

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Betahistine STADA 8 mg tabletit  
Betahistine STADA 16 mg tabletit  
Betahistine STADA 24 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 8 mg betahistiinidihydrokloridia  
Yksi tabletti sisältää 16 mg betahistiinidihydrokloridia  
Yksi tabletti sisältää 24 mg betahistiinidihydrokloridia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä (halkaisija 7,0 mm), tasainen, päällystämätön tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus "X" ja toisella puolella "87".

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä (halkaisija 8,5 mm), päällystämätön tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus "X" ja jakoura ja toisella puolella kaiverrus "88".  
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä (halkaisija 10,0 mm), päällystämätön tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus "X" ja jakoura ja toisella puolella kaiverrus "89".  
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Betahistiinin käyttöaiheena on Ménièreen syndrooman hoito. Ménièreen syndrooman oireina voi esiintyä muun muassa kiertohuimausta, tinnitusta ja kuulon alenemaa.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Aikuiset*

Aloitusannos on 16 mg kolme kertaa vuorokaudessa.  
Päivittäinen ylläpitoannos vaihtelee yleensä 24–48 mg välillä. Päivittäinen annos ei saa olla yli 48 mg.  
Annos voidaan sovittaa yksilöllisesti potilaan hoitovasteen mukaan. Joissakin tapauksissa paranemista tapahtuu vasta muutaman viikon hoidon jälkeen.

## Erityispotilasryhmät

### *Munuaisten ja maksan vajaatoiminta*

Spesifisiä kliinisiä tutkimuksia näistä potilasryhmistä ei ole, mutta markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen mukaan annoksen muuttaminen ei näytä olevan tarpeen. Varovaisuutta on noudatettava näissä potilasryhmissä.

### *Iäkkäät*

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

### *Pediatriset potilaat*

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

## Antotapa

Tabletit otetaan mieluiten aterian yhteydessä tai aterian jälkeen yhdessä vesilasillisen kanssa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Betahistiini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on feokromosytooma. Koska betahistiini on histamiinin synteettinen analogi, se saattaa indusoida katekoliamiinien vapautumista kasvaimesta aiheuttaen vaikean hypertension.

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

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on tai on aiemmin ollut maha- tai pohjukaissuolihaava, koska betahistiinia käyttävillä potilailla esiintyy toisinaan dyspepsiaoireita.

Verrattaen harvoilla keuhkoastmapotilailla on osoitettu kliinistä intoleranssia betahistiinia kohtaan. Näiden potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti betahistiinihoidon aikana.

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä betahistiinia potilaille, joilla on urtikaria, ihottumia tai allerginen riniitti, koska on mahdollista, että nämä oireet pahenevat.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea hypotensio.

## **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 betahistiinia ja MAO:n estäjiä (mukaan lukien selektiiviset MAO-B:n estäjät) samanaikaisesti.

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

## **4.6 He delmällisyys, 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 koituva 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**

Ménièren syndrooma voi vaikuttaa haitallisesti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin erityisesti ajokykyä ja koneiden käyttökykyä, betahistiinilla ei ollut vaikutusta tai vaikutus oli vähäinen. Betahistiini voi kuitenkin aiheuttaa uneliaisuutta, mikä voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

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

#### ***Ruoansulatuselimistö***

Yleinen: pahoinvointi, ruoansulatusvaivat

#### ***Hermosto***

Yleinen: päänsärky

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 yleisyydeksi on luokiteltu ”tuntematon”.

#### ***Immuunijärjestelmä***

Yliherkkyysoireita kuten anafylaksiaa on raportoitu.

#### ***Ruoansulatuselimistö***

Lievät vatsavaivat (esim. oksentelu, vatsakipu, vatsan turvotus ja kaasunmuodostus). Nämä haittavaikutukset voidaan yleensä välttää ottamalla annos aterioiden yhteydessä tai pienentämällä annosta.

#### ***Iho ja ihonalainen kudokset***

Ihon yliherkkyysoireet, erityisesti angioneuroottinen edeema, urtikaria, ihottuma ja kutina

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta 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

### Oireet

Muutamia yliannostustapauksia on raportoitu. Jotkut potilaat saivat lieviä tai kohtalaisia oireita enintään 640 mg:n annoksilla (esim. pahoinvointi, uneliaisuus, vatsakipu). Muita betahistiiniyliannostuksen oireita ovat oksentelu, ylävatsavaivat, ataksia ja kouristuskohtaukset. Vakavampia komplikaatioita (esim. kouristuksia, keuhko- tai sydänkomplikaatioita) on todettu tahallisissa yliannostustapauksissa erityisesti silloin, kun betahistiinia on otettu yhdessä muiden lääkkeiden kanssa.

### Hoito

Spesifistä antidoottia ei ole. Mahahuuhtelua ja oireenmukaista hoitoa suositellaan tunnin sisällä yliannostuksesta. Yliannostustapauksessa suositellaan tavanomaisia tukitoimia.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Betahistiinin vaikutusmekanismi tunnetaan vain osittain.

Useat uskottavat hypoteesit, joita eläinkokeet ja kliiniset tiedot tukevat, osoittavat:

#### Betahistiini vaikuttaa histaminergiseen järjestelmään

Betahistiini toimii sekä osittaisena histamiini H<sub>1</sub>-reseptorin agonistina että histamiini H<sub>3</sub>-reseptorin antagonistina myös hermokudoksessa. Vaikutus H<sub>2</sub>-reseptorin toimintaan on merkityksetön. Betahistiini lisää histamiinin vaihduntaa ja vapautumista estämällä presynaptisten H<sub>3</sub>-reseptorien toimintaa ja indusoimalla H<sub>3</sub>-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 kompensatiota

Betahistiini nopeuttaa eläimillä tasapainoaistin palautumista toispuoleisen neurektomian jälkeen edistämällä ja jouduttamalla tasapainojärjestelmän sentraalista kompensatiota. Tämä vaikutus välittyy H<sub>3</sub>-reseptorien estolla. Sille on ominaista histamiinin lisääntynyt vapautuminen ja aineenvaihdunnan kiihtyminen.

Myös ihmisillä toipumisaika vestibulaarisen neurektomian jälkeen lyheni betahistiinihoidon jälkeen.

#### Betahistiini muuttaa hermosoluaktiiviteettia vestibulaarimakeissa

Betahistiinilla todettiin myös olevan annoksesta riippuvainen estävä vaikutus neuronien aktivoitumiseen lateraalisissa ja mediaalisissa vestibulaarimakeissa.

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

Betahistiinin teho osoitettiin tutkimuksissa, joissa potilailla oli tasapainoelinperäistä huimausta ja Ménièren tauti. Sen osoitettiin lieventävän huimauskohtausten voimakkuutta ja vähentävän esiintymistiheyttä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### 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 oraalilla annoksilla välillä 8–48 mg osoittaen betahistiinin farmakokinetikan olevan lineaarista. Tämä viittaa siihen, ettei aineenvaihduntareitti saturoidu.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

### Krooninen toksisuus

Hermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia 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**

Mikrokiteinen selluloosa  
Mannitoli  
Povidoni  
Krospovidoni  
Vedetön sitruunahappo  
Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Talkki  
Steariinihappo

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

Polyamidi/Alumiini/PVC/Alumiini-läpipainopakkaukset:

8 mg, 16 mg, 24 mg: 20, 30, 50, 60 ja 100 tablettia

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

8 mg: 35456  
16 mg: 35457  
24 mg: 35458

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.5.2019

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Betahistine STADA 8 mg tablett  
Betahistine STADA 16 mg tablett  
Betahistine STADA 24 mg tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 8 mg betahistindihydroklorid  
Varje tablett innehåller 16 mg betahistindihydroklorid  
Varje tablett innehåller 24 mg betahistindihydroklorid

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vita till benvita runda (diameter 7,0 mm), platta odragerade tabletter präglade med "X" på ena sidan och "87" på andra sidan.

Vita till benvita runda (diameter 8,5 mm), odragerade tabletter präglade med "X" och en skåra på ena sidan och "88" på andra sidan.

Tabletten kan delas i lika stora doser.

Vita till benvita runda (diameter 10,0 mm), odragerade tabletter präglade med "X" och en skåra på ena sidan och "89" på andra sidan.

Tabletten kan delas i lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Betahistin är avsett för behandling av Ménière's syndrom som kan ge symtom som vertigo, tinnitus och hörselnedsättning.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna*

Initial oral behandling är 16 mg tre gånger dagligen.

Underhållsdoser ligger i allmänhet inom intervallet 24–48 mg dagligen. Daglig dos bör inte överstiga 48 mg. Dosen ska anpassas individuellt efter patientens behov. Ibland märks förbättring först efter några veckors behandling.



### Särskilda populationer

#### *Nedsatt njur- och leverfunktion*

Det finns inga specifika kliniska prövningar tillgängliga för dessa patientgrupper, men enligt erfarenhet efter marknadsföring krävs ingen dosjustering. Försiktighet rekommenderas för dessa patientgrupper.

#### *Äldre*

Även om det finns begränsade data från kliniska studier i denna patientgrupp, tyder på omfattande erfarenhet efter marknadsföring att ingen dosjustering är nödvändig för denna patientgrupp.

#### *Pediatrisk population*

Betahistin tabletter rekommenderas inte för behandling av barn och ungdomar under 18 års ålder då tillräckliga data för säkerhet och effekt saknas.

### Administreringssätt

Ta tabletterna tillsammans med ett glas vatten, helst i samband med eller efter en måltid.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Betahistin är kontraindicerat hos patienter med feokromocytom. Eftersom betahistin är en syntetisk analog till histamin kan det inducera frisättning av katekolaminer från tumören vilket resulterar i allvarlig hypertoni.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med peptiskt sår eller peptiskt sår i anamnesen, eftersom dyspepsi ibland kan förekomma hos patienter som genomgår behandling med betahistin.

Klinisk intolerans mot betahistin hos patienter med bronkialastma har visats hos relativt få patienter. Dessa patienter måste övervakas noggrant under behandlingen med betahistin.

Försiktighet rekommenderas vid förskrivning till patienter med antingen urtikaria, utslag eller allergisk rinit, då dessa symtom kan förvärras.

Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med uttalad hypotoni.

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

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

*In vitro*-data tyder på att läkemedel som hämmar monoaminoxidas (MAO), inklusive subtypen MAO-B (t.ex. selegilin), hämmar metaboliseringen av betahistin. Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av betahistin och MAO-hämmare (inklusive MAO-B-selektiva medel).

Eftersom betahistin är en analog till histamin kan interaktion mellan betahistin och antihistaminer teoretiskt sett påverka effekten av dessa läkemedel.

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

### Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av betahistin i gravida kvinnor. Djurstudier indikerar inte direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet vid kliniskt relevant terapeutisk exponering. Som en försiktighetsåtgärd, är det att föredra att undvika användning av betahistin under graviditet.

#### Amning

Det är okänt om betahistin utsöndras i bröstmjolk.

Betahistin utsöndras i råttmjolk. Effekter sett post-partum i djurstudier var begränsade till mycket höga doser. Läkemedlets betydelse för modern ska vägas mot fördelarna med amning och de potentiella riskerna för barnet.

#### Fertilitet

Djurstudier visade inte effekter på fertilitet hos råttor.

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

Ménières syndrom kan ha en negativ effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. I kliniska studier som utformats särskilt för att undersöka förmågan att framföra fordon och använda maskiner hade betahistin ingen eller försumbar effekt. Betahistin kan emellertid orsaka dåsighet vilket kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

I placebokontrollerade kliniska studier har följande biverkningar förekommit med nedan angivna frekvenser hos patienter behandlade med betahistin. Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

#### ***Magtarmkanalen***

*Vanliga:* illamående, dyspepsi.

#### ***Centrala och perifera nervsystemet***

*Vanliga:* huvudvärk.

Förutom de biverkningar som rapporterats under kliniska prövningar har följande biverkningar rapporterats spontant vid användning efter marknadsföring och i vetenskaplig litteratur. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data och klassificeras därför som "ingen känd frekvens".

#### ***Immunsystemet***

Överkänslighetsreaktioner, t.ex. anafylaxi har rapporterats.

#### ***Magtarmkanalen***

Lindriga gastriska besvär (t.ex. kräkning, gastrointestinal smärta, uppblåst buk och gasbildning) har observerats. Dessa kan normalt hanteras genom intag av dosen i samband med måltid eller sänkning av dosen.

#### ***Hud och subkutan vävnad***

Kutana och subkutana överkänslighetsreaktioner har rapporterats, särskilt angioneurotiskt ödem, urtikaria, hudutslag och pruritus.

#### 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 (se detaljer nedan):

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symptom

Några få fall av överdosering har rapporterats. Några patienter upplevde lätta till måttliga symtom vid doser upp till 640 mg (t.ex. illamående, sömnhet, buksmärta). Andra symtom på överdosering av betahistin är kräkningar, dyspepsi, ataxi och anfall. Allvarigare komplikationer (t.ex. kramper, lung- eller hjärtkomplikationer) observerades i fall av avsiktlig överdosering av betahistin, särskilt i kombination med överdosering av andra läkemedel.

### Behandling

Det finns ingen specifik antidot. Magsköljning och symtomatisk behandling rekommenderas inom en timme efter intag. Behandling av överdosering bör omfatta understödjande standardåtgärder.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanismen av betahistin är endast delvis klarlagt.

Det finns flera tänkbara hypoteser som stöds av djurstudier och humandata:

#### Betahistin påverkar det histaminerga systemet

Betahistin verkar både som en partiell histamin H<sub>1</sub>-receptoragonist och histamin H<sub>3</sub>-receptorantagonist också i neuronvävnad och har försumbar H<sub>2</sub>-receptoraktivitet.

Betahistin ökar histamin omsättning och frisättning genom att blockera presynaptiska H<sub>3</sub>-receptorer och inducerar H<sub>3</sub>-receptor nedreglering.

#### Betahistin kan öka blodflödet till det cochleära området såväl som till hela hjärnan

Farmakologisk djurstudier har visat en ökad cirkulation i striae vascularis i innerörat, vilket troligen beror på en relaxering av de prekapillära sfinktrarna i innerörats mikrocirkulation.

Betahistin visades också att öka cerebralt blodflöde hos människor.

#### Betahistin underlättar vestibulär kompensation

Betahistin accelererar vestibulär återhämtning efter unilateral neurektomi hos djur genom att främja och underlätta central vestibulär kompensation; Denna effekt som kännetecknas av en uppreglering av histaminomsättning och frisättning, medieras via H<sub>3</sub>-Receptor-antagonismen.

Hos människor förbättrades även återhämtningstiden efter vestibulär neurektomi vid behandling med betahistin.

#### Betahistin förändrar neuronal förskjutning i de vestibulära kärnorna

Betahistin visades också ha en dosberoende hämmande verkan på aktiviteten hos de laterala och mediala vestibulära kärnorna.

De farmakodynamiska egenskaperna som demonstreras hos djur kan bidra till den terapeutiska nyttan av betahistin i vestibulärsystemet.

Effekten av betahistin visades i studier hos patienter med vestibulär vertigo och med Ménière's syndrom, vilket påvisades i form av förbättringar i svårighetsgrad och frekvens av vertigoattacker.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Oralt intaget betahistindihydroklorid absorberas snabbt och nästan fullständigt utmed hela magtarmkanalen. Efter absorption metaboliseras läkemedlet snabbt och nästan fullständigt till 2-pyridylättiksyra. Koncentrationen av betahistin i plasma är mycket låg. Av detta skäl bygger alla farmakokinetiska analyser på kvantifiering av 2-pyridylättiksyra i plasma och urin.

$C_{max}$  är lägre efter en måltid än vad den är i fasta. Det finns emellertid inga skillnader mellan dessa två situationer vad gäller den totala absorptionen av betahistindihydroklorid, vilket tyder på att en måltid endast fördröjer absorptionen av betahistin.

### Distribution

Den procentuella andelen av betahistin som är bunden av blodplasmaproteiner är mindre än 5 %.

### Metabolism

Efter absorption metaboliseras betahistin snabbt och nästan fullständigt till 2-pyridylättiksyra (som inte har någon farmakologisk effekt).

Efter oral administrering av betahistin uppnås max plasma- (och urin) koncentration av 2-pyridylättiksyra 1 timme efter intag och minskar med halveringstid på ca 3,5 timmar.

### Eliminering

2-pyridylättiksyra utsöndras nästan fullständigt i urinen. Vid användning av en dos på 8–48 mg kan cirka 85 % av dosen påvisas i urin. Utsöndringen av betahistindihydroklorid via njurarna eller utsöndring i feces har liten betydelse.

### Linjäritet

Återvinningshastigheten är konstant vid oral dosering av 8–48 mg och visar att farmakokinetiken för betahistin är linjär. Detta indikerar att den metabola vägen inte är mättad.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

### Kronisk toxicitet

Biverkningar i nervsystemet observerades hos hundar och babianer efter intravenösa doser från 120 mg/kg.

Test av oral kronisk toxicitet på råttor i 18 månader med en dos av 500 mg/kg och på hundar i 6 månader med en dos på 25 mg/kg visade att betahistin tolererades väl utan några definitiva toxiciteter.

### Mutagen och karcinogen potential

Betahistin inte har mutagen potential.

En 18 månaders kronisk toxicitetsstudie på råttor visade betahistin upp till en dos av 500 mg/kg inga indikationer på cancerogena effekter.

### Reproduktionstoxicitet

Effekter i reproduktionstoxicitetsstudier observerades endast vid exponeringar avsevärt högre än den maximala exponeringen för människor, vilket tyder på liten relevans för klinisk användning.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mikrokristallin cellulosa  
Mannitol  
Povidon  
Krospovidon  
Vattenfri citronsyra  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Talk  
Stearinsyra

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackning av polyamid / aluminium / PVC / aluminium:

8 mg, 16 mg och 24 mg: 20, 30, 50, 60 och 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

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

8 mg: 35456  
16 mg: 35457  
24 mg: 35458

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

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

29.5.2019