

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betahistine diHCl Viatris 8 mg, tabletten
Betahistine diHCl Viatris 16 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 8 mg betahistinedihydrochloride, overeenkomend met 5,21 mg betahistine.
Elke tablet bevat 16 mg betahistinedihydrochloride, overeenkomend met 10,42 mg betahistine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Betahistine diHCl Viatris 8 mg

Een ronde, platte, witte tot bijna witte tablet met schuine randen, met aan één zijde de inscriptie "256".
De diameter is ongeveer 7 mm.

Betahistine diHCl Viatris 16 mg

Een ronde, dubbelbolle, witte tot bijna witte tablet met breukstreep en schuine randen. De inscriptie "267" staat aan beide kanten van de breukstreep op één zijde.

De diameter is ongeveer 8,5 mm.

De tablet kan verdeeld worden in twee gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Betahistine is geïndiceerd voor de behandeling van vertigo, tinnitus, gehoorverlies en misselijkheid die in verband staan met het syndroom van Ménière.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (waaronder ouderen)

Eerste orale behandeling is driemaal daags 8 mg tot 16 mg, ingenomen met voedsel.

Onderhoudsdoseringen vallen over het algemeen binnen het bereik van 24 - 48 mg per dag.

De dosering kan aan de individuele behoeften van de patiënt worden aangepast.

Pediatrische patiënten

Betahistine tabletten worden niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen tot 18 jaar, omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en veiligheid.

Oudere patiënten:

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

Patiënten met een verminderde nierfunctie:

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

Patiënten met een verminderde leverfunctie:

Er zijn geen gegevens uit klinische studies beschikbaar, maar op basis van post-marketing ervaring is een aanpassing van de dosis niet vereist bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3. Contra-indicaties

- Feochromocytoom. Omdat betahistine een synthetisch analoog is van histamine, kan het vrijkomen induceren van catecholaminen uit de tumor, hetgeen resulteert in ernstige hypertensie.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Gelijktijdig gebruik met antihistaminica (zie rubriek 4.5).

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 dyspepsia incidenteel gezien wordt bij patiënten die betahistine gebruiken.

Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten met astmatische bronchitis.

Patiënten met astma bronchiale (klinische intolerantie is waargenomen bij relatief weinig patiënten) en patiënten met ulcus pepticum in de anamnese dienen tijdens de behandeling zorgvuldig gecontroleerd te worden.

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

Betahistine is niet geïndiceerd voor de behandeling van de volgende ziekten: benigne paroxismale duizeligheid en duizelingen in verband met een aandoening van het centraal zenuwstelsel.

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 histamine, kan interactie van betahistine met antihistaminica in theorie de werkzaamheid van een van deze middelen beïnvloeden.

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.

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

Duizeligheid, oorsuizen en gehoorverlies geassocieerd met het syndroom van Ménière kan een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid en het gebruik van machines. Klinische studies speciaal ontworpen om de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen te onderzoeken, toonden aan dat betahistine hierop geen of een te verwaarlozen effect heeft.

Echter, in zeldzame gevallen werd slaperigheid gemeld in verband met betahistine. Men dient patiënten te adviseren dat wanneer ze dit verschijnsel opmerken, ze activiteiten moeten vermijden waarbij ze zich moeten concentreren, zoals autorijden en machines bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Betahistine wordt over het algemeen goed verdragen en er zijn relatief weinig bijwerkingen gemeld.

De frequentie categorieën toegewezen aan de hieronder vermelde bijwerkingen zijn schattingen, aangezien er voor de meeste reacties geen geschikte gegevens zijn om de incidentie te berekenen. Daarnaast kan de incidentie van de bijwerkingen, die aan betahistinedihydrochloride toegeschreven worden, afhangen van de indicatie.

Er zijn gegevens uit klinisch onderzoek gebruikt om de frequentie te bepalen van bijwerkingen die zeer vaak tot zeer zelden voorkomen. De frequenties toegeschreven aan alle andere ongewenste effecten (dat wil zeggen, die voorkomen $< 1/1.000$) zijn met name vastgesteld met gebruikmaking van post-marketinggegevens en verwijzen meer naar het aantal meldingen dan naar de echte frequentie.

De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van de frequentie:

zeer vaak $\geq 1/10$, vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$, soms $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$, zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$, zeer zelden $< 1/10.000$, onbekend (op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld ; spontaan gemeld tijdens post-marketing gebruik en in de wetenschappelijke literatuur).

MedDRA systeem orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Zelden	Zeer zelden	Onbekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen				trombo-cytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen					Overgevoelighedsreacties, zoals anafylaxie
Zenuwstelsel-aandoeningen		hoofdpijn	slaperigheid		

Maagdarmstelsel-aandoeningen	droge mond, diarree	misselijkheid, dyspepsie			lichte maagdarmklachten (zoals braken, gastro-intestinale pijn, opgezetten buik en een opgeblazen gevoel). Deze kunnen normaal gesproken worden behandeld door de dosis tijdens de maaltijd in te nemen of door het verlagen van de dosis.
Huid- en onderhuid-aandoeningen					Huiduitslag, cutane en subcutane overgevoeligheidsreacties, met name angioneurotisch oedeem, urticaria, uitslag en pruritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			asthenie		
Onderzoeken				toename van transaminases	

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

Symptomen

De symptomen van betahistine-overdosering zijn misselijkheid, braken, dyspepsie, ataxia en convulsies bij hogere doses.

Enkele gevallen van overdosering zijn gemeld. Sommige patiënten ervoeren milde tot matige effecten met doseringen tot 640 mg, met (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.

In geval van overdosering kan absorptieverminderende therapie toegepast worden (toediening van geactiveerde kool gecombineerd met laxans). In geval van ernstige histaminerge effecten kan toediening van een antihistaminicum overwogen worden.

Behandeling

Geen specifiek antidotum. Bij de behandeling van overdosering dient men maagspoeling, symptomatische behandeling en de standaard ondersteunende maatregelen te overwegen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivertigomiddelen, ATC-code: N07CA01

Het werkingsmechanisme van betahistine is slechts gedeeltelijk bekend. Enkele orale doses betahistine van maximaal 32 mg bij normale personen produceerde maximale suppressie van geïnduceerde vestibulaire nystagmus 3-4 uur post-dosis, waarbij hogere doses effectiever waren in het reduceren van de duur van de nystagmus.

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.

Pulmonaire epitheliale permeabiliteit bij de mens wordt verhoogd door betahistine. Dit werd afgeleid van een reductie in de tijd van klaring van de longen naar het bloed van een radioactieve marker. Deze werking wordt voorkomen door orale voorbehandeling met terfenadine, een bekende H1-receptorblokker.

Terwijl histamine positieve inotropische effecten heeft op het hart, is van betahistine niet bekend of dit het hartminuutvolume verhoogt en kan het vasodilatatoire effect in sommige patiënten een lichte daling in de bloeddruk veroorzaken.

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 faciliteert de vestibulaire compensatie

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

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 gegevens

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_{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

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 chronischetoxiciteitsstudie 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

Microkristallijne cellulose
Mannitol (E421)
Citroenzuurmonohydraat (E330)
Colloïdale watervrije silica
Talk (E553b)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bekend.

6.3. Houdbaarheid

Blister: 3 jaar
Verpakking: 2 jaar
Na opening: 90 dagen

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminium doordrukstrips. Verkrijgbaar in verpakkingen van 20, 28, 30, 56, 84, 90, 100, 112, 120, 168 en 180 tabletten.

Witte polypropyleen tablettencontainer afgesloten met polyethyleen doppen met polyethyleen vuller. Verkrijgbaar in verpakkingen van 1000 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatris Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

RVG 24681
RVG 24682

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 2000
Datum van laatste hernieuwing: 9 december 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 25 mei 2023