

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betabare 24 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 24 mg betahistinedihydrochloride.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 210 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Een witte tot bijna witte ronde biconvexe tablet met aan één zijde een beukstreep.
De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Betahistine is geïndiceerd voor behandeling van het syndroom van Ménière, dat symptomen omvat zoals vertigo (met misselijkheid/braken), tinnitus en gehoorverlies.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering voor volwassenen is 48 mg per dag, toegediend in verdeelde doses (1 tablet tweemaal daags).

De dosering dient aangepast te worden aan de behoefte van de individuele patiënt naargelang de therapeutische respons. Soms wordt verbetering pas na een aantal weken behandeling bemerkt. De beste resultaten worden soms pas na enkele maanden behandeling bereikt. De behandeling vanaf het begin van de ziekte voorkomt de progressie van de ziekte en/of gehoorverlies in latere fasen van de ziekte.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten:

Het gebruik van Betabare door kinderen tot 18 jaar wordt niet aangeraden vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Ouderen:

Hoewel de gegevens uit klinische studies bij deze patiëntengroep beperkt zijn, kan uit uitgebreide post-marketing ervaringen worden geconcludeerd dat aanpassing van de dosering niet noodzakelijk is.

Nierfunctiestoornis:

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar uit klinische studies bij deze patiëntengroep, maar op basis van post-marketing ervaringen blijkt dat aanpassing van de dosering niet nodig is.

Leverfunctiestoornis:

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar uit klinische studies bij deze patiëntengroep, maar op basis van post-marketing ervaringen blijkt dat aanpassing van de dosering niet nodig is.

Wijze van toediening:

Voor oraal gebruik.

De tabletten dienen te worden ingenomen met voedsel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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.

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, algehele lactasedeficiëntie 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 gegevens wordt in vivo remming van Cytochroom P450 enzymen niet verwacht.

In vitro gegevens tonen remming van het betahistine metabolisme bij geneesmiddelen die monoamino-oxidase (MAO) remmen, zoals MAO subtype B (bijv. selegiline).

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdige gebruik van betahistine en MAO-remmers (met inbegrip van selectieve MAO-B remmers).

Aangezien betahistine een histamine-analoog is, kan een interactie van betahistine met antihistaminica theoretisch de werking van één van deze geneesmiddelen 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 de behandeling van het syndroom van Menière, waarvan de symptomen duizeligheid, tinnitus en gehoorverlies kunnen omvatten. Dit syndroom en de symptomen kunnen een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid en het bedienen van machines. In klinische studies specifiek ontworpen om het vermogen om te rijden en machines te bedienen te onderzoeken, had betahistine geen of verwaarloosbare effecten.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn ervaren met de hieronder aangegeven frequenties bij patiënten behandeld met betahistine in placebogecontroleerde klinische studies [zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1 / 1000$ tot $<1/100$), zelden ($\geq 1/10000$ tot $<1/1000$), zeer zelden ($<1/10000$)], niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid en dyspepsie

Naast deze tijdens klinische studies gemelde gebeurtenissen, werden de volgende bijwerkingen spontaan gemeld tijdens post-marketing gebruik en in de wetenschappelijke literatuur. Een frequentie kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens en er wordt daarom gekwalificeerd als 'niet bekend'.

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Overgevoelighedsreacties, bijvoorbeeld anafylaxie

Maagdarmstelselaandoeningen

Niet bekend: Milde maagklachten (bijvoorbeeld overgeven, gastro-intestinale pijn, opgezette buik en een opgeblazen gevoel). Deze kan normaal worden behandeld door de dosis te nemen tijdens de maaltijd of door het verlagen van de dosis.

Huid-en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: Huidweefsels en onderhuidse overgevoelighedsreacties, met name angioneurotisch oedeem, urticaria, uitslag en jeuk.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een paar gevallen van overdosering zijn gemeld. Sommige patiënten hebben milde tot matige symptomen (bijv. misselijkheid, slaperigheid, buikpijn) met doseringen tot 640 mg ervaren. Meer ernstige complicaties (zoals convulsies, long- of cardiale complicaties) werden waargenomen in gevallen van opzettelijke overdosering van betahistine vooral in combinatie met andere overgedoseerde medicijnen. De behandeling van overdosering moet bestaan uit de gebruikelijke ondersteunende maatregelen.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

- Betahistine beïnvloedt het histaminerge systeem:
Betahistine werkt zowel als een partiële agonist van histamine H₁ receptor als een antagonist van de histamine H₃ receptor, ook in neuronale weefsel, en heeft een verwaarloosbaar effect op H₂ receptoractiviteit. Betahistine verhoogt de omzetting en het vrijkomen van histamine door het blokkeren van presynaptische H₃-receptoren en het veroorzaken van hun down-regulering.
- Betahistine kan de bloedstroom in de cochleaire gebied en in de hersenen verhogen:
Farmacologische studies bij dieren hebben de verbetering van bloedcirculatie in de stria vascularis van het binnenoor aangetoond, waarschijnlijk als gevolg van het

ontspannen van de praecapillaire sluitspieren van de microcirculatie van het binnenoor. Betahistine bleek eveneens de bloedstroom in de hersenen te verhogen.

- **Betahistine faciliteert vestibulair compensatie:**

Betahistine versnelt het herstel van de normale vestibulaire functie na eenzijdige neurectomie bij dieren door het bevorderen en faciliteren van de centrale vestibulaire compensatie. Dit effect, gekenmerkt door een stijging van de omzet en het vrijkomen van histamine wordt gemedieerd door antagonistische werking op de H₃-receptoren. Tijd tot herstel na vestibulaire neurectomie bij mensen was ook korter tijdens de behandeling met betahistine.

- **Betahistine verandert het vuren van het neuron in de vestibulaire kernen:**

Betahistine bleek ook een dosisafhankelijke remmende werking te hebben op spike generatie van neuronen in de laterale en mediale vestibulariskernen.

De farmacodynamische eigenschappen, zoals aangetoond in dierproeven, kan bijdragen aan de therapeutische voordelen van betahistine op het vestibulaire systeem.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van betahistine is aangetoond in studies bij patiënten met de ziekte van Ménière waarin verbetering te zien was in ernst en frequentie van aanvallen van vertigo.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt betahistine snel en bijna volledig geabsorbeerd vanuit elk gedeelte van het maagdarmkanaal. Na absorptie wordt de werkzame stof snel en bijna volledig gemetaboliseerd tot 2-pirydylacetic zuur (2-PAA). Plasmaspiegels van betahistine zijn zeer laag. Daarom zijn farmacokinetische analyses gebaseerd op plasma en urine metingen van 2-PAA. C_{max} is lager wanneer het wordt ingenomen met een maaltijd vergeleken met de nuchtere toestand. Echter, de totale absorptie van betahistine is vergelijkbaar in beide gevallen wat suggereert dat voedsel alleen maar betahistine absorptie vertraagt.

Distributie

Minder dan 5% van betahistine is gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Na de absorptie wordt betahistine snel en bijna volledig gemetaboliseerd tot 2-PAA, dat farmacologisch inactief is.

Na orale toediening van betahistine bereikt de plasma- (en urine)concentratie van 2-PAA zijn maximum 1 uur na inname en neemt af met een halfwaardetijd van ongeveer 3,5 uur.

Eliminatie

2-PAA wordt snel geëlimineerd met urine. Voor dosisbereik van 8 mg tot 48 mg, wordt bij benadering 85% van de oorspronkelijke dosis geëlimineerd met urine. Eliminatie van onveranderd betahistine met urine en ontlasting is verwaarloosbaar.

Lineariteit

Eliminatiesnelheid is constant voor orale doses in het traject van 8 mg tot 48 mg, wat lineaire farmacokinetiek van betahistine aangeeft en suggereert dat het metabole pad niet verzadigd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische toxiciteit

Bijwerkingen van het zenuwstelsel werden gezien bij honden en bavianen na intraveneuze doses op en boven 120 mg/kg.

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 potentieel

Betahistine heeft geen mutageen potentieel.

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

Voortplantingstoxiciteit

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

Povidon K90,
Microkristallijne cellulose,
Lactose monohydraat,
Colloïdale watervrije silica,
Crospovidon,
Stearinezuur.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de originele verpakking, ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Alu-blisterverpakkingen.
Verkrijgbaar in verpakkingen van 20, 30, 40, 50, 60 en 100 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor het verwijderen.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Egis Pharmaceuticals PLC
Kereszturi ut 30-38
H-1106 , Boedapest
Hongarije

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Betabare 24 mg, tabletten is geregistreerd onder RVG 103403.

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

Datum van eerste vergunning: 05 november 2008
Datum van laatste hernieuwing: 31 augustus 2012

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 5.1, 5.2 en 5.3: 17 augustus 2020