


Betahistine diHCl Aurobindo 8, 16, 24 mg, tabletten RVG 115059, 115062, 115063	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 1 van 8

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betahistine diHCl Aurobindo 8 mg, tabletten
 Betahistine diHCl Aurobindo 16 mg, tabletten
 Betahistine diHCl Aurobindo 24 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 8 mg betahistinedihydrochloride.
 Elke tablet bevat 16 mg betahistinedihydrochloride.
 Elke tablet bevat 24 mg betahistinedihydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Betahistine diHCl Aurobindo 8 mg, tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde (diameter 7,0 mm), platte niet-omhulde tabletten met de opdruk 'X' aan de ene kant en '87' aan de andere kant.

Betahistine diHCl Aurobindo 16 mg, tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde (diameter 8,5 mm), niet-omhulde tabletten met de opdruk 'X' en een breukstreep aan de ene kant en '88' aan de andere kant.
 De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Betahistine diHCl Aurobindo 24 mg, tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde (diameter 10,0 mm), niet-omhulde tabletten met de opdruk 'X' en een breukstreep aan de ene kant en '89' aan de andere kant.
 De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties


Betahistine Aurobindo is geïndiceerd voor de behandeling van het Ménière'syndroom. Symptomen hiervan kunnen zijn: vertigo, tinnitus, gehoorverlies en misselijkheid.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De initiële orale behandeling is driemaal daags 8 mg tot 16 mg, bij voorkeur ingenomen met voedsel.

Betahistine diHCl Aurobindo 8, 16, 24 mg, tabletten RVG 115059, 115062, 115063	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 2 van 8

Onderhoudsdoseringen vallen over het algemeen binnen het bereik van 24 - 48 mg per dag. De dagelijkse dosis moet gedurende de dag in 2 of 3 verdeelde doses worden gegeven. De dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 48 mg. De dosering kan aan de individuele behoeften van de patiënt worden aangepast. Soms wordt verbetering pas na een aantal weken behandeling bemerkt. De beste resultaten worden soms al na enkele maanden behaald. Er zijn aanwijzingen dat behandeling vanaf het begin van de ziekte progressie van de ziekte en/of gehoorverlies in latere stadia van de ziekte voorkomt.

Betahistine Aurobindo 8 mg/16 mg:

8 mg tabletten	16 mg tabletten
1 - 2 tabletten	½ - 1 tablet
3 keer/dag	3 keer/da9

Betahistine Aurobindo 24 mg:

De aanbevolen startdosering is 24 mg betahistine.

Als de maximale dosis van 48 mg is geïndiceerd, nemen volwassen één tablet van 24 mg tweemaal daags (s 'ochtends en 's avonds).

24 mg tabletten
1 tablet 2 keer/dag

Verminderde nierfunctie:

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

Oudere patiënten:

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

Pediatrische patiënten:


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

Wijze van toediening

Neem de tabletten met een glas water in, bij voorkeur tijdens of direct na de maaltijd met wat water. Betahistine kan lichte indigestie veroorzaken (vermeld in rubriek 4.8). Inname van betahistine met voedsel kan indigestie verlichten.

4.3 Contra-indicaties

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

Betahistine diHCl Aurobindo 8, 16, 24 mg, tabletten RVG 115059, 115062, 115063	 AUROBINDO Rev.nr. 2303 Pag. 3 van 8
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	

Betahistine is gecontra-indiceerd bij patiënten met feochromocytoom. Aangezien betahistine een synthetisch analoog van histamine is, kan het de vrijgifte 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 dyspepsie incidenteel gezien is bij patiënten die betahistine gebruiken.

Patiënten met bronchiale astma en maagzweer dienen tijdens de behandeling met betahistine zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Men dient voorzichtig te zijn in het voorschrijven van betahistine aan patiënten met urticaria, huiduitslag of allergische rhinitis, in verband met de mogelijkheid dat deze symptomen verergeren.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige hypotensie.

Betahistine is niet de geschikte behandeling voor de volgende pathologieën:

- Goedaardige paroxismale duizeligheid
- Duizeligheid gerelateerd aan een aandoening van het centrale zenuwstelsel.

Voorzorgsmaatregelen voor gebruik

Inname van dit middel tijdens de maaltijd helpt gastralgie te voorkomen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen bewezen gevallen van gevaarlijke interacties. 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.

Hoewel er op theoretische basis een antagonisme verwacht kan worden tussen betahistine en antihistaminica, zijn zulke interacties niet gemeld.


Er is een geval gemeld van een interactie met ethanol en een verbinding die pyrimethamine bevat met dapson. Tevens is een geval gemeld van potentiëring van betahistine met salbutamol.

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 histamine-analoog is, zou een interactie van betahistine met H1-antagonisten de werkzaamheid van één van deze actieve stoffen, of beide, kunnen beïnvloeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Betahistine diHCl Aurobindo 8, 16, 24 mg, tabletten RVG 115059, 115062, 115063	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 4 van 8

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, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling en postnatale ontwikkeling 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 (zie rubriek 5.3).

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

Betahistine is geïndiceerd voor vertigo, gehoorverlies en tinnitus. Deze aandoeningen zijn gerelateerd aan het syndroom van Ménière wat een negatieve invloed kan hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. In klinische studies speciaal ontworpen om de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen te onderzoeken, had betahistine geen of verwaarloosbare effecten.

4.8 Bijwerkingen

Tijdens placebogecontroleerde klinische studies en na het in de handel brengen van het product zijn de volgende bijwerkingen gemeld met de hieronder aangegeven frequenties onder patiënten die met betahistine werden behandeld: Zeer vaak (≥ 10); vaak: ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$). Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: hoofdpijn.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: misselijkheid, dyspepsie.


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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Niet bekend: trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen:

Niet bekend: Overgevoelighedsreacties, bijvoorbeeld anafylaxie

Betahistine diHCl Aurobindo 8, 16, 24 mg, tabletten RVG 115059, 115062, 115063	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 5 van 8

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Niet bekend: Milde maagklachten (zoals overgeven, buikpijn, droge mond, diarree, 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 onderhuidsandoeningen:

Niet bekend: Allergische huid- en onderhuidreacties, met name 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

Er zijn een aantal gevallen van overdosering gemeld. Enkele patiënten ervoeren licht tot matige symptomen met doseringen tot 640 mg (bijv. misselijkheid, slaperigheid, buikpijn). Andere symptomen van een betahistine-overdosering zijn braken, dyspepsie, ataxie en toevallen. Meer ernstige complicaties (bijv. stuip trekking, long-of hartcomplicaties) zijn waargenomen in gevallen van opzettelijke overdosering van betahistine, vooral in combinatie met een overdosis van andere geneesmiddelen. Er is geen specifiek antidotum beschikbaar. Maagspoelen en symptomatische behandeling worden aanbevolen binnen één uur na inname. Behandeling van overdosering dient algemene ondersteunende maatregelen te omvatten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 2,7 Centraal zenuwstelsel. Anti-emeticum en anti-vertigomiddelen, ATC-code: N07CA01

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 zijn 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 sfincters van de microcirculatie in het binnenoor.

Ook is aangetoond dat betahistine bij mensen de cerebrale bloedstroom verhoogt.

Betahistine diHCl Aurobindo 8, 16, 24 mg, tabletten RVG 115059, 115062, 115063	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 6 van 8

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.

Betahistine vermindert de elektrische activiteit van polysynaptische neuronen in de vestibulaire kernen na intraveneuze toediening bij dieren.

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

De werkzaamheid van betahistine is aangetoond in studies bij patiënten met vestibulaire vertigo en met de ziekte van Ménière, zoals is bewezen 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 gastro-intestinale systeem. Na absorptie wordt het snel en bijna volledig gemetaboliseerd in 2-pyridylazijnzuur (2-PAA) (farmacologisch inactief). Plasmaspiegels van betahistine zijn zeer laag (bv. onder de detectiegrens van 100 pg/ml). Farmacokinetische analyses zijn daarom gebaseerd op 2-PAA metingen in plasma en urine.

Bij gevoede toestand 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%.

Biotransformatie


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:

Betahistine diHCl Aurobindo 8, 16, 24 mg, tabletten RVG 115059, 115062, 115063	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 7 van 8

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

Herhaalde dosistoxiciteitsstudies met een duur van zes maanden bij honden en een duur van 18 maanden bij albinoratten lieten geen klinisch relevante schadelijke effecten zien bij dosisniveaus binnen het bereik van 2,5 tot 120 mg.kg⁻¹.

Chronische toxiciteit:

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

Chronische orale toxiciteitstests gedurende 18 maanden bij ratten bij een dosis van 500 mg/kg en 6 maanden bij honden bij een dosis van 25 mg/kg toonden aan dat betahistine goed werd verdragen zonder definitieve toxiciteiten.

Mutageen en carcinogeen potentieel:

Betahistine bezit geen mutageen potentieel en er werd geen carcinogeniteit aangetoond bij ratten. In een chronische toxiciteitsstudie van 18 maanden bij ratten leverde betahistine tot een dosis van 500 mg/kg geen enkel bewijs voor carcinogeen potentieel. In uitgevoerde testen bij zwangere konijnen werd geen bewijs getoond van teratologische effecten.

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
Povidon
Crospovidon
Citraenzuur
Colloïdaal watervrij silica
Talk
Stearinezuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Betahistine diHCl Aurobindo 8, 16, 24 mg, tabletten RVG 115059, 115062, 115063	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2303 Pag. 8 van 8

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van polyamide/ aluminium/ PVC/ aluminium:

8 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 84, 90, 100 en 120 tabletten.

16 mg: 10, 20, 30, 60, 84 en 90 tabletten.

24 mg: 10, 20, 30, 50, 60 en 90 tabletten.

Witte ondoorzichtige HDPE-fles met een dop van polypropyleen met een katoenen spoel: 30 en 1000 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.

Baarnsche Dijk 1

3741 LN Baarn

Nederland

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

Betahistine diHCl Aurobindo 8 mg, tabletten RVG 115059

Betahistine diHCl Aurobindo 16 mg, tabletten RVG 115062

Betahistine diHCl Aurobindo 24 mg, tabletten RVG 115063

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 december 2014

Datum van laatste verlenging: 10 juli 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke herziening betreft rubrieken: 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 4.9, 5.2, 5.3, 6.1: 1 januari 2023