l'organisme, avec une forte accumulation dans l'estomac et les intestins. Des concentrations de radioactivité plus élevées que celles relevées dans le sang ont été observées dans l'épithélium bronchique, l'œil et la glande préputiale. Après 24 heures, la glande préputiale et le système digestif étaient les seuls à présenter des traces d'accumulation de radioactivité. Au bout de 48 heures, il ne restait aucune trace de radioactivité.

Métabolisme

Le schéma des métabolites du rat n'a présenté qu'un seul métabolite principal, l'acide-2-pyridylacétique.

Excrétion

Après l'administration orale ou intraveineuse du composé radiomarqué de 0,5 mg, l'excrétion du marqueur radioactif a été de 80 à 90 %, dont environ 67 % par voie urinaire. Une proportion de 98,5 % de l'excrétion totale a été récupérée dans les urines recueillies sur une période de 24 heures.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

La DL₅₀ (dose létale; la DL₅₀ est la quantité de composé, administré en une seule dose, qui entraîne le décès de 50 % [la moitié] d'un groupe d'animaux de laboratoire) du dichlorhydrate de bétahistine chez le rat albino est de 3 040 mg/kg par voie orale. Par voie intraveineuse, la DL₅₀ chez le lapin est de 5,1 mg/kg. Des effets secondaires sur le système nerveux ont été observés chez le chien et le babouin après l'administration de doses égales ou supérieures à 120 mg/kg par voie intraveineuse. Les signes de toxicité comprennent : ataxie, salivation, inactivité, hyperpnée, tremblements et cyanose. L'examen pathologique a révélé une gastro-entérite grave.

Toxicité à long terme

Rat et chien

Lors d'une étude de six mois, des chiens ont reçu des doses allant jusqu'à 25 mg/kg/jour. Aucune anomalie significative n'a été observée en fonction des paramètres évalués. Chez des rats ayant reçu des doses pouvant atteindre 500 mg/kg/jour pendant 18 mois, aucune anomalie significative des paramètres mesurés n'a été relevée. L'administration pendant trois mois de doses orales de dichlorhydrate de bétahistine allant jusqu'à 250 mg/kg et plus à des chiens et à des rats respectivement n'a entraîné aucun effet secondaire.

Lors d'études expérimentales de plus de 6 mois menées chez des rats ayant reçu des doses de dichlorhydrate de bétahistine égales ou supérieures à 13 mg/kg, on a signalé des cas d'hyperémie dans certains tissus, dont le foie, la rate et les reins. Les données publiées étant limitées, les répercussions de ce résultat ne sont pas claires.

Chien et babouin

Des vomissements ont été observés chez des chiens et sporadiquement chez des babouins ayant reçu des doses de 300 mg/kg et de 120 mg/kg par voie orale et intraveineuse respectivement.

Mutagénicité et carcinogénicité

Dans le cadre des études menées sur le dichlorhydrate de bétahistine, aucun effet mutagène n'a été observé.

On n'a pas mené d'études particulières de carcinogénicité sur le dichlorhydrate de bétahistine. Cependant, dans le cadre de deux études de toxicité chronique de 18 mois menées chez le rat, on n'a observé aucun signe de tumeurs, de néoplasie ou d'hyperplasie lors de l'examen histopathologique. Ainsi, l'administration de dichlorhydrate de bétahistine jusqu'à une dose de 500 mg/kg n'a mis en évidence aucun signe de carcinogénicité lors de ces études restreintes de 18 mois.

Reproduction et tératologie

On dispose de peu de données sur les effets du dichlorhydrate de bétahistine sur la reproduction. Lors d'une étude portant sur une génération de rats, l'administration d'une dose orale d'environ 250 mg/kg/jour de dichlorhydrate de bétahistine n'a eu aucun effet néfaste sur la fertilité des mâles et des femelles, l'implantation des fœtus, la parturition et la viabilité des ratons durant la lactation. Aucune anomalie n'a été observée chez les rats sevrés. Chez les lapines gravides ayant reçu des doses orales de 10 ou 100 mg/kg de dichlorhydrate de bétahistine de l'accouplement (0 jour de gestation) au 28^e jour de la gestation, on a observé une légère hausse de la mortalité fœtale dans les deux groupes expérimentaux et une légère hausse de la fréquence des cas de sternèbres réduits ou non ossifiés et de côtes additionnelles, par rapport aux lapines n'ayant pas reçu de traitement. Ces deux effets n'étaient pas significatifs et se situaient dans les limites des données de référence. On n'a pas observé d'effets indésirables sur l'implantation, la vitalité ou le poids des fœtus.

RÉFÉRENCES

1. Bertrand R.A. Meniere's disease: Subjective and objective evaluation of medical treatment with betahistine HCl. *Acta Otolaryngol Suppl* 1970; 305:48-69.
2. Burkin A. Betahistine treatment of Meniere's syndrome. *Clin Med* 1967; 74:41-48.
3. Frew I.J.C., Menon G.N. Betahistine hydrochloride in Menière's disease. *Postgrad Med J* 1984; 52:501-503.
4. Martinez D.M. The effect of SERC (betahistine dihydrochloride) on the circulation of the inner ear in experimental animals. *Acta Otolaryngol* 1970; Suppl 305:29-47.
5. Oosterveld W.J. Betahistine dihydrochloride in the treatment of vertigo of peripheral vestibular origin. A double-blind placebo-controlled study. *J Laryngol Otol* 1984; 98:37-41.
6. Wilmot T.J. An objective study of the effect of betahistine dihydrochloride on hearing and vestibular function tests in patients with Meniere's disease. *J Laryngol Otol* 1971; 85:369-73.
7. Wilmot T.J., Menon G.N. Betahistine in Menière's disease. *J Laryngol Otol* 1976; 90:833-840.
8. Monographie de Serc[®] (dichlorhydrate de bétahistine), numéro de contrôle 203694 par BGP Pharma ULC. Date de révision : 1^{er} août 2017.
9. Étude de biodisponibilité comparant les comprimés TEVA-BETAHISTINE à 24 mg (Teva Canada Limitée) avec les comprimés Serc[®] à 24 mg (BGP Pharma ULC, précédemment Solvay Pharma inc., Canada) après une seule prise chez des sujets en bonne santé et à jeun (étude n^o : 2004-864).

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TEVA-BETAHISTINE comprimés de dichlorhydrate de bétahistine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-BETAHISTINE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-BETAHISTINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-BETAHISTINE est un médicament utilisé pour diminuer les épisodes de vertiges (étourdissements) récurrents associés à la maladie de Ménière.

Les effets de ce médicament :

TEVA-BETAHISTINE est un analogue de l'histamine. On croit qu'il agit en améliorant la circulation du sang dans l'oreille interne, ce qui réduit l'augmentation de la pression intra-auriculaire à l'origine des étourdissements (vertiges), des malaises (nausées et vomissements), du bourdonnement d'oreilles (acouphène) et de la baisse ou de la perte de l'ouïe dont souffrent les personnes atteintes de la maladie de Ménière.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas TEVA-BETAHISTINE si :

- Vous êtes allergique (hypersensible) au dichlorhydrate de bétahistine ou à tout ingrédient non médicinal du produit.
- Vous avez un ulcère gastroduodéal (à l'estomac) ou des antécédents de cette affection.
- Votre médecin vous a dit que vous étiez atteint d'une tumeur des glandes surrénales (phéochromocytome).

L'ingrédient médicinal est :

Le dichlorhydrate de bétahistine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Cellulose microcristalline, mannitol et stéarylfumarate de sodium.

Les formes pharmaceutiques sont :

Comprimés de 8 mg, 16 mg et 24 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TEVA-BETAHISTINE si vous :

- avez des problèmes de santé ou en avez eu dans le passé;

- prenez des médicaments, y compris des médicaments en vente libre tels que les produits naturels ou à base de plantes médicinales;
- souffrez d'asthme bronchique, car les personnes asthmatiques doivent utiliser TEVA-BETAHISTINE avec prudence;
- avez des problèmes de foie;
- êtes enceinte, prévoyez le devenir ou allaitez;
- avez moins de 18 ans.

Conduite d'un véhicule ou utilisation de machinerie : Il est peu probable que TEVA-BETAHISTINE nuise à votre capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie. Toutefois, rappelez-vous que la maladie pour laquelle vous êtes traité (vertiges récurrents liés au syndrome de Ménière) peut causer des étourdissements ou vous rendre malade et que cela peut nuire à votre capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie. Ne conduisez pas de véhicules et ne vous engagez pas dans une activité dangereuse si vous éprouvez ces symptômes.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, des interactions entre TEVA-BETAHISTINE et d'autres médicaments sont possibles. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec TEVA-BETAHISTINE :

- Les antihistaminiques : ils peuvent diminuer l'effet de TEVA-BETAHISTINE. De plus, TEVA-BETAHISTINE peut réduire les effets des antihistaminiques.
- Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) : ils sont prescrits dans le traitement de la dépression ou de la maladie de Parkinson. Ils peuvent augmenter la quantité de TEVA-BETAHISTINE présente dans la circulation sanguine, et votre médecin pourrait devoir ajuster votre dose.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il est très important que vous preniez TEVA-BETAHISTINE exactement comme vous l'a indiqué votre médecin. Si vous n'êtes pas certain de la fréquence à laquelle vous devez prendre votre médicament ou de la quantité de comprimés que vous devez prendre chaque jour, demandez conseil à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien. On recommande de prendre les doses de TEVA-BETAHISTINE environ à la même heure chaque jour. L'utilisation de TEVA-BETAHISTINE n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans.

TEVA-BETAHISTINE peut être pris avec ou sans nourriture. Si TEVA-BETAHISTINE vous donne des problèmes d'estomac, prenez-le avec les repas.

Dose habituelle chez l'adulte :

La posologie habituelle est de 24 à 48 mg par jour, en doses fractionnées.

TEVA-BETAHISTINE à 8 mg : 1 à 2 comprimés 3 fois par jour.

TEVA-BETAHISTINE à 16 mg : ½ à 1 comprimé 3 fois par jour.

TEVA-BETAHISTINE à 24 mg : 1 comprimé 2 fois par jour.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris trop de comprimés TEVA-BETAHISTINE, communiquez avec votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, sautez la dose omise. Prenez la prochaine dose à la même heure que d'habitude. Ne doublez pas votre dose pour compenser une dose oubliée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, TEVA-BETAHISTINE peut causer des effets secondaires chez certaines personnes, mais chez la plupart des gens, ces effets sont peu nombreux, voire inexistantes. En général, ceux qui se produisent sont légers et disparaissent rapidement.

Les effets secondaires incluent les suivants :

- Éruption cutanée et démangeaisons
- Maux d'estomac
- Nausées et vomissements
- Ballonnements et indigestion
- Maux de tête

Après la mise sur le marché du dichlorhydrate de bétahistine, on a signalé quelques cas de patients ayant présenté de la somnolence, des palpitations cardiaques, des sensations ébrieuses, des évanouissements ou des étourdissements dus à une chute de pression pendant le traitement par le dichlorhydrate de bétahistine. On ne sait pas exactement si ces effets sont liés à l'utilisation du dichlorhydrate de bétahistine ou à d'autres facteurs.

Si vous êtes gravement touché par l'un de ces effets secondaires, informez-en votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

| Symptôme / effet | Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien | Cessez de prendre le médicament et obtenez |
|------------------|---|--|
| | | |

| | | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | des soins médicaux d'urgence |
|------|--|--|-------------------|------------------------------|
| Rare | Réaction allergique grave : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer | | | ✓ |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-BETAHISTINE, veuillez communiquer avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés à la température ambiante (15 °C à 30 °C), à l'abri de la chaleur et de l'humidité. Gardez-les hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3
Courriel : druginfo@tevacanada.com
Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Dernière révision : 10 septembre 2018