

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Betahistine 2HCl Accord 24 mg, tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 24 mg betahistinedihydrochloride

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 150 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet

Witte tot vaalwitte, ronde, biconvexe tabletten zonder filmomhulling met een diameter van ongeveer 10 mm met de opdruk 'GRI op de ene kant en een breukstreep op de andere kant.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Syndroom van Ménière gedefinieerd door de volgende drie kernsymptomen:

- vertigo (met nausea/braken)
- gehoorverlies (hardhorendheid)
- tinnitus

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

##### Volwassenen:

De orale aanvangsbehandeling is 24-48 mg per dag, verdeeld over drie gelijke doses, bij voorkeur in te nemen bij de maaltijd. Daartoe zijn er 8 mg en 16 mg formulaties beschikbaar. De onderhoudsdoseringen bedragen meestal 24-48 mg per dag. Als een hoge dagelijkse onderhoudsdosering vereist is, kan de tabletsterkte van 24 mg tweemaal daags worden gebruikt (1 tablet 's ochtends en 1 's avonds). De dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 48 mg.

De dosering dient individueel te worden aangepast op geleide van de response.

##### *Nierinsufficiëntie*

Er zijn geen specifieke gegevens uit klinische studies beschikbaar voor deze patiëntengroep, maar op basis van postmarketingervaring lijkt een aanpassing van de dosering niet nodig. Bij deze groep patiënten wordt voorzichtigheid aangeraden.

### *Leverinsufficiëntie*

Er zijn geen specifieke gegevens uit klinische studies beschikbaar voor deze patiëntengroep, maar op basis van postmarketingervaring lijkt een aanpassing van de dosering niet nodig. Bij deze groep patiënten wordt voorzichtigheid aangeraden.

*Ouderen* Hoewel er in deze patiëntengroep beperkte gegevens zijn uit klinische studies suggereert omvangrijke postmarketingervaring dat er bij ouderen geen aanpassing in de dosering vereist is.

### *Pediatrische patiënten:*

Het gebruik van betahistinedihydrochloride door kinderen jonger dan 18 jaar wordt niet aangeraden vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

### Wijze van toediening

Bij voorkeur tijdens de maaltijden met wat water.

### **Duur van de behandeling**

Verbetering kan soms pas worden waargenomen na een paar weken behandeling. De beste resultaten worden soms bereikt na een aantal maanden. Er zijn aanwijzingen dat behandeling vanaf het begin van de aandoening de progressie van de ziekte en/of gehoorverlies in een latere fase van de ziekte voorkomt.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Feochromocytoom.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Patiënten met astma bronchiale moeten zorgvuldig worden gemonitord tijdens de behandeling.

Patiënten met ulcus pepticum, ulcus duodeni of een anamnese van maagzweren moeten zorgvuldig worden gemonitord tijdens de behandeling, omdat bij gebruik van betahistine soms dyspepsie kan optreden.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van betahistine aan patiënten met urticaria, huiduitslag of allergische rhinitis, omdat bij deze patiënten de klachten kunnen verergeren. Deze patiënten moeten zorgvuldig worden gemonitord op vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties op betahistine.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige hypotensie.

Betahistine 2HCl Accord 24 mg tabletten bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken..

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen *in vivo* interactiestudies uitgevoerd. Gebaseerd op *in vitro* gegevens wordt er geen *in vivo* remming op cytochroom-P450-enzymen verwacht.

*In vitro* gegevens geven een remming van betahistinemetabolisme aan door geneesmiddelen die monoamino-oxidase (MAO) remmen, waaronder MAO subtype B (bijvoorbeeld selegiline). Voorzichtigheid is geboden wanneer betahistine en MAO-remmers (inclusief MAO-B selectieve) gelijktijdig worden gebruikt.

Aangezien betahistine een histamine-analoog is, bestaat theoretisch de mogelijkheid van een betahistine interactie met antihistaminica op de werkzaamheid van een van deze geneesmiddelen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van betahistine bij zwangere vrouwen.

De resultaten uit dierstudies duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit bij klinisch relevante therapeutische blootstelling. Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur om het gebruik van betahistine tijdens de zwangerschap te vermijden.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of betahistine wordt uitgescheiden in humane moedermelk.

Betahistine wordt bij ratten uitgescheiden in de melk. De effecten die post-partum zijn gezien in dierstudies waren beperkt tot zeer hoge doses. Het belang van het innemen van het geneesmiddel door de moeder moet afgewogen worden tegen de voordelen van borstvoeding en het potentiële risico voor het kind.

##### Vruchtbaarheid

Uit dierstudies blijkt bij ratten geen invloed op de vruchtbaarheid.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Betahistine is geïndiceerd voor het syndroom van Menière gedefinieerd door het volgende drietal kernsymptomen: vertigo, gehoorverlies, tinnitus. De aandoening kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen negatief beïnvloeden. In klinische studies die speciaal opgezet waren om de invloed te onderzoeken van betahistine op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen, zijn geen of verwaarloosbare negatieve effecten waargenomen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Aanvullend op deze bijwerkingen die gerapporteerd werden tijdens klinische studies, zijn de volgende bijwerkingen spontaan gerapporteerd tijdens postmarketinggebruik en in wetenschappelijke literatuur. Een frequentie kan niet worden geschat vanuit de beschikbare gegevens en daarom worden deze bijwerkingen geclassificeerd als “niet bekend”.

De volgende bijwerkingen zijn gevonden in met betahistine behandelde patiënten in placebogecontroleerde klinische studies met hieronder vermelde frequenties: [Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ )].

##### Immuunsysteemaandoeningen:

*Niet bekend:* Overgevoeligheidsreacties, bijv. anafylaxie

##### Zenuwstelselaandoeningen:

*Vaak:* Hoofdpijn

##### Hartaandoeningen:

*Zelden:* Palpaties, beklemd gevoel op de borst

##### Maagdarmsstelselaandoeningen:

*Vaak:* Nausea en dyspepsie

*Niet bekend:* Milde maag-darmklachten (bijv. braken, buikpijn, opgezette buik en opgeblazen gevoel).

Deze kunnen meestal worden opgelost door de dosis tijdens de maaltijd in te nemen of de dosering te verlagen.

### Huid- en onderhuidaandoeningen

*Niet bekend:* Cutane en subcutane overgevoelighedsreacties in het bijzonder angioneurotisch oedeem, urticaria, huiduitslag en pruritus.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Enkele gevallen van overdosering zijn gemeld. Sommige patiënten ervoeren milde tot matige effecten met doseringen tot 640 mg (bijvoorbeeld nausea, slaperigheid, buikpijn). Ernstigere gevallen (bijvoorbeeld convulsies, long- of hartproblemen) traden op bij intentionele overdosering met betahistine, met name in combinatie met andere overgedoseerde geneesmiddelen. Behandeling van overdosering dient de gebruikelijke ondersteunende maatregelen te omvatten.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Andere centralezenuwstelselmiddelen, antivertigomiddelen, ATC-code: N07C A01

#### Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van betahistine is slechts gedeeltelijk bekend. Er zijn verschillende aannemelijke hypothesen die ondersteund worden door dierstudies en gegevens bij mensen:

- Betahistine beïnvloedt het histaminerge systeem:

Betahistine werkt zowel als een gedeeltelijke histamine H1-receptoragonist als een histamine H3-receptorantagonist, ook in neuronaal weefsel, en heeft een verwaarloosbare H2-receptoractiviteit. Betahistine verhoogt de omzetting en vrijmaking van histamine door de presynaptische H3-receptoren te blokkeren en de downregulatie van de H3-receptor te induceren.

- Betahistine kan de bloedstroom naar zowel de cochleaire omgeving als naar de hersens in hun geheel doen toenemen:

Farmacologische dierproeven lieten zien dat de doorbloeding in de stria vascularis van het binnenoor verbetert, waarschijnlijk door ontspanning van de precapillaire sfincters van de microcirculatie in het binnenoor. Ook is aangetoond dat betahistine bij mensen de cerebrale bloedstroom verhoogt.

- Betahistine vergemakkelijkt de vestibulaire compensatie:

Betahistine versnelt de vestibulaire genezing na eenzijdige neurectomie door het stimuleren en faciliteren van de centrale vestibulaire compensatie; dit effect, dat gekarakteriseerd wordt door up-regulatie van de histamineomzet en -afgifte, wordt gemedieerd via het H3-receptor-antagonisme. Ook bij mensen werd de herstelperiode na vestibulaire neurectomie door behandeling met betahistine gereduceerd.

- Betahistine verandert het vuren van het neuron in de vestibulaire kernen:

Er is ook ontdekt dat betahistine een dosisafhankelijk remmend effect heeft op het opwekken van pieken door neuronen in de laterale en mediale vestibulaire kernen.

### Farmacodynamische eigenschappen

De farmacodynamische eigenschappen, zoals die zijn aangetoond bij dieren, kunnen bijdragen aan het therapeutisch voordeel van betahistine in het vestibulaire systeem.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van betahistine is aangetoond in studies bij patiënten met vestibulaire vertigo en met de ziekte van Menière, zoals bewezen is door verbeteringen in ernst en frequentie van vertigo aanvallen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Oraal toegediend betahistine wordt snel en compleet geresorbeerd vanuit alle gedeelten van het gastrointestinale systeem. Na absorptie wordt het geneesmiddel snel en bijna volledig gemetaboliseerd in 2-pyridylazijnzuur (2-PAA). Plasmaspiegels van betahistine zijn zeer laag. Farmacokinetische analyses zijn daarom gebaseerd op 2-PAA-metingen in plasma en urine. Bij gevoede omstandigheden is de  $C_{max}$  lager dan tijdens nuchtere omstandigheden. De totale absorptie van betahistine is echter vergelijkbaar onder beide omstandigheden, wat erop wijst dat voedsel de absorptie van betahistine alleen vertraagt.

### Distributie

Het percentage betahistine dat wordt gebonden door bloedplasmaeiwitten is minder dan 5%.

### Biotransformatie

Na absorptie wordt betahistine snel en bijna volledig gemetaboliseerd in 2-PAA (dat geen farmacologische activiteit heeft). Na orale toediening van betahistine bereikt de plasma- (en urine)concentratie van 2-PAA zijn maximum 1 uur na inname en neemt af met een halfwaardetijd van ongeveer 3,5 uur.

### Eliminatie:

2-PAA wordt gemakkelijk in de urine uitgescheiden. Bij doseringen tussen 8 en 48 mg, wordt ongeveer 85% van de originele dosering uitgescheiden in de urine. Uitscheiding via de nieren of feces van betahistine zelf is van ondergeschikt belang.

### Lineariteit/non-lineariteit

Herstelwaarden zijn over het orale doseringsbereik van 8 – 48 mg constant, wat aangeeft dat de farmacokinetiek van betahistine lineair is en suggereert dat het betrokken metabolische traject niet verzadigd wordt.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### Chronische toxiciteit

Bijwerkingen die het centraal zenuwstelsel betroffen werden gezien bij honden en bavianen na intraveneuze doseringen van 120 mg/kg en hoger.

Uit studies naar de chronische orale toxiciteit gedurende een periode van 18 maanden bij ratten met een dosering van 500 mg/kg en gedurende 6 maanden bij honden met een dosering van 25 mg/kg blijkt dat betahistine goed verdragen wordt zonder definitieve toxiciteit.

### Mutageen en carcinogeen potentieel

Betahistine heeft geen mutageen potentieel.

In een 18 maanden durende chronische toxiciteitsstudie bij ratten met betahistine tot een dosis van 500 mg/kg was er geen enkel bewijs voor carcinogeen potentieel.

### Reproductietoxiciteit

Effecten bij reproductietoxiciteitsstudies werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat  
Povidon K25  
Watervrij citroenzuur (E330)  
Maïszetmeel  
Microkristallijne cellulose  
Crospovidon (type B)  
Gehydrogeneerde plantaardige olie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De tabletten zijn verkrijgbaar in PVC/PVdC/Alu blisterverpakkingen. Verpakkingsgrootten van 20, 30, 50, 60, 84, 90 en 100 tabletten in een doosje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere hantering**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 120934

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 mei 2019

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**