

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betaserc 24, tabletten 24 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 24 mg betahistinedihydrochloride overeenkomend met 15,63 mg betahistine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Een ronde, biconvexe tablet, voorzien van een breukstreep, wit tot bijna wit, met afgekante hoeken. De diameter is 10 mm, het gewicht is ongeveer 375 mg. De inscriptie is 289 aan beide kanten van de breukstreep aan één kant van de tablet. De breukstreep is alleen bedoeld om het breken en het innemen te vergemakkelijken en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Syndroom van Menière gedefinieerd door het volgende drietal kernsymptomen:

- Vertigo (met misselijkheid/braken)
- Gehoorverlies (hardhorendheid)
- Tinnitus

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

De aanbevolen startdosering is 24 mg betahistine.

Indien deze dosering niet voldoende is, kan de maximale dagelijkse dosering worden verhoogd tot 48 mg betahistine.

Als de maximale dagelijkse dosering van 48 mg is geïndiceerd, nemen volwassenen een tablet van 24 mg tweemaal daags in (in de ochtend en in de avond).

De dosering dient individueel te worden aangepast, op geleide van de respons.

Pediatrische patiënten:

Het gebruik van Betaserc 24 door kinderen tot 18 jaar wordt niet aangeraden vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Oudere patiënten:

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

Verminderde nierfunctie:

Er zijn geen specifieke gegevens uit klinische studies beschikbaar voor deze patiëntengroep, maar op basis van postmarketing ervaring lijkt een aanpassing van de dosis niet nodig.

Verminderde leverfunctie:

Er zijn geen specifieke gegevens uit klinische studies beschikbaar voor deze patiëntengroep, maar op basis van postmarketing ervaring lijkt een aanpassing van de dosis niet nodig.

Wijze van toediening

Bij voorkeur tijdens de maaltijden met wat water

Behandelduur

Verbetering kan soms alleen worden waargenomen na een paar weken behandeling. De beste resultaten worden soms bereikt na een aantal maanden. Er zijn aanwijzingen dat behandeling vanaf het begin van de aandoening de progressie van de ziekte en/of gehoorverlies in een latere fase van de ziekte voorkomt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (een van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
Feochromocytoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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 monoaminooxidase (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 histamine, 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 syndroom van Menière gedefinieerd door het volgende drietal kernsymptomen: vertigo, gehoorverlies, tinnitus. De aandoening kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen negatief beïnvloeden. In klinische studies die speciaal opgezet waren om de invloed te onderzoeken van betahistine op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen, zijn geen of verwaarloosbare negatieve effecten waargenomen.

4.8 Bijwerkingen

In placebogecontroleerde klinische studies met patiënten behandeld met betahistine zijn de volgende bijwerkingen gevonden met hieronder vermeldde frequenties: zeer vaak (≥ 10); vaak: ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: misselijkheid, dyspepsie.

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: hoofdpijn.

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

Immuunsysteemaandoeningen:

Overgevoeligheidsreacties, bijvoorbeeld anafylaxie

Maagdarmsstelselaandoeningen:

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

Huid-en onderhuidsaandoeningen:

Allergische huid- en onderhuidreacties, met name angioneurotisch oedeem, urticaria, huiduitslagen 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 gebruikelijke ondersteunende maatregelen te omvatten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: anti-vertigomiddelen, ATC-code: N07CA01

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van betahistine is slechts gedeeltelijk bekend. Er zijn verschillende aannemelijke hypothesen die ondersteund worden door dierstudies en gegevens bij mensen:

- Betahistine beïnvloedt het histaminerge systeem:
Betahistine werkt zowel als een gedeeltelijke histamine H₁-receptoragonist als een histamine H₃-receptorantagonist, ook in neuronaal weefsel, en heeft een verwaarloosbare H₂-receptor activiteit. Betahistine verhoogt de omzetting en vrijmaking van histamine door de presynaptische H₃-receptoren te blokkeren en de downregulatie van de H₃-receptor te induceren.
- Betahistine kan de bloedstroom naar zowel de cochleaire omgeving als naar de hersens in hun geheel doen toenemen:
Farmacologische dierproeven lieten zien dat de doorbloeding in de stria vascularis van het binnenoor verbetert, waarschijnlijk door een relaxerende werking van de precapillaire sphincters van de microcirculatie in het binnenoor. Ook is aangetoond dat betahistine bij mensen de cerebrale bloedstroom verhoogt.
- Betahistine vergemakkelijkt de vestibulaire compensatie:
Betahistine versnelt de vestibulaire genezing na eenzijdige neurectomie bij dieren door het stimuleren en faciliteren van de centrale 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 behandeling met betahistine gereduceerd.
- Betahistine verandert het vuren van het neuron in de vestibulaire kernen:
Er is ook ontdekt dat betahistine een dosisafhankelijk inhiberend effect heeft op het ontstaan van pieken van neuronen in de laterale en mediale vestibulaire kernen.

Farmacodynamische effecten

De farmacodynamische eigenschappen, zoals die zijn aangetoond bij dieren, kunnen bijdragen aan het therapeutisch voordeel van betahistine in het vestibulaire systeem.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van betahistine is aangetoond in studies bij patiënten met vestibulaire vertigo en met de ziekte van Menière, zoals bewezen is door verbeteringen in ernst en frequentie van vertigo aanvallen

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Oraal toegediend betahistine wordt 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.

Tijdens voedselinname is de C_{\max} lager dan tijdens nuchtere omstandigheden. 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).

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 gemakkelijk 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/non-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 chronische toxiciteitsstudie 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

Betaserc 24 tabletten bevatten microkristallijne cellulose, mannitol (E421), citroenzuurmonohydraat, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel heeft geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Betaserc 24 tabletten worden geleverd in verpakkingen van 20, 50, 60, 100 tabletten verpakt in blisterverpakkingen van PVC/PVDC met een grijs aluminium afdekfolie met 10 of 20 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen 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

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

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

RVG 111897

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 augustus 2013.

Datum van laatste verlenging: 6 juni 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 7 en 9: 1 april 2018.