

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BETAHISTINE 2HCl DOC Generici 16 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet BETAHISTINE 2HCl DOC Generici 16 mg, tabletten bevat 16 mg betahistinedihydrochloride.

Hulpstof met bekend effect: één tablet BETAHISTINE 2HCl DOC Generici 16 mg, tabletten bevat 70 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 één zijde de inscriptie 'B 16' en een beukstreep aan de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief ouderen):

Aanvankelijk 8 tot 16 mg driemaal daags, bij voorkeur ingenomen maaltijd. Onderhoudsdoses algemeen in het bereik van 24 - 48 mg per dag.

Pediatrische patiënten:

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

4.3 Contra-indicaties

Betahistine is gecontraindiceerd 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) werkza(a)m(e) bestandd(e)l(en) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met astma bronchiale.

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 aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactase-deficiëntie 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* 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 betahistine metabolisme door medicijnen die monoamino-oxidase (MAO), waaronder MAO subtype B (bv. selegiline). Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van betahistine en MAO-remmers (met inbegrip van selectieve MAO-B) gelijktijdig gebruiken.

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

Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan naar de effecten op zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling en de postnatale ontwikkeling (zie sectie 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Betahistine mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk..

Borstvoeding:

Het is niet bekend of betahistine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen dierproeven over de uitscheiding van betahistine in de melk. Het belang van het geneesmiddel voor de moeder dient te worden afgewogen tegen de voordelen van het borst voeden voor het kind en de mogelijke risico's voor het kind.

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

Betahistine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te gebruiken als dat mogelijk voor dit vermogen te beïnvloeden zijn niet waargenomen in klinische studies als in verband met betahistine.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gevonden in betahistine behandelde patiënten in placebogecontroleerde klinische studies met hieronder vermeldde frequenties [Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1,000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10,000$ tot $< 1/1,000$); zeer zelden ($< 1/10,000$)].

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: misselijkheid en dyspepsie

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: hoofdpijn

Naast deze gebeurtenissen gemeld tijdens klinische onderzoeken, de volgende bijwerkingen effecten zijn spontaan gemeld tijdens post-marketing gebruik en in wetenschappelijke literatuur. Een frequentie kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens en is daarom geclassificeerd als 'niet bekend'.

Immuunsysteemaandoeningen:

Overgevoeligheidsreacties, bijv. anafylaxie

Maagdarmstelselaandoeningen:

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 onderhuidsaandoeningen:

Cutane en subcutane overgevoeligheidsreacties zijn gemeld, waaronder angioneurotisch oedeem, urticaria, huiduitslag en jeuk.

4.9 Overdosering

Enkele gevallen van overdosering zijn gemeld. Sommige patiënten ervaren 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. Voor behandeling van overdosering dienen standaard ondersteunende maatregelen te worden toegepast.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vertigomiddelen, ATC code: N07C A01.

De door betahistine geïnduceerde vasodilatatie wordt opgeheven door de histamine antagonist diphenhydramine. Dit wijst op H₁-agonist activiteit van betahistine op de histaminereceptoren in de perifere bloedvaten. Betahistine heeft een gering effect op maagzuursecretie (H₂-receptor gemedieerde respons).

Het werkingsmechanisme van betahistine bij Ménière's syndroom is onduidelijk. De werkzaamheid van betahistine bij vertigo kan mogelijk worden verklaard door het vermogen om de circulatie in het binnenoor te beïnvloeden of door een directe werking op de neuronen van de vestibulair nucleus.

Een enkelvoudige dosis van betahistine tot 32 mg in proefpersonen geeft een maximale suppressie van een vestibulaire nystagmus gedurende 3–4 uur. Hogere doseringen leiden tot een langere suppressieduur van de nystagmus.

Uit onderzoek met radioactief gelabeld betahistine blijkt dat de klaring vanuit de longen naar het bloed is verhoogd. Hieruit volgt dat de permeabiliteit van het pulmonaal epitheel wordt

verhoogd door betahistine. Deze verhoging wordt tegengegaan door vóóraf terfenadine (H₁-receptor blokker) oraal toe te dienen.

Alhoewel histamine een positief inotroop effect heeft, verhoogt waarschijnlijk betahistine de cardiale output niet. Het vasodilatoir effect van betahistine kan bij een aantal patiënten leiden tot een geringe verlaging van de bloeddruk.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Betahistine wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd. Uit studies waarbij ¹⁴C gelabeld betahistine aan nuchtere proefpersonen is toegediend blijkt dat de maximale plasmaconcentratie na ongeveer 1 uur wordt bereikt.

Betahistine wordt grotendeels gemetaboliseerd en vervolgens voornamelijk renaal geklaard. Ongeveer 85-90% van een 8 mg radioactief gelabelde dosis wordt na 56 uur collectie teruggevonden in de urine. De maximale excretie wordt na 2 uur bereikt.

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.

Er zijn geen aanwijzingen voor presystemisch metabolisme. De excretie van betahistine en/of zijn metabolieten via de gal speelt hoogstwaarschijnlijk geen rol van betekenis.

Alhoewel betahistine wordt gemetaboliseerd in de lever wordt binding aan eiwit niet tot nauwelijks waargenomen. 80-90% van de toegediende dosis wordt uitgescheiden in de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsstudies met honden (duur: 6 maanden) en albino ratten (duur: 18 maanden) lieten geen klinisch relevante schadelijke effecten bij doses van 2,5 tot 120 mg.kg.⁻¹ zien. Betahistine is niet mutageen en in studies met ratten zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniteit gevonden. Studies met zwangere konijnen laten geen teratogene effecten zien.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon K90, microkristallijne cellulose, lactose monohydraat, colloïdale watervrije silica, crospovidon en stearinezuur.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/PVC/PVDC blisterverpakkingen in een kartonnen doos. Verpakkingsgrootte: 20, 30, 42, 50, 60 en 84 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle 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

DOC Generici Srl

Via Turati 40

20121 Milaan

Italië

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BETAHISTINE 2HCl DOC Generici 16 mg, tabletten is geregistreerd onder RVG 101630

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 februari 2008

Datum van hernieuwing van de vergunning: 8 augustus 2013

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5 t/m 4.9 en 9: 21 september 2013