

MONOGRAPHIE

Pr APO-BETAHISTINE

Comprimés de dichlorhydrate de bétahistine

8 mg, 16 mg et 24 mg

Agent antivertigineux

**Apotex inc.
150, Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9**

**Date de préparation :
04 Mai 2018**

N° de contrôle : 215428

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS..... | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS SECONDAIRES | 5 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 7 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 7 |
| SURDOSAGE..... | 8 |
| ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 9 |
| CONSERVATION ET STABILITÉ | 12 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 12 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 13 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 13 |
| ESSAIS CLINIQUES | 14 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 14 |
| TOXICOLOGIE..... | 17 |
| RÉFÉRENCES | 19 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 20 |

Pr APO-BETAHISTINE

Comprimés de dichlorhydrate de bétahistine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|--------------------------------------|---|
| orale | Comprimés à 8 mg, à 16 mg et à 24 mg | acide citrique anhydre, acide stéarique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdale et stéarate de magnésium. |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

- atténuer les accès de vertiges récurrents liés au syndrome 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 ce médicament à cette population de patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées [> 65 ans]**).

Enfants (< 18 ans) :

APO-BETAHISTINE n'est pas recommandé chez les enfants âgés 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

APO-BETAHISTINE est contre-indiqué chez les patients présentant :

- une hypersensibilité connue à la bétahistine ou à l'un des autres ingrédients des comprimés. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la rubrique **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- un ulcère gastroduodéal ou des antécédents d'ulcère gastroduodéal (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif**).

- un phéochromocytome.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil respiratoire

Bien qu'on ait observé peu de cas d'intolérance clinique aux comprimés de dichlorhydrate de bétahistine chez des patients souffrant d'asthme bronchique, la prudence s'impose quand on prescrit le médicament à ces patients.

Appareil digestif

Plusieurs patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal ont présenté une exacerbation de leurs symptômes ulcéreux quand ils ont pris du 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 reliés à la production d'acide gastrique, APO-BETAHISTINE est contre-indiqué en présence d'ulcère gastroduodéal ou d'antécédents d'ulcère gastroduodéal.

Populations particulières

Femmes enceintes

On n'a pas établi l'innocuité de dichlorhydrate de bétahistine durant la grossesse chez les humains. 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. APO-BETAHISTINE 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 âgés 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 d'effets 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 épreuves de laboratoire

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

EFFETS SECONDAIRES

Aperçu des effets secondaires du médicament

Les effets secondaires les plus fréquemment signalés avec le dichlorhydrate de bétahistine sont les nausées, la dyspepsie et les céphalées.

Effets secondaires du médicament durant les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets secondaires 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 études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets secondaires à un médicament qui sont tirés d'études 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*

| | Dichlorhydrate de bétahistine n = 770 (%) | Placebo n = 751 (%) |
|--|--|--|
| Troubles de l'appareil digestif | | |
| Dyspepsie | 1,0 | 0,5 |
| Nausées | 1,8 | 0,5 |
| Troubles du système nerveux | | |
| Céphalées | 5,3 | 4,4 |

* 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 sous bétahistine et à une fréquence au moins $\geq 0,5$ % plus élevée que dans le groupe sous placebo.

Effets secondaires signalés après la commercialisation

En plus des effets secondaires signalés pendant les études cliniques, il faut mentionner quelques effets secondaires 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 n'étant « pas connue ».

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

* Le lien causal entre le dichlorhydrate de bétahistine et l'apparition de ces effets 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 | Référence | Effet | Commentaires cliniques |
|---|-----------------|--|---|
| 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 : É = Étude de cas; ÉC = Étude 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

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions avec les épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

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 possible normalement 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 dichlorhydrate de bétahistine en présence d'atteinte hépatique. La prudence est de mise lors de l'administration d'APO-BETAHISTINE chez cette population.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie quotidienne habituelle chez l'adulte est de 24 à 48 mg administrés par voie orale en doses fractionnées.

Doses 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.

Doses 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 les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

On a fait état de quelques cas de surdosage (jusqu'à 640 mg), accompagnés de symptômes légers à modérés de nausées, sécheresse de la bouche, dyspepsie, douleur abdominale et somnolence. De plus graves complications (p. ex., convulsions, complications pulmonaires ou cardiaques) peuvent vraisemblablement se produire dans les cas de prise intentionnelle d'une dose excessive supérieure à 640 mg de dichlorhydrate de bétahistine, plus particulièrement quand celle-ci est associée à la prise excessive d'autres médicaments. En cas de surdosage, il faut suivre le protocole usuel de traitement/adopter les mesures de soutien habituelles.

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 contre placebo, ont produit des effets proportionnels à la dose sur le système vestibulaire, comme il a été mesuré par électroystagmographie. Les effets maximaux sur la phase de nystagmus lent ont été observés de 3 à 4 heures après l'administration du médicament. La durée du nystagmus était réduite en moyenne de 35 % (après 8 mg), de 48 % (16 mg) ou de 59 % (32 mg); toutes les réductions étaient statistiquement significatives ($p < 0,0005$).

Onze patients atteints du syndrome de Ménière ont été traités lors d'une étude ouverte de trois mois sur les effets pharmacologiques du dichlorhydrate de bétahistine sur l'audition et sur le nystagmus provoqué par rotation et enregistré par électroystagmographie. On a administré aux participants à l'étude un comprimé à 8 mg trois fois par jour (dose quotidienne totale de 24 mg). La différence de vitesse de la phase rapide de mouvement de l'œil avant et à la fin de la période de traitement de trois mois a été utilisée comme paramètre d'efficacité dans cette étude. L'audition a été évaluée avant et après le traitement en utilisant trois fréquences pures (250, 500 et 1 000 Hz).

La baisse d'audition était plus petite 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 de mouvement oculaire par seconde; cette augmentation a atteint le niveau 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 standardisé, 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 dans 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

APO-BETAHISTINE (dichlorhydrate de bétahistine) n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pédiatrie [< 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 ce médicament 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 pas de données sur le polymorphisme génétique.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les comprimés à la température ambiante constante de 15 °C à 30 °C. Les garder dans un contenant fermé hermétiquement pour les protéger de l'humidité.

Garder hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés APO-BETAHISTINE (dichlorhydrate de bétahistine) sont formulés pour l'administration orale et renferment du dichlorhydrate de bétahistine, en trois concentrations : 8 mg, 16 mg et 24 mg.

Les comprimés APO-BETAHISTINE de 8 mg sont ronds, plats, de couleur blanche à blanc cassé et à bords biseautés, portant sur un côté l'inscription gravée « BET » au-dessus du chiffre « 8 » et sur l'autre côté l'inscription « APO ». Les comprimés sont offerts en bouteilles de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 10 x 10 comprimés.

Les comprimés APO-BETAHISTINE de 16 mg sont ronds, biconvexes et de couleur blanche à blanc cassé, portant sur un côté les inscriptions gravées « BET » et « 16 » séparées d'une rainure, et sur l'autre côté l'inscription « APO ». Les comprimés sont offerts en bouteilles de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 10 x 10 comprimés.

Les comprimés APO-BETAHISTINE de 24 mg sont ronds, biconvexes et de couleur blanche à blanc cassé, portant sur un côté les inscriptions gravées « BET » et « 24 » séparées d'une rainure, et sur l'autre côté l'inscription « APO ». Les comprimés sont offerts en bouteilles de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 10 x 10 comprimés.

En plus du dichlorhydrate de bétahistine, chaque comprimé renferme les ingrédients non médicinaux suivants : acide citrique anhydre, dioxyde de silice colloïdale, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et acide stéarique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

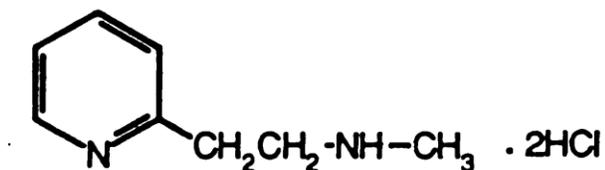
Dénomination commune : dichlorhydrate de bétahistine

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

Formule moléculaire : $C_8H_{12}N_2 \cdot 2HCl$

Poids moléculaire : 209,12 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le dichlorhydrate de bétahistine est une poudre de couleur blanche à jaune pâle et très hygroscopique. Le dichlorhydrate de bétahistine est très soluble dans l'eau, franchement soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans l'isopropanol. Ses valeurs de pKa sont de 3,5 et de 9,7. La substance fond entre 151 °C et 154 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives sur la biodisponibilité

Une étude comparative avec permutation de traitement, à double insu, à répartition aléatoire et à dose unique portant sur la biodisponibilité a été menée sur 26 volontaires sains de sexe masculin à jeun. On a mesuré et comparé le taux et l'étendue de l'absorption de l'acide 2-pyridylacétique après l'administration d'une dose unique par voie orale (2 comprimés à 24 mg) d'Apo-Betahistine (dichlorhydrate de béthahistine) en comprimés à 24 mg (Apotex inc.) et de Serc® (dichlorhydrate de béthahistine) en comprimés à 24 mg (Solvay Pharma Inc., Canada). Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

| Acide 2-pyridylacétique (2 x 24 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) | | | | |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Paramètre | Test* | Référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % (%) |
| ASC _T (ng•h/ml) | 6 797,93 6 889,17 (17) | 6 930,97 7 021,36 (16) | 98,1 | 95,7 – 100,5 |
| ASC _{inf} (ng•h/ml) | 7 005,89 7 110,05 (18) | 7 142,72 7 242,03 (17) | 98,1 | 95,6 – 100,6 |
| C _{max} (ng/ml) | 1 364,55 1 382,20 (16) | 1 379,10 1 402,76 (19) | 98,9 | 93,8 – 104,4 |
| T _{max} § (h) | 0,66 (23) | 0,74 (44) | | |
| t _{1/2} § (h) | 4,98 (16) | 5,02 (12) | | |
| * APO-BETAHISTINE (dichlorhydrate de béthahistine) en comprimés à 24 mg (Apotex inc.) † Serc® (dichlorhydrate de béthahistine) en comprimés à 24 mg (Solvay Pharma Inc.) a été acheté au Canada. § Exprimée sous forme de moyennes arithmétiques (CV en %) seulement. | | | | |

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Animale

Pharmacodynamie

In vitro

Lors d'études sur divers organes et tissus isolés, le dichlorhydrate de béthahistine a produit des réponses similaires à celles de l'histamine. Le dichlorhydrate de béthahistine a 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 du cobaye isolé.

In vivo

Lors d'évaluations de ses effets sur la circulation de l'oreille interne, on a constaté que le dichlorhydrate de bétahistine avait une action plus grande que l'histamine. Le dichlorhydrate de bétahistine a produit une augmentation de 60,9 % de l'irrigation sanguine dans l'artère du labyrinthe du chien à la suite de l'administration d'une dose de 100 µg. 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 des doses aussi basses que 0,1 mg/animal. Chez le cobaye, l'irrigation sanguine de la cochlée a augmenté durant 30 minutes à la suite de l'administration d'une dose de 0,2 mg/kg.

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 de la 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 sur les systèmes cardiovasculaire, pulmonaire, rénal, gastro-intestinal et nerveux central ont toutes indiqué que le dichlorhydrate de bétahistine produit des effets similaires, mais moins puissants, que ceux de 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 du récepteur H₁ de l'histamine,

mais pas d'antagonistes du récepteur 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 dans une proportion allant jusqu'à 200 %. Des augmentations prononcées de l'irrigation sanguine ont été observées dans la région coronarienne (225 %), 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 occasionné la mort par défaillance respiratoire.

Chez le rein du babouin sous perfusion, 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 1600 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 acide correspondant à l'équivalent de 8,8 à 17,6 % de la réponse maximale à l'histamine. Chez le chien présentant une fistule gastrique, une augmentation de la sécrétion acide a été obtenue avec une dose sous-cutanée de 20 mg/kg de dichlorhydrate de bétahistine. 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 de l'histamine. Le dichlorhydrate de bétahistine par injection intraventriculaire à raison d'une dose de 0,32 mg/animal et l'histamine à raison d'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 ceci n'a pas produit de résultats significatifs au point de vue statistique. Une dose de 100 mg/kg de dichlorhydrate de bétahistine s'est révélée dénuée d'effet sur le réflexe de redressement suivant son administration chez des poussins nouveau-nés, 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 du 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 le corps, avec une sécrétion 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 le corps, 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 organes qui présentaient des traces d'accumulation de radioactivité. Au bout de 48 heures, il ne restait aucune trace de radioactivité.

Métabolisme

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

Excrétion

Après l'administration orale ou intraveineuse de 0,5 mg du composé radiomarqué, l'excrétion totale 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) par voie orale du dichlorhydrate de bétahistine chez le rat albinos est de 3 040 mg/kg. 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 ont inclus : ataxie, salivation, inactivité, hyperpnée, tremblements et cyanose. L'examen pathologique a révélé une gastro-entérite sévère.

Toxicité à long terme

Chez le rat et le 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 pour les paramètres évalués. Chez des rats recevant des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour pendant 18 mois, aucune anomalie significative dans les

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.

Chez le chien et le 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 du nombre de 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* 1976; 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® (Comprimés de dichlorhydrate de bétahistine) Laboratoires BGP Pharma Inc., Canada. Date de révision : 01 août 2017, N° de contrôle 203694.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr APO-BETAHISTINE
comprimés de dichlorhydrate de
bétahistine**

Lisez ce dépliant attentivement avant de commencer à prendre APO-BETAHISTINE et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce dépliant est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur APO-BETAHISTINE. Consultez votre médecin, l'infirmière ou votre pharmacien au sujet de votre état de santé et de votre traitement et demandez si on dispose de nouveaux renseignements à propos d'APO-BETAHISTINE.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

APO-BETAHISTINE est utilisé pour réduire les épisodes récurrents de vertiges (étourdissements) associés au syndrome de Ménière.

Les effets de ce médicament :

APO-BETAHISTINE est un type de médicament appelé analogue de l'histamine. On croit qu'il agit sur la circulation sanguine de l'oreille interne, ce qui diminue l'accumulation de pression. C'est cette pression excessive dans l'oreille qui, croit-on, cause la sensation d'étourdissement (vertige), la sensation d'être malade (nausées et vomissements), le bourdonnement d'oreilles (acouphène) et la baisse ou la perte de l'audition dont souffrent les personnes atteintes du syndrome de Ménière.

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

Ne prenez pas APO-BETAHISTINE si :

- vous êtes allergique (hypersensible) au dichlorhydrate de bétahistine ou à tout autre ingrédient non médicinal de ce produit.
- vous souffrez d'un ulcère gastroduodéal (estomac) ou avez des antécédents d'ulcère gastroduodéal.
- votre médecin vous a dit que vous étiez atteint d'une tumeur des glandes surrénales (appelée phéochromocytome).

L'ingrédient médicinal est :

dichlorhydrate de bétahistine

Les ingrédients non médicinaux sont :

acide citrique anhydre, acide stéarique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Les formes posologiques sont :

comprimés de 8 mg, de 16 mg et de 24 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

- avez des problèmes de santé ou en avez eu dans le passé.
- prenez des médicaments, y compris des médicaments disponibles sans ordonnance médicale, par exemple, des remèdes naturels ou à base de plantes médicinales.
- souffrez d'asthme bronchique, car les personnes asthmatiques doivent utiliser APO-BETAHISTINE avec prudence.
- avez des problèmes de foie.
- êtes enceinte, prévoyez le devenir ou allaitez.
- êtes âgé de moins de 18 ans.

Conduite d'un véhicule ou utilisation de machinerie : Il est peu probable qu'APO-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 vous causer des étourdissements ou vous rendre malade et que cela peut nuire à votre capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machinerie. Ne conduisez pas de véhicules et ne vous engagez pas dans une activité dangereuse si vous éprouvez ces symptômes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme pour la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent se produire. Informez votre médecin, l'infirmière et 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 les médecines douces.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec APO-BETAHISTINE :

- Les antihistaminiques - Ils peuvent diminuer l'effet d'APO-BETAHISTINE. De plus, APO-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 dichlorhydrate de bétahistine présente dans la circulation sanguine et votre médecin pourrait devoir ajuster votre dose d'APO-BETAHISTINE.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il est très important que vous preniez APO-BETAHISTINE en suivant à la lettre les instructions de votre médecin. Si vous n'êtes pas certain quand vous devriez le prendre ou combien de comprimés vous devriez en prendre chaque jour, consultez votre médecin, l'infirmière ou votre pharmacien. Il est préférable de prendre votre dose à la même heure chaque jour.

L'administration d'APO-BETAHISTINE n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

APO-BETAHISTINE peut être pris avec ou sans aliments. Si APO-BETAHISTINE vous cause des problèmes d'estomac, prenez-le pendant les repas.

Dose habituelle pour un adulte :

La posologie quotidienne habituelle chez l'adulte est de 24 à 48 mg administrés en doses fractionnées.

Comprimés APO-BETAHISTINE à 8 mg - 1 à 2 comprimés trois fois par jour.

ou

Comprimés APO-BETAHISTINE à 16 mg - ½ à 1 comprimé trois fois par jour.

ou

Comprimés APO-BETAHISTINE à 24 mg - 1 comprimé deux fois par jour.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris une quantité excessive de APO-BETAHISTINE, contactez votre médecin, l'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.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, APO-BETAHISTINE peut entraîner des effets secondaires chez certaines personnes. La plupart des gens n'éprouvent toutefois que peu ou pas d'effets secondaires avec APO-BETAHISTINE. Les effets secondaires qui se produisent tendent à être généralement bénins et ne durent pas longtemps.

Les effets secondaires comprennent :

- éruptions cutanées et démangeaisons
- douleurs à l'estomac
- nausées, vomissements
- ballonnement, 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 ou une sensation de tête légère, 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 associés à l'utilisation de dichlorhydrate de bétahistine ou à d'autres facteurs étrangers.

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme/effet | | Parlez à votre médecin, à l'infirmière ou à votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin |
|----------------|--|--|-------------------|---|
| | | Dans les cas graves | Dans tous les cas | |
| 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 des effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus lors de votre traitement par APO-BETAHISTINE, contactez votre médecin, l'infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés à la température ambiante de 15 °C à 30 °C. Gardez-les dans un contenant fermé hermétiquement pour les protéger de l'humidité.

Gardez hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associées avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 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**Pour en savoir davantage au sujet de APO-BETAHISTINE:**

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ainsi que le site Web du fabricant : <http://www.apotex.com/ca/fr/products>. Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1-800-667-4708.

La présente notice a été préparée par Apotex inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9

Dernière révision : 04 Mai 2018