

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betahistine 2HCl ADOH 16 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 16 mg betahistinedihydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 140 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Een ronde, biconvexe tablet met aan beide zijden afgeplatte randen, diameter van 9 mm. Aan één zijde de inscriptie 'B 16' en een breukstreep aan de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Betahistine wordt toegepast voor de behandeling van Ménière's syndroom, waarvan vertigo, tinnitus, gehoorverlies en misselijkheid de symptomen kunnen zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief ouderen):

De orale begin dosering voor volwassenen bedraagt driemaal daags 8 tot 16 mg, in te nemen met voedsel.

De onderhoudsdosering bedraagt meestal 24 tot 48 mg per dag. De dosering kan worden aangepast aan de behoeften van de patiënt.

Pediatische patiënten:

Toediening van betahistine aan kinderen onder de 18 jaar wordt ontraden vanwege gebrek aan gegevens over de werkzaamheid en veiligheid.

Oudere patiënten:

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

Patiënten met nierinsufficiëntie:

Er zijn geen gegevens uit klinische studies beschikbaar, maar op basis van postmarketingervaring is een aanpassing van de dosis niet vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Patiënten met leverinsufficiëntie:

Er zijn geen gegevens uit klinische studies beschikbaar, maar op basis van postmarketingervaring is een aanpassing van de dosis niet vereist bij patiënten met leverinsufficiëntie.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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.

Bevat lactosemonohydraat: Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is een geval gemeld over een interactie met alcohol en een middel dat een combinatie van pyrimethamine en dapson bevat. Daarnaast is een geval gemeld over potentiëring van de werking van betahistine door salbutamol.

Er zijn geen in vivo interactie studies uitgevoerd. Op basis van 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. 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 vertigo, tinnitus en gehoorverlies die in verband worden gebracht met de ziekte van Menière. Deze aandoening kan de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen negatief beïnvloeden. Klinische studies speciaal ontworpen rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen te onderzoeken, toonden aan dat betahistine hierop geen of een te verwaarlozen effect heeft.

4.8 Bijwerkingen

De volgende onverwachte bijwerkingen zijn gevonden in placebogecontroleerde klinische studies met hieronder vermeldde frequenties:

De bijwerkingen zijn weergegeven per orgaanklasse en met frequentie van optreden.

Hierbij is:

Zeer vaak: meer dan 1 op de 10 patiënten (>10).

Vaak: meer dan 1 op de 100 patiënten en minder dan 1 op de 10 patiënten (>1/100, < 1/10).

Soms: meer dan 1 op de 1000 patiënten en minder dan 1 op de 100 patiënten (>1/1000, < 1/100).

Zelden: meer dan 1 op de 10.000 patiënten en minder dan 1 op de 1000 patiënten (>1/10.000, <1/1000).

Zeer zelden: minder dan 1 op de 10.000 patiënten, met inbegrip van geïsoleerde gevallen (<1/10.000).

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: hoofdpijn.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: misselijkheid, dyspepsie.

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

Immuunsysteemaandoeningen:

Onbekend: Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gerapporteerd.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Onbekend: 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 onderhuidsandoeningen:

Onbekend: Overgevoeligheidsreacties van de huid en onderhuid, 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.

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. 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 hypothesen uit dierstudies en gegevens bij mensen:

● Betahistine beïnvloedt het histaminerge systeem:

Betahistine fungeert zowel als een zwakke histamine H1-receptor agonist als een sterke histamine H3-antagonist, ook in het zenuwweefsel. De H2-receptor activiteit is verwaarloosbaar (bijv. stimulering van de maagzuursecretie). Betahistine verhoogt de omzet en het vrijkomen van histamine door presynaptische H3-receptoren te blokkeren en de downregulering van H3-receptoren te induceren.

● Betahistine kan de bloedstroom naar het binnenoor en de hersenen doen toenemen:

Farmacologische dierproeven laten zien dat de doorstroming in de stria vascularis van het binnenoor verbetert, waarschijnlijk door een relaxerende werking van de

precapillaire sphincters van de microcirculatie in het binnenoor. Betahistine liet ook een toename in de cerebrale doorbloeding bij mensen zien.

- Betahistine faciliteert de vestibulaire compensatie:

Betahistine versnelt de vestibulaire genezing na eenzijdige neurectomie bij dieren door het stimuleren en faciliteren van 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 betahistine gereduceerd.

- Betahistine verandert het afgeven van actiepotentialen van het neuron in de vestibulaire kernen:

Betahistine heeft tevens een dosisafhankelijk inhiberend effect op het afgeven van actiepotentialen van neuronen in de laterale en mediale vestibulaire kernen. Farmacodynamische eigenschappen zoals aangetoond bij dieren kunnen bijdragen aan het therapeutische voordeel van betahistine in het vestibulaire systeem.

- Het syndroom van Menière wordt gekenmerkt door aanvallen van duizeligheid, oorsuizen, hoofdpijn en misselijkheid. Op den duur kan gehoorverlies optreden. Uit klinische studies blijkt dat betahistine een aanval kan voorkomen en de ernst van de aanvallen kan verminderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Een tablet betahistine wordt na orale toediening 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. Tijdens voedselinname is de C_{max} lager dan tijdens vasten. De totale absorptie van betahistine is echter vergelijkbaar onder beide omstandigheden, wat erop wijst dat voedselinname 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 plasmaconcentratie van 2-PAA zijn maximum na 1 uur en heeft een halfwaardetijd van ongeveer 3,5 uur.

Eliminatie

2-PAA wordt snel in de urine uitgescheiden (maximum 1 uur na inname). 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 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, wat wijst op minimale relevantie tijdens klinisch gebruik.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon,
Microkristallijne cellulose,
Lactosemonohydraat,
Colloïdale watervrije silica,
Crospovidon,
Stearinezuur.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1.3 : SmPC, Labelling and Package Leaflet

1.3.1 : SmPC

Bladzijde : 7/8

Alu/PVC/PVDC blisters in een kartonnen doosje. Verpakkingsgrootte: 14, 20, 42, 50, 60, en 84 tabletten. Niet elke verpakkingsgrootte is verkrijgbaar

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzonderheden.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543 JA Nijmegen
Nederland

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 22868

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

Datum van de eerste verlenging van de vergunning: 29 maart 1999
Datum van de verlenging: 23 oktober 2010

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 12 januari 2023