

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betalane 16 mg, tabletten

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE

**SAMENSTELLING** Eén tablet Betalane 16 mg, tabletten bevat 16 mg betahistinedihydrochloride. Eén tablet Betalane 16 mg, tabletten bevat 140 mg lactose monohydraat. Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3 FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Een witte tot bijna witte ronde tablet met aan een zijde de inscriptie 'B 16' en een beukstreep aan de andere zijde.

### 4 KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Betahistine is geïndiceerd voor de behandeling van het syndroom van Ménière, de symptomen hiervan kunnen misselijkheid, duizeligheid, tinnitus en gehoorverlies zijn.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### Volwassenen (inclusief ouderen):

De begin dosering voor volwassenen bedraagt driemaal daags 8 tot 16 mg, in te nemen bij voorkeur met voedsel.

De onderhoudsdosering bedraagt meestal 24 tot 48 mg per dag. De dosering dient aangepast te worden aan de behoefte van de patiënt. Soms wordt verbetering pas na een aantal weken behandeling bemerkt.

##### Pediatrische patiënten:

Betahistine wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

##### Oudere patiënten:

Hoewel er beperkte gegevens zijn uit klinische studies in deze patiëntengroep suggereert post-marketing 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 post-marketing 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.

Wijze van toediening:

Oraal

### 4.3 Contra-indicaties

Betahistine is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- $\square$  feochromocytoom. Aangezien betahistine een synthetisch analoog van histamine is, kan het de vrijzetting van catecholamines uit de tumor bewerkstelligen, met ernstige hypertensie als gevolg.
- $\square$  Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen van de tabletten.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Men wordt geadviseerd voorzichtig te zijn bij het behandelen van patiënten met ulcus pepticum of een anamnese van maagzweren, omdat bij gebruik van betahistine soms dyspepsie kan optreden.

Klinische intolerantie voor betahistine bij patiënten met bronchiale astma is in relatief weinig patiënten aangetoond. Deze patiënten dienen tijdens behandeling zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige hypotensie.

Dit middel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactase-deficiëntie of glucose-galactose malbsorptie, dienen dit geneesmiddel daarom niet te gebruiken.

### 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 borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van betahistine dihydrochloride gedurende de zwangerschap bij de mens. In dierstudies zijn geen aanwijzingen gevonden voor schadelijke effecten op de zwangerschap, de embryonale en foetale ontwikkeling, de geboorte en de postnatale ontwikkeling.

Het potentiële risico voor mensen is niet bekend. Betahistine dient tijdens zwangerschap niet gebruikt te worden, tenzij strikt noodzakelijk.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of betahistine uitgescheiden wordt in moedermelk. Er zijn geen dierstudies over uitscheiding van betahistine dihydrochloride in melk. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. 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.

#### 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 vermelde frequenties:

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

Zeer vaak: meer dan 1 op de 10 patiënten (>10)

Vaak: 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 1,000 patiënten en minder dan 1 op de 100 patiënten (>1/1,000 - <1/100)

Zelden: meer dan 1 op de 10,000 patiënten en minder dan 1 op de 1,000 patiënten (>1/10,000 - <1/1,000)

Zeer zelden: minder dan 1 op de 10,000 patiënten, met inbegrip van geïsoleerde gevallen (<1/10,000)

##### Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: hoofdpijn

Het optreden van hoofdpijn bij placebo-gecontroleerde patiënten (5.9% uit een steekproef van 457 patiënten) was vergelijkbaar met die van patiënten, behandeld met betahistine (5.1% uit een steekproef van 468 patiënten).

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: misselijkheid, dyspepsie

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

Immuunsysteemaandoeningen:

Onbekend: Overgevoeligheidsreacties, 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: Allergische huidreacties, waaronder angioneurotisch oedeem, huiduitslag, jeuk en urticaria.

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 ervaarden milde tot matige effecten met doseringen tot 640 mg, met (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. In geval van overdosering kan absorptie verminderende therapie toegepast worden (toediening van geactiveerde kool gecombineerd met laxans). In geval van ernstige histaminerge effecten kan toediening van een antihistaminicum overwogen worden.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vertigomiddelen, ATC code: N07C A01.

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 H<sub>1</sub> receptor agonistische en sterke H<sub>3</sub> antagonistische eigenschappen in het centrale zenuwstelsel en autonoom zenuwstelsel te hebben. De H<sub>2</sub> receptor activiteit bleek verwaarloosbaar te zijn (bijv. stimulering van de maagzuursecretie). Betahistine verhoogt de turnover en het vrijkomen van histamine hoogst waarschijnlijk door presynaptische H<sub>3</sub> receptoren te blokkeren en de downregulering van H<sub>3</sub> 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 door toename van de histamine omzet en afgifte, wordt gemedieerd via het H<sub>3</sub>-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 Betahistine 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<sub>max</sub> 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**

Bijwerkingen die het centraal zenuwstelsel betroffen werden alleen gezien bij honden en bavianen na intraveneuze doseringen van 120 mg/kg/dag, vele malen hoger dan humaan relevant. Daarnaast gaven orale doseringen betahistine dihydrochloride, vele malen hoger dan humane doseringen, gedurende 18 maanden in ratten en 6 maanden in honden geen nadelige effecten te zien. Betahistine is niet genotoxisch.

Carcinogeniteitstudies zijn niet uitgevoerd. Beperkte studies lieten geen effecten op de reproductie zien bij ratten en konijnen.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Povidon K90

Microkristallijne cellulose  
Lactose monohydraat  
Colloïdale watervrije silica  
Crospovidon  
Stearinezuur

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De blister in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

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

Alu/PVC/PVdC blisters in een kartonnen doos. Verpakkingsgrootte: 20, 30, 42, 50, 60, 84 en 90 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet aile verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Activase Pharmaceuticals Limited

11 Boumpoulinas Street

1060 Nicosia

Cyprus

**8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Betalane 16 mg, tabletten is geregistreerd onder RVG 100147

**9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE  
VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

19 december 2007 / 5 augustus 2013

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 25 september 2024