

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betahistine AmaroX 8 mg, tabletten  
Betahistine AmaroX 16 mg, tabletten  
Betahistine AmaroX 24 mg, tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

#### Betahistine AmaroX 8 mg, tabletten

Elke tablet bevat 8 mg betahistinedihydrochloride overeenkomend met 5,21 mg betahistine.

#### Betahistine AmaroX 16 mg, tabletten

Elke tablet bevat 16 mg betahistinedihydrochloride overeenkomend met 10,42 mg betahistine.

#### Betahistine AmaroX 24 mg, tabletten

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

Tablet

#### Betahistine AmaroX 8 mg, tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, platte tabletten met schuine rand met de inscriptie '8' aan de ene kant en 'B' aan de andere kant (diameter van 7 mm en dikte van 2,50 mm).

#### Betahistine AmaroX 16 mg, tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tabletten met breukgleuf met de inscriptie '16/B' aan de ene kant en glad aan de andere kant (diameter van 8,5 mm en dikte van 4,20 mm).

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

#### Betahistine AmaroX 24 mg, tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tabletten met breukgleuf met de inscriptie '24/B' aan de ene kant en glad aan de andere kant (diameter van 10 mm en dikte van 4,40 mm).

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties:

Betahistine AmaroX is geïndiceerd voor de behandeling van vertigo, tinnitus en gehoorverlies geassocieerd met het syndroom van Ménière.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

*Volwassenen (inclusief ouderen):* Aanvankelijk 8-16 mg driemaal daags bij voorkeur bij de maaltijd innemen. Onderhoudsdoses liggen over het algemeen tussen 24-48 mg per dag.

*Pediatrische patiënten:* niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid

*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.

*Nierinsufficiëntie:* 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.

*Leverinsufficiëntie:* 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.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Neem de tabletten met een glas water in, bij voorkeur tijdens of direct na de maaltijd.

### **4.3 Contra-indicaties**

Feochromocytoom. Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van hulpstof(fen).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van maagzweren.

Klinische intolerantie voor betahistine bij patiënten met bronchiale astma is bij relatief weinig patiënten aangetoond. Deze patiënten moeten tijdens de therapie zorgvuldig worden gecontroleerd.

### **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 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**

Duizeligheid, oorsuizen en gehoorverlies geassocieerd met het syndroom van Ménière kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen negatief beïnvloeden. 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 zijn de volgende bijwerkingen gemeld met de hieronder aangegeven frequenties onder patiënten die met betahistine werden behandeld: Zeer vaak ( $\geq 10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); 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 postmarketinggebruik en in wetenschappelijke literatuur. Een frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald en daarom worden deze bijwerkingen geclassificeerd als “niet bekend”.

#### Immuunsysteemaandoeningen:

Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gerapporteerd.

#### Maagdarmsstelselaandoeningen:

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

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

Overgevoelighedsreacties van de huid en onderhuid zijn gezien, in het bijzonder 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](http://www.lareb.nl).

### **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 complicaties (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 standaard ondersteunende maatregelen te bevatten.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 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 H<sub>1</sub>-receptoragonist als een histamine H<sub>3</sub>-receptorantagonist, ook in neuronaal weefsel, en heeft een verwaarloosbare H<sub>2</sub>-receptor activiteit. Betahistine verhoogt de omzetting en vrijmaking van histamine door de presynaptische H<sub>3</sub>-receptoren te blokkeren en de downregulatie van de H<sub>3</sub>-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 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 H<sub>3</sub>-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.

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). Plasmaspiegels van betahistine zijn zeer laag. Farmacokinetische analyses zijn daarom gebaseerd op 2-PAA metingen in plasma en urine.

Bij gevoede toestand is de C<sub>max</sub> 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:

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 studie naar chronische toxiciteit bij ratten met een dosis tot 500 mg/kg was er geen enkel bewijs voor carcinogeen vermogen.

### Reproductietoxiciteit

Tijdens studies naar reproductietoxiciteit 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**

Cellulose microkristallijne (E460)

Mannitol (E421)

Silica colloïdaal watervrij (E551)

Citroenzuur (E330)

Talk (E553b)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Alu-PVC/PVdC blisterverpakkingen van 30, 60, 84, 90 en 120 tabletten.

Alu-Alu blisterverpakkingen van 30, 60, 84, 90 en 120 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Amarox Pharma B.V.  
Rouboslaan 32  
2252 TR Voorschoten  
Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Betahistine AmaroX 8 mg, tabletten: RVG 127009  
Betahistine AmaroX 16 mg, tabletten: RVG 127011  
Betahistine AmaroX 24 mg, tabletten: RVG 127012

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 februari 2022

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 2 november 2022