

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

Betahistine 2HCL Accord 8 mg tabletten  
Betahistine 2HCL Accord 16 mg tabletten

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

Betahistine 2HCL Accord 8 mg tabletten

Elke tablet bevat  
Betahistinedihydrochloride 8 mg

Hulpstof(fen) met bekend effect: Elke tablet bevat 50 mg lactosemonohydraat

Betahistine 2HCL Accord 16 mg tabletten

Elke tablet bevat  
Betahistinedihydrochloride 16 mg

Hulpstof(fen) met bekend effect: Elke tablet bevat 100 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet

Betahistine 2HCL Accord 8 mg tabletten

Witte, ronde, platte tabletten van 6,5 mm met schuin aflopende randen en met de opdruk 'BE' op de ene kant en een breukstreep op de andere kant.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

Betahistine 2HCL Accord 16 mg tabletten

Witte, ronde, platte tabletten van 9,0 mm met schuin aflopende randen en met de opdruk 'BF' op de ene kant en een breukstreep op de andere kant.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Betahistine wordt toegepast voor de behandeling van het syndroom van Ménière, dat symptomen omvat zoals vertigo, tinnitus, gehoorverlies en misselijkheid.

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

Dosering

### Volwassenen

De orale aanvangsbehandeling is 8 tot 16 mg driemaal daags, bij voorkeur in te nemen met voedsel. De onderhoudsdoseringen bedragen meestal 24-48 mg per dag. De dagelijkse dosering mag niet meer bedragen dan 48 mg. De dosering kan worden aangepast aan de individuele behoeften van de patiënt. Soms wordt verbetering pas na een aantal weken behandeling bemerkt.

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met leverfunctiestoornissen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met nierfunctiestoornissen.

Er zijn beperkte gegevens voor ouderen. Betahistine dient in deze patiëntenpopulatie met voorzichtigheid te worden toegepast.

### Kinderen en adolescenten:

Betahistinetabletten worden niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

## **4.3 Contra-indicaties**

Betahistine is gecontra-indiceerd bij patiënten met feochromocytoom. Aangezien betahistine een synthetisch analoog van histamine is, kan het de vrijzetting van catecholamines uit de tumor bewerkstelligen, met ernstige hypertensie als gevolg.

Tevens geldt een contra-indicatie voor de onderstaande gevallen:

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

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

Voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van patiënten met ulcus pepticum of een anamnese van maagzweren, omdat bij het gebruik van betahistine soms dyspepsie kan optreden.

Klinische intolerantie van betahistine kan optreden bij patiënten met astma bronchiale (zie rubriek 4.5 en 4.8). Deze patiënten dienen derhalve tijdens de behandeling met betahistine zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van betahistine aan patiënten met urticaria, huiduitslag of allergische rhinitis, omdat bij deze patiënten de klachten kunnen verergeren.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige hypotensie.

Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactose tolerantie, personen met Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen deze medicatie niet te gebruiken.

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

Er zijn geen bewezen gevallen van gevaarlijke interacties. Er zijn geen *in vivo*-interactieonderzoeken uitgevoerd. Gebaseerd op de *in vitro*-gegevens wordt geen *in vivo*-inhibitie op cytochroom P450 enzymen geanticipeerd.

*In vitro* gegevens wijzen op een remming van het metabolisme van betahistine door geneesmiddelen die monoamino-oxidase (MAO) remmen, waaronder MAO subtype B (bijvoorbeeld selegiline). Aanbevolen wordt voorzichtig te zijn met gelijktijdig gebruik van betahistine en MAO-remmers (waaronder selectieve MAO-B remmers).

Hoewel er theoretisch gezien een antagonisme kan worden geanticipeerd tussen Betahistine en antihistaminica is dit soort interacties niet gerapporteerd.

Er is een geval gemeld over een interactie met alcohol en een middel dat een combinatie van pyrimethamine en dapson bevat. Daarnaast is een geval gemeld over potentiëring van de werking van betahistine door salbutamol.

Aangezien betahistine een histamine-analoog is, kan de gelijktijdige toediening van H1-antagonisten wederzijdse verzwakking van het effect van de werkzame bestanddelen tot gevolg hebben.

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

##### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende 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.

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van betahistine te vermijden tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of betahistine uitgescheiden wordt in moedermelk bij de mens. Betahistine wordt uitgescheiden in rattenmelk. 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**

Vertigo, tinnitus en gehoorverlies dat in verband staat met syndroom van Ménière kan een negatieve invloed hebben op het vermogen om te rijden of machines te bedienen.

Betahistine wordt geacht geen of verwaarloosbare effecten te hebben op het vermogen om te rijden of machines te bedienen aangezien in klinisch onderzoek geen effecten in verband met betahistine werden ontdekt die mogelijk invloed hebben op dit vermogen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Tijdens placebogecontroleerde klinische studies en na het in de handel brengen van het product zijn de volgende bijwerkingen gemeld met de hieronder aangegeven frequenties onder patiënten die met betahistine werden behandeld: Zeer vaak (1/10); vaak (1/100 tot 1/10); soms (1/1000 tot 1/100); zelden (1/10.000 tot 1/1000); zeer zelden (< 1/10.000); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

##### Immuunsysteemaandoeningen:

*Niet bekend:* overgevoelighedsreacties, bijv. anafylaxe

##### Zenuwstelselaandoeningen:

*Vaak:* hoofdpijn, af en toe sufheid

##### Hartaandoeningen:

*Niet bekend:* hartkloppingen

##### Ademhalingsstelsel- en mediastinumaandoeningen

*Niet bekend:* Bronchospasmen kunnen optreden bij patiënten met astma bronchiale (zie rubriek 4.4)

#### Maagdarmstelselaandoeningen:

*Vaak:* dyspepsie\*, misselijkheid

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

*Niet bekend:* cutane en subcutane overgevoelighedsreacties, met name angioneurotisch oedeem, urticaria, rash en pruritus

\*Milde maagklachten (bijv. braken, pijn in het maagdarmkanaal, opgezette buik en opgeblazen gevoel) zijn waargenomen. Deze klachten kunnen normaliter worden opgelost door de tabletten tijdens de maaltijd in te nemen of de dosis te verlagen.

#### 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**

Er zijn een paar gevallen van overdosering gerapporteerd. Sommige patiënten ervoeren milde tot matige symptomen bij doses tot 640 mg (bijv. misselijkheid, slaperigheid, buikpijn). Andere symptomen van een betahistine overdosering zijn braken, dyspepsie, ataxie en toevallen. Ernstigere complicaties (convulsie, long- of hartcomplicaties) werden waargenomen in gevallen van opzettelijke overdosering van betahistine, met name in combinatie met een overdosering van andere middelen. Er is geen specifiek antidotum beschikbaar. Maagspoelen en symptomatische behandeling worden aanbevolen binnen één uur na inname.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: vertigomiddelen, ATC-code: N07C A01.

Het werkingsmechanisme van betahistine is gedeeltelijk bekend. Betahistine heeft een sterke affiniteit als antagonist voor histamine H<sub>3</sub>-receptoren en een zwakke affiniteit als agonist voor histamine H<sub>1</sub>-receptoren. De werkzame stof is een specifieke histamine-agonist met vrijwel geen H<sub>2</sub>-activiteit.

Betahistine is op twee manieren werkzaam. In de eerste plaats heeft het een direct stimulerend (agonistisch) effect op de H<sub>1</sub>-receptoren in de bloedvaten in het binnenoor. Het lijkt te werken op de precapillaire sfincter in de stria vascularis van het binnenoor en vermindert daardoor de druk in de endolymfatische ruimte.

Bovendien heeft betahistine sterke antagonistische effecten op H<sub>3</sub>-receptoren en verhoogt het de hoeveelheid neurotransmitters die vrijkomen uit de zenuwuiteinden. De toegenomen hoeveelheden histamine die vrijkomen uit de histaminerge zenuwuiteinden stimuleren de H<sub>1</sub>-receptoren en versterken zo de directe agonistische effecten van betahistine op deze receptoren. Dat verklaart de sterke vasodilaterende effecten van betahistine in het binnenoor. Dit verklaart ook de werkzaamheid van betahistine bij de behandeling van vertigo.

De combinatie van deze eigenschappen draagt bij aan de therapeutische voordelen van betahistine bij de behandeling van het syndroom van Ménière. Het syndroom van Ménière wordt gekenmerkt door aanvallen van duizeligheid, tinnitus, misselijkheid, hoofdpijn en gehoorverlies. De werkzaamheid van

betahistine kan te wijten zijn aan het vermogen om veranderingen teweeg te brengen in de circulatie in het binnenoor, of aan een direct effect op de neuronen van de vestibulaire kernen.

Alhoewel histamine positief-inotrope effecten op het hart heeft, is niet bekend dat histamine de cardiale output verhoogt. Het vasodilaterende effect van betahistine kan bij sommige patiënten leiden tot een geringe daling van de bloeddruk.

Betahistine heeft bij de mens een gering effect op de exocriene klieren.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Betahistine wordt na orale toediening van het geneesmiddel in tabletvorm snel en volledig geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentraties van <sup>14</sup>C-gelabeld betahistine worden na orale toediening aan nuchtere proefpersonen na ongeveer één uur bereikt.

### Distributie

Betahistine wordt niet, of bijna niet gebonden door menselijke plasma-eiwitten.

### Metabolisering en eliminatie

De eliminatie van betahistine geschiedt voornamelijk door metabolisatie en de metabolieten worden vervolgens hoofdzakelijk geëlimineerd door excretie in de nieren.

Het middel wordt na absorptie snel omgezet in de metabolieten en vrijwel geheel in het metaboliet 2-pyridylazijnzuur.

Na orale toediening is de plasmaconcentratie van betahistine zeer gering. Daarom wordt de farmacokinetiek van betahistine bepaald op basis van de plasmaconcentratie van de enige metaboliet 2-pyridylazijnzuur. De concentratie van 2-pyridylazijnzuur bereikt het maximumniveau 1 uur na inname en neemt af met een halfwaardetijd van ongeveer 3,5 uur. 2-pyridylazijnzuur wordt binnen 24 uur na toediening bijna geheel in de urine uitgescheiden. Bij doseringen tussen 8 en 48 mg wordt ongeveer 85% van de originele dosering uitgescheiden in de urine. Er is geen onveranderd betahistine in de urine gedetecteerd.

85-90% van de radioactiviteit van een dosis van 8 mg verschijnt binnen 56 uur in de urine met maximale excretiewaarden binnen 2 uur na de toediening.

Er zijn geen aanwijzingen voor presystemisch metabolisme en de excretie van betahistine of zijn metabolieten via de gal speelt hoogstwaarschijnlijk geen rol van betekenis. Betahistamine is onderhevig aan metabolisering in de lever.

## **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 vermogen

Betahistine heeft geen mutageen vermogen.

In een 18 maanden durende chronischetoxiciteitsstudie bij ratten met een dosis tot 500 mg/kg was er geen enkel bewijs voor carcinogeen vermogen.

Reproductietoxiciteit

Tijdens reproductietoxiciteitsstudies werden alleen effecten gezien bij blootstellingen die worden beschouwd als voldoende boven de maximale humane blootstelling, dit wijst op minimale relevantie tijdens klinisch gebruik.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat

Povidon K25

Watervrij citroenzuur

Maïszetmeel

Microkristallijne cellulose

Crospovidon

Gehydrogeneerde plantaardige olie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

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

Bewaren beneden 30°C.

In de originele verpakking bewaren, ter bescherming tegen vocht.

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

De tabletten zijn verpakt in doordrukstrips (PVC/PVdC/Alu).

Verpakkingsgrootte 8mg : 14, 20, 30, 50, 60, 84, 90 en 120 tabletten.

Verpakkingsgrootte 16mg : 14, 20, 30, 60, 84, 90 en 120 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Accord Healthcare B.V.

Winthonlaan 200

3526 KV Utrecht

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

Betahistine 2HCl Accord 8 mg tablets – RVG 24028

Betahistine 2HCl Accord 16 mg tablets – RVG 24029

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 februari 1999

Datum van laatste hernieuwing: 30 augustus 2015

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 1 april 2019.