

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betaserc 8, tabletten 8 mg

Betaserc 16, tabletten 16 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Betaserc 8 bevat 8 mg betahistinedihydrochloride overeenkomend met 5,21 mg betahistine.

Betaserc 16 bevat 16 mg betahistinedihydrochloride overeenkomend met 10,42 mg betahistine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten 8 mg: rond, plat, wit tot bijna wit tablet met afgekante hoeken en relevante inscripties. De diameter is 7 mm, het gewicht is ongeveer 125 mg. De standaard inscriptie is 256 aan één kant van de tablet.

Tabletten 16 mg: rond, biconvex, voorzien van een breukgleuf, wit tot bijna wit tablet, met afgekante hoeken en relevante inscripties. De diameter is 8.5 mm, het gewicht is ongeveer 250 mg. De standaard inscriptie is 267 aan beide kanten van de breukgleuf aan één kant van de tablet. De tablet kan worden verdeeld in twee gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ziekte van Menière.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering voor volwassenen is 24-48 mg, verdeeld over de dag.

8 mg tablet: 1 à 2 tabletten 3 x daags

16 mg tablet: ½ à 1 tablet 3 x daags

Aan de hand van de resultaten kan de dosering worden aangepast. De verbetering kan dermate geleidelijk verlopen, dat deze pas na enkele weken merkbaar is.

Pediatrische patiënten:

Toediening van Betaserc aan kinderen wordt ontraden. Er zijn geen gegevens bekend over de werkzaamheid en veiligheid bij kinderen en jonge volwassenen onder de 18 jaar.

Oudere patiënten:

Hoewel er beperkte gegevens zijn uit klinische studies in deze patiëntengroep suggereert postmarketing ervaring dat er bij oudere patiënten geen aanpassing in de dosering vereist is.

Patiënten met een verminderde nierfunctie:

Er zijn geen gegevens uit klinische studies beschikbaar, maar op basis van postmarketing ervaring is een aanpassing van de dosis niet vereist bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Patiënten met een verminderde leverfunctie:

Er zijn geen gegevens uit klinische studies beschikbaar, maar op basis van post-marketing ervaring is een aanpassing van de dosis niet vereist bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

4.3 Contra-indicaties

Bekende overgevoeligheid voor betahistine of één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen van Betaserc. Feochromocytoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met astma bronchiale en patiënten met ulcus pepticum in de anamnese dienen tijdens behandeling zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige hypotensie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen *in vivo* interactie studies uitgevoerd. Gebaseerd op *in vitro* data is er geen *in vivo* remming van Cytochroom P450 enzymen te verwachten.

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).

Aangezien betahistine een analoog is van histamines, kan interactie van betahistine met antihistaminica in theorie de werkzaamheid van een van deze middelen beïnvloeden.

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

Betahistine is geïndiceerd voor het ziekte van Menière. Deze aandoening kan de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen negatief beïnvloeden. Klinische studies speciaal ontworpen om de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen te onderzoeken, toonden aan dat betahistine hierop geen of een te verwaarlozen effect heeft.

4.8 Bijwerkingen

De volgende onverwachte bijwerkingen zijn gevonden in placebogecontroleerde klinische studies met hieronder vermeldde frequenties:

De bijwerkingen zijn weergegeven per orgaanklasse en met frequentie van optreden. Hierbij is:

Zeervaa: meer dan 1 op de 10 patiënten (>10).

Vaa: meer dan 1 op de 100 patiënten en minder dan 1 op de 10 patiënten (>1/100, < 1/10).

Soms: meer dan 1 op de 1000 patiënten en minder dan 1 op de 100 patiënten (>1/1000, < 1/100).

Zelden: meer dan 1 op de 10.000 patiënten en minder dan 1 op de 1000 patiënten (>1/10.000, <1/1000).

Zeervelden: minder dan 1 op de 10.000 patiënten, met inbegrip van geïsoleerde gevallen (<1/10.000).

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaa: hoofdpijn.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaa: misselijkheid, dyspepsie.

Aanvullend op deze bijwerkingen die gerapporteerd werden tijdens klinische studies, zijn de volgende onverwachte bijwerkingen spontaan gerapporteerd in wetenschappelijke literatuur tijdens postmarketing gebruik. Een frequentie kan niet worden geschat vanuit de beschikbare gegevens en daarom worden deze bijwerkingen geclassificeerd als "onbekend".

Immuunsysteemaandoeningen:

Onbekend: Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gerapporteerd.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Onbekend: Milde maagklachten (zoals overgeven, buikpijn, gezwollen, opgeblazen buik). Deze kunnen meestal worden voorkomen door de dosering tijdens de maaltijd in te nemen of de dosering te verlagen.

Huid-en onderhuidsandoeningen:

Onbekend: Overgevoelighedsreacties van de huid en onderhuid, 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.

4.9 Overdosering

Enkele gevallen van overdosering zijn gemeld. Sommige patiënten ervoeren milde tot matige effecten met doseringen tot 640 mg (bijvoorbeeld misselijkheid, 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 standaard ondersteunende maatregelen te bevatten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie vertigomiddelen, ATC code: N07CA01.

Het werkingsmechanisme van betahistine is slechts gedeeltelijk bekend. Er zijn verschillende hypothesen uit dierstudies en gegevens bij mensen:

- Betahistine beïnvloedt het histaminerge systeem:
Bij biochemische studies bleek betahistine zwakke H₁ receptor agonistische en sterke H₃ antagonistische eigenschappen in het centrale zenuwstelsel en autonoom zenuwstelsel te hebben. De H₂ receptor activiteit bleek verwaarloosbaar te zijn (bijv. stimulering van de maagzuursecretie). Betahistine verhoogt de turnover en het vrijkomen van histamine hoogst waarschijnlijk door presynaptische H₃ receptoren te blokkeren en de downregulering van H₃ receptoren te induceren.
- Betahistine kan de bloedstroom naar het binnenoorden toenemen:
Men heeft kunnen aantonen dat in farmacologische dierproeven betahistine de doorstroming in de stria vascularis van het binnenoorden verbetert, waarschijnlijk door een relaxerende werking van de precapillaire sphincters van de microcirculatie in het binnenoorden.
- Betahistine faciliteert de vestibulaire compensatie:
Betahistine versnelt de vestibulaire genezing na eenzijdige neurectomie bij dieren door het stimuleren en faciliteren van vestibulaire compensatie; dit effect, dat gekarakteriseerd wordt door toename van de histamine omzet en afgifte, wordt gemedieerd via het H₃-receptor antagonisme. Ook bij mensen werd de herstelperiode na vestibulaire neurectomie door betahistine gereduceerd.
- Betahistine verandert het afgeven van actiepotentialen van het neuron in de vestibulaire kernen:
Betahistine heeft tevens een dosisafhankelijk inhiberend effect op het afgeven van actiepotentialen van neuronen in de laterale en mediale vestibulaire kernen.
- Het syndroom van Menière wordt gekenmerkt door aanvallen van duizeligheid, oorsuizen, hoofdpijn, misselijkheid. Op den duur kan gehoorverlies optreden. Uit klinische studies blijkt dat betahistine een aanval kan voorkomen en de ernst van de aanvallen kan verminderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Een tablet betahistinedihydrochloride wordt na orale toediening snel en compleet geresorbeerd vanuit alle gedeelten van het gastrointestinale systeem. Na absorptie wordt het 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. Na orale toediening van betahistine bereikt de plasmaconcentratie van 2-PAA zijn maximum na 1 uur.

Tijdens voedselinname is de C_{max} lager dan tijdens vasten. 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 bloedplasma eiwitten is minder dan 5%.

Metabolisme

Na absorptie wordt betahistine snel en bijna volledig gemetaboliseerd in 2-PAA (dat geen farmacologische activiteit heeft). 2-PAA heeft een halfwaardetijd van ongeveer 3.5 uur.

Eliminatie

2-PAA wordt snel 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 faeces van betahistine zelf is van ondergeschikt belang.

Lineariteit

Herstelsnelheden 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 vermogen

Betahistine heeft geen mutageen vermogen.

In een 18 maanden durende chronischetoxiciteitsstudies 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

Microkristallijne cellulose

Mannitol
Citroenzuur monohydraat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

8 mg: Betaserc 8
Doosje met 120 tabletten in PVC/PVDC/Alu doordrukstrips.

16 mg: Betaserc 16
Doosje met 60 tabletten in PVC/PVDC/Alu doordrukstrips.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte tabletten dienen via de apotheek te worden vernietigd volgens de daarvoor geldende richtlijnen.

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

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Betaserc 8 is in het register ingeschreven onder RVG 05852.
Betaserc 16 is in het register ingeschreven onder RVG 13612.

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

Betaserc 8:
Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juli 1970

Datum van laatste verlenging: 8 juli 2015

Betaserc 16:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 februari 1989

Datum van laatste verlenging: 1 februari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 3 april 2018