

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Betahistine Accord 24 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää betahistiinidihydrokloridia 24 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 150 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, halkaisija noin 10 mm, kaksoiskupera päällystämätön tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu 'GRI' ja jonka toisella puolella on jakourre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Ménièren auti, määriteltyinä kolmella keskeisellä oireella:

- huimaus (johon liittyy pahoinvointi/oksentelu)
- kuulon heikkeneminen (huonokuuloisuus)
- korvien soiminen

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus:

Aikuiset:

Aloitusannos suun kautta on 24-48 mg vuorokaudessa, jaettuna kolmeen osa-annokseen, mieluiten ruoan kanssa otettuna. Tähän tarkoitukseen on saatavana 8 mg ja 16 mg vahvuudet. Päivittäinen ylläpitoannos vaihtelee 24 mg-48 mg välillä. Jos tarvitaan suuri päivittäinen ylläpitoannos, 24 mg:n vahvuus voidaan ottaa 2 kertaa vuorokaudessa (1 tabletti aamulla ja illalla). Päivittäinen annos ei saa ylittää 48 mg.

Annos sovitaan potilaan hoitovasteen mukaan.

*Munuaisten vajaatoiminta*

Spesifisiä kliinisiä tutkimuksia tästä potilasryhmästä ei ole. Markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen mukaan annoksen muuttaminen ei näytä olevan tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Valmistetta tulee antaa varoen tälle potilasryhmälle.

### *Maksan vajaatoiminta*

Spesifisiä kliinisiä tutkimuksia tästä potilasryhmästä ei ole. Markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen mukaan annoksen muuttaminen ei näytä olevan tarpeen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Valmistetta tulee antaa varoen tälle potilasryhmälle.

### *Vanhukset*

Vaikka kliinistä tutkimustietoa tästä potilasryhmästä on rajoitetusti, laaja markkinoille tulon jälkeinen kokemus viittaa siihen, ettei annoksen muuttaminen ole tarpeen.

### *Pediatriset potilaat*

Betahistiinidihydrokloriditabletteja ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, sillä valmisteen turvallisuudesta ja tehosta tässä ikäryhmässä ei ole riittävästi näyttöä.

### Antotapa

Tabletit suositellaan otettavaksi aterioiden yhteydessä veden kera.

### **Hoidon kesto**

Paranemista todetaan joskus vasta parin viikon hoidon jälkeen ja paras tulos saavutetaan vasta kuukausien kuluttua. On olemassa viitteitä siitä, että hoidon aloittaminen heti sairauden alussa estää sairauden kehittymistä ja/tai kuulon menetystä sairauden myöhemmässä vaiheessa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.  
Feokromosytooma.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Potilaita, joilla on keuhkoastma, on seurattava tarkasti hoidon aikana.

Potilaita, joilla on maha- tai pohjukaissuolihaava, tai joilla on ollut peptinen haavauma, on seurattava huolellisesti hoidon aikana, koska betahistiinihoitoa saavilla potilailla esiintyy toisinaan dyspepsiaoireita.

Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä betahistiiniä potilaille, joilla on urtikaria, ihottumia tai allerginen riniitti, koska on mahdollista, että nämä oireet pahenevat. Tällaisia potilaita on seurattava huolellisesti betahistiiniyliherkkyysreaktioiden varhaisten merkkien varalta.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea hypotensio.

### **Betahistine Accord 24 mg tabletit sisältävät laktoosia**

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia *in vivo* ei ole tehty. *In vitro* -tutkimuksista saadun tiedon perusteella valmiste ei estä CYP450-entsyymien toimintaa *in vivo*.

*In vitro* tiedot osoittavat monoamino-oksidaasia (MAO) estävien lääkkeiden, mukaan lukien MAO alatyypin B (esim. selegiliini), estävän betahistiinin metaboliaa. Varovaisuutta suositellaan käytettäessä betahistiiniä ja MAO-estäjiä (mukaan lukien selektiiviset MAO-B-estäjät) samanaikaisesti.

Koska betahistiini on histamiinin analogi, betahistiinin ja antihistamiinien yhteisvaikutukset saattavat teoriassa vaikuttaa näiden lääkkeiden tehoon.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja betahistiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia kliinisesti merkityksellisellä terapeuttisella altistuksella. Varmuuden vuoksi betahistiinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö betahistiini ihmisen rintamaitoon.

Betahistiini erittyy rotan maitoon. Eläinkokeissa havaittiin vaikutuksia synnytyksen jälkeen vain hyvin suurilla annoksilla. Valmistesta äidille koitua hyöty ja imetyksen edut sekä lapselle mahdollisesti koituvat riskit tulee punnita keskenään.

##### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei osoitettu hedelmällisyyteen liittyviä vaikutuksia rotilla.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Betahistiini on tarkoitettu Ménièreen taudin hoitoon, jossa taudinmääritys perustuu kolmeen keskeiseen oireeseen; kiertohuimaukseen, kuulon heikkenemiseen ja korvien soimiseen. Sairaudella voi olla haitallinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ajokykyä ja koneiden käyttökykyä selvittäneissä kliinisissä tutkimuksissa betahistiinillä ei havaittu merkittävää haitallista vaikutusta kumpaankaan.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisissä tutkimuksissa todettujen haittavaikutusten lisäksi on valmisteen markkinoille tulon jälkeen sekä kirjallisuudessa kuvattu muitakin haittavaikutuksia. Näiden esiintymistiheyttä ei voida arvioida olemassa olevan tiedon perusteella, minkä vuoksi niiden yleisyys on luokiteltu ”tuntematon” (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Betahistiinilla hoidetuilla potilailla on plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa todettu alla mainittuja haittavaikutuksia [yleisyysluokat: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Immuunijärjestelmä:

*Tuntematon:* Yliherkkyysoireita, (esim. anafylaksia)

##### Hermosto:

*Yleinen:* Päänsärky

##### Sydän:

*Harvinainen:* Palpitaatiot, kireyden tunne rinnassa

##### Ruoansulatuselimistö:

*Yleinen:* Pahoinvointi, ruoansulatusvaivat

*Tuntematon:* Lieviä vatsavaivoja, (esim. oksentelu, vatsakipu, vatsan paisuminen ja turvotus). Näitä voidaan normaalisti hoitaa ottamalla annos aterioiden välillä tai pienentämällä annosta.

##### Iho ja ihonalainen kudokset

*Tuntematon:* Ihon ja ihonalaisen kudoksen yliherkkyysoireita on raportoitu, erityisesti angioneuroottista edeemaa, urtikariaa, ihottumaa ja kutinaa.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Muutamia yliannostustapauksia on raportoitu. Jotkut potilaat saivat lieviä tai kohtalaisia oireita enintään 640 mg:n annoksilla (esim. pahoinvointi, uneliaisuus, vatsakipu). Vakavampia komplikaatioita (esim. kouristuksia, keuhko- tai sydänkomplikaatioita) on todettu tahallisissa yliannostustapauksissa erityisesti silloin, kun betahistiiniä on otettu yhdessä muiden lääkkeiden kanssa. Yliannostustapauksessa suositellaan tavanomaisia tukitoimia.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, huimauslääkkeet. ATC-koodi: N07CA01

#### Vaikutusmekanismi

Betahistiinin vaikutusmekanismi tunnetaan vain osittain. On useita uskottavia hypoteeseja, joita eläinkokeet ja kliiniset tiedot tukevat.

- Betahistiini vaikuttaa histaminergiseen järjestelmään:

Betahistiini toimii sekä osittaisena histamiini H1-reseptorin agonistina että histamiini H3-reseptorin antagonistina myös hermokudoksessa. Vaikutus H2-reseptorin toimintaan on merkityksetön. Betahistiini lisää histamiinin vaihduntaa ja vapautumista estämällä presynaptisten H3-reseptorien toimintaa ja indusoimalla H3-reseptorien vaimennussäätelyä (downregulation).

- Betahistiini saattaa lisätä veren virtausta simpukan alueelle sekä koko aivojen alueelle:

Farmakologiset tutkimukset eläimillä ovat osoittaneet, että betahistiini lisää sisäkorvan labyrinttivaltimoiden verenkiertoa. Vaikutus selittyy siten, että betahistiini relaksoi sisäkorvan prekapillaarisia sfinktereitä lisäten mikrosirkulaatiota. Betahistiinin on osoitettu myös lisäävän aivojen verenkiertoa ihmisillä.

- Betahistiini helpottaa tasapainojärjestelmän kompensoitua:

Betahistiini nopeuttaa eläimillä tasapainoistuin palautumista toispuoleisen neurektomian jälkeen edistämällä ja jouduttamalla tasapainojärjestelmän sentraalista kompensoitua. Tämä vaikutus välittyy H3-reseptorien estolla. Sille on ominaista histamiinin lisääntynyt vapautuminen ja aineenvaihdunnan kiihtyminen. Myös ihmisillä toipumisaika vestibulaarisen neurektomian jälkeen lyheni betahistiinihoidon jälkeen.

- Betahistiini muuttaa hermosoluaktiiviteettia vestibulaariturmakkeissa:

Betahistiinilla todettiin myös olevan annoksesta riippuvainen estävä vaikutus neuronien aktivoitumiseen lateraalissa ja mediaalisissa vestibulaariturmakkeissa.

### Farmakodynamiikka

Nämä farmakodynaamiset ominaisuudet, jotka osoitettiin eläimillä, voivat edistää betahistiinin terapeuttista hyötyä tasapainojärjestelmässä.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Betahistiinin teho osoitettiin tutkimuksissa, joissa potilailla oli tasapainoelinperäistä huimausta ja Ménièren tauti. Sen osoitettiin helpottavan huimaukskohtausten voimakkuutta ja esiintymistiheyttä.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen:

Suun kautta otettu betahistiini absorboituu nopeasti ja lähes täydellisesti kaikkialta maha-suolikanavasta. Imeytymisen jälkeen lääke metaboloituu nopeasti ja lähes täydellisesti 2-pyridylylietikkahapoksi. Betahistiinin pitoisuudet plasmassa ovat erittäin alhaiset. Tästä syystä farmakokineettiset analyysit perustuvat plasman ja virtsan 2-pyridylylietikkahapon määrityksiin. Ruoan nauttimisen jälkeen  $C_{max}$  on alempi kuin paasto-olosuhteissa. Sen sijaan betahistiinin kokonaisimeytymisessä ei ole eroja näiden tilojen välillä, mikä viittaa siihen, että ruoan nauttiminen ainoastaan hidastaa betahistiinin imeytymistä.

### Jakautuminen:

Betahistiini on sitoutunut veren plasmaproteiineihin alle 5 %.

### Biotransformaatio:

Imeytymisen jälkeen betahistiini metaboloituu nopeasti ja lähes täydellisesti 2-pyridylylietikkahapoksi (jolla ei ole farmakologista tehoa). 2-pyridylylietikkahapon huippupitoisuus plasmassa (ja virtsassa) saavutetaan tunnin kuluttua oraalisesta annosta ja sen puoliintumisaika on n. 3,5 tuntia

### Eliminaatio:

2-pyridylylietikkahappo erittyy virtsaan. Käytettäessä 8-48 mg:n annosta n. 85 % alkuperäisestä annoksesta on todettavissa virtsasta. Itse betahistiinin erittymisellä munuaisten kautta tai ulosteisiin on vähän merkitystä.

### Lineaarisuus:

Palautumisnopeus on vakio oraalisilla annoksilla välillä 8-48 mg osoittaen betahistiinin farmakokineetiikan olevan lineaarista. Tämä viittaa siihen, ettei aineenvaihduntareitti saturoidu.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Krooninen toksisuus

Hermostoon kohdistuvia hättävaihtuksia havaittiin koirilla ja paviaaneilla suonensisäisten 120 mg/kg ja sitä suurempien annosten jälkeen.

Kroonista oraalista toksisuutta tutkittiin rotilla 18 kuukauden ajan annoksella 500 mg/kg ja koirilla 6 kuukauden ajan annoksella 25 mg/kg. Betahistiinin osoitettiin olevan hyvin siedetty eikä toksisia vaikutuksia voitu varmasti osoittaa.

### Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Betahistiini ei ole mutageeninen.

Rotilla tehdyssä 18 kuukauden pituisessa kroonista toksisuutta arvioineessa tutkimuksessa ei saatu näyttöä betahistiinin karsinogeenisuudesta enintään 500 mg/kg:n annostuksella.

### Lisääntymistoksisuus

Lisääntymistoksisuutta koskeneissa tutkimuksissa havaittiin vaikutuksia ainoastaan altistuksilla, joiden katsottiin olevan riittävästi suurempia kuin suurin altistus ihmisillä, mikä osoitti näiden vaikutusten vähäisen merkityksen kliinisen käytön kannalta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Povidoni K25  
Vedetön sitruunahappo (E330)  
Maissitärkkelys  
Mikrokiteinen selluloosa  
Krospovidoni (tyyppi B)  
Hydrattu kasviöljy

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Tabletit ovat saatavissa PVC-PVdC/alumiiniläpipainopakkauksissa. Pakkauskoot 20, 30, 50, 60, 84, 90 ja 100 tablettia kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

35144

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.08.2019

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Betahistine Accord 24 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 24 mg betahistindihydroklorid.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje tablett innehåller 150 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vit till benvit, rund, bikonvex, odrajerad tablett med en diameter på cirka 10 mm med "GRI" präglad på ena sidan och en brytskåra på andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ménières sjukdom som definieras av följande tre huvudsymtom:

- yrsel (med illamående/kräkningar)
- hörselbortfall (problem att höra)
- tinnitus

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

#### Vuxna:

Initial oral behandling är 24-48 mg dagligen fördelat över tre lika doser, som helst bör tas med måltider. För detta syfte finns formuleringar med 8 mg och 16 mg. Underhållsdoser ligger generellt i intervallet 24-48 mg dagligen. Om en hög underhållsdos krävs kan styrkan 24 mg användas 2 gånger per dag (1 tablett på morgonen och på kvällen). Den dagliga dosen ska inte överskrida 48 mg.

Dosen ska anpassas individuellt efter svar.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Det finns inga specifika kliniska studier tillgängliga hos den här patientgruppen, men enligt erfarenhet efter godkännande för försäljning tycks ingen dosjustering vara nödvändig. Försiktighet rekommenderas hos den här patientgruppen.



### *Nedsatt leverfunktion*

Det finns inga specifika kliniska studier tillgängliga hos den här patientgruppen, men enligt erfarenhet efter godkännande för försäljning tycks ingen dosjustering vara nödvändig. Försiktighet rekommenderas hos den här patientgruppen.

### *Äldre*

Även om det finns begränsade data från kliniska studier hos den här patientgruppen tyder omfattande erfarenhet efter godkännande för försäljning inte på att någon dosjustering är nödvändig hos den här patientpopulationen.

### *Pediatrik population:*

Betahistine Accord rekommenderas inte till barn under 18 år på grund av otillräckliga data om säkerhet och effekt.

### Administreringssätt

Helst under måltid, med lite vatten.

### **Behandlingslängd**

Förbättring kan ibland observeras först efter några veckors behandling. De bästa resultaten nås ibland först efter några månader. Det finns indikationer på att behandling från sjukdomsdebut förhindrar progression av sjukdomen och/eller hörselbortfall i senare stadier av sjukdomen.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den(de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Feokromocytom.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Patienter med bronkialastma måste kontrolleras noggrant under behandlingen.

Patienter med mag- eller duodenalsår eller en anamnes på peptiskt sår måste kontrolleras noggrant under behandlingen på grund av den tillfälliga dyspepsi som ibland ses hos patienter som får behandling med betahistin.

Försiktighet rekommenderas vid förskrivning av betahistin till patienter med urtikaria, utslag eller allergisk rinit, eftersom det finns en risk för försämring av dessa symtom. Sådana patienter ska kontrolleras noggrant för tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner mot betahistin.

Försiktighet rekommenderas hos patienter med svår hypotoni.

**Betahistine Accord 24 mg tabletter** innehåller laktos.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier *in vivo* har utförts. Baserat på *in vitro*-data förväntas ingen hämning *in vivo* av cytokrom P450-enzym.

*In vitro*-data indikerar en hämning av betahistins metabolism av monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) inklusive MAO typ B (t.ex. selegilin). Försiktighet rekommenderas vid samtidigt användning av betahistin och MAO-hämmare (inklusive MAO-B-selektiva medel).

Eftersom betahistin är en histaminanalog kan interaktion mellan betahistin och antihistaminer i teorin påverka effekten av ett av dessa läkemedel.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av betahistin hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter vid kliniskt relevant terapeutisk exponering. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av betahistin under graviditet.

##### Amning

Det är okänt om betahistin utsöndras i bröstmjolk. Betahistin utsöndras i mjölk hos råttor. Effekter som setts post partum i djurstudier var begränsade till mycket höga doser. Betydelsen av läkemedlet för modern ska vägas mot fördelarna av amning och de eventuella riskerna för barnet.

##### Fertilitet

Djurstudier har inte visat någon effekt på fertilitet hos råttor.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Betahistin är avsett för Ménières sjukdom som definieras av huvudsymtomen yrsel, hörselbortfall och tinnitus. Sjukdomen kan ha en negativ effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. I kliniska studier speciellt utformade för att undersöka förmågan att framföra fordon och använda maskiner hade betahistin ingen eller försumbar effekt.

#### **4.8 Biverkningar**

I tillägg till de händelser som rapporterats under kliniska studier har följande biverkningar rapporterats spontant efter godkännande för försäljning och i vetenskaplig litteratur. En frekvens som inte kan uppskattas från tillgängliga data klassificeras som ”ingen känd frekvens”.

Följande biverkningar har uppkommit med nedan angivna frekvens hos patienter behandlade med betahistin i placebokontrollerade kliniska studier [mycket vanliga (> 1/10); vanliga (> 1/100, < 1/10); mindre vanliga (> 1/1 000, < 1/100); sällsynta (> 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000)].

##### Immunsystemet:

*Ingen känd frekvens:* Överkänslighetsreaktioner, t.ex. anafylaxi

##### Centrala och perifera nervsystemet:

*Vanliga:* Huvudvärk

##### Hjärtat:

*Sällsynta:* Palpitationer, åstämning i bröstet

##### Magtarmkanalen:

*Vanliga:* Illamående och dyspepsi

*Ingen känd frekvens:* Lätta magbesvär (t.ex. kräkningar, gastrointestinal smärta, uttänjd buk och uppblåsthet). Dessa kan normalt hanteras genom att ta dosen under måltider eller genom att sänka dosen.

##### Hud och subkutan vävnad:

*Ingen känd frekvens:* Kutana och subkutana överkänslighetsreaktioner har rapporterats, framför allt angioneurotiskt ödem, urtikaria, utslag och klåda.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Ett fåtal fall av överdosering har rapporterats. Vissa patienter upplevde lätta till måttliga symtom med doser upp till 640 mg (t.ex. illamående, somnolens, buksmärta). Mer allvarliga komplikationer (t.ex. kramper, lung- eller hjärtkomplikationer) observerades vid fall av avsiktlig överdosering av betahistin, särskilt i kombination med andra överdoserade läkemedel. Behandling av överdosering ska omfatta vanliga stödjande åtgärder.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel med verkan på nervsystemet, medel mot yrsel, ATC-kod: N07CA01

#### Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för betahistin är inte helt klarlagd. Det finns flera möjliga hypoteser som stöds av djurstudier och humandata.

- Betahistin påverkar det histaminerga systemet:  
Betahistin verkar både som en partiell histamin H1-receptoragonist och histamin H3-receptorantagonist även i neuronal vävnad och har försumbar H2-receptoraktivitet. Betahistin ökar omsättning och frisättning av histamin genom att blockera presynaptiska H3-receptorer samt inducerar nedreglering av H3-receptor.
- Betahistin kan öka blodflödet till kokleaområdet samt till hela hjärnan:  
Farmakologiska djurförsök har visat att blodcirkulationen i stria vascularis i innerörat förbättras, sannolikt genom avslappning av de prekapillära sfinktrarna i mikrocirkulationen i örat. Betahistin har också visat sig öka cerebralt blodflöde hos människa.
- Betahistin underlättar vestibulär kompensation:  
Betahistin påskyndar den vestibulära återhämtningen efter unilateral neurektomi genom att främja och underlätta central vestibulär kompensation. Denna effekt, som kännetecknas av en uppreglering av omsättning och frisättning av histamin, medieras via H3-receptorantagonismen. Hos människa minskade även återhämtningstiden efter vestibulär neurektomi vid behandling med betahistin.
- Betahistin förändrar neuronaktivitet i den vestibulära kärnor:  
Betahistin sågs även ha en dosberoende hämmande effekt på alstrandet av aktionspotentialer i neuroner i laterala och mediala vestibulära kärnor.

### Farmakodynamisk effekt

De farmakodynamiska egenskaper som påvisats hos djur kan bidra till den terapeutiska nyttan av betahistin i det vestibulära systemet.

### Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av betahistin sågs i studier på patienter med vestibulär vertigo och med Ménières sjukdom och påvisades genom förbättringar av yrselanfallens svårighetsgrad och frekvens.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Oralt administrerat betahistin absorberas snabbt och nästan fullständigt från alla delar av mag-tarmkanalen. Efter absorption metaboliseras läkemedlet snabbt och nästan fullständigt till 2-pyridylättiksyra. Plasmanivåerna av betahistin är mycket låga. Farmakokinetiska analyser är baserade på mätningar av 2-PAA i plasma och urin. Under intag av föda är  $C_{max}$  lägre jämfört med under fasta. Total absorption av betahistin är dock likvärdig under båda dessa förhållanden, vilket indikerar att födointag endast innebär att absorptionen av betahistamin är långsammare.

### Distribution

Procentandelen betahistin som är bundet till blodplasmaproteiner är mindre än 5 %.

### Metabolism

Efter absorption metaboliseras betahistin snabbt och nästan fullständigt till 2-PAA (som inte har någon farmakologisk aktivitet). Efter oral administrering av betahistin når koncentrationen av plasma (och urin) av 2-PAA maximal nivå 1 timme efter intag och sjunker med en halveringstid på cirka 3,5 timmar.

### Eliminering:

2-PAA utsöndras snabbt i urinen. I doseringsintervallet 8 till 48 mg återfinns cirka 85 % av den ursprungliga dosen i urinen. Renal eller fekal utsöndring av betahistin har liten betydelse.

### Linjäritet/icke-linjäritet:

Återvinningsfrekvenser är konstanta över hela det orala doseringsintervallet på 8-48 mg vilket indikerar att farmakokinetiken för betahistin är linjär och tyder på att den involverade metabola vägen inte är mättad.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Kronisk toxicitet

Biverkningar i nervsystemet sågs hos hund och babian efter intravenösa doser vid och över 120 mg/kg. Kronisk oral toxicitetstestning under 18 månader hos råttor med en dos på 500 mg/kg och 6 månader hos hund med en dos på 25 mg/kg visade att betahistin tolererades väl utan några definitiva toxiciteter.

### Mutagen och karcinogen potential

Betahistin har ingen mutagen potential.

Under en 18 månader lång kronisk toxicitetsstudie på råttor visade betahistin med doser upp till 500 mg/kg inga tecken på karcinogen potential.

### Reproduktionstoxicitet

Effekter i reproduktionstoxicitetsstudier observerades bara vid exponeringar som ansågs överstiga de för maximal human exponering, vilket indikerar liten relevans vid klinisk användning.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

## **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Povidon K25  
Vattenfri citronsyra (E330)  
Majsstärkelse  
Mikrokristallin cellulosa  
Krosprovidon (typ B)  
Hydrerad vegetabilisk olja

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tabletterna finns i PVC/PE/PVDC/aluminiumblister. Förpackningsstorlekar med 20, 30, 50, 60, 84, 90 och 100 tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

35144

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.08.2019