

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betahistine Viatris 16 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Ronde, biconvexe, witte tot gebroken witte tablet met breukstreep, met schuin aflopende randen en de inscriptie "267" aan weerszijden van de breukstreep aan één tabletzijde. De diameter is ongeveer 8,5 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Betahistine Viatris is geïndiceerd voor de behandeling van duizeligheid, oorsuizen, gehoorverlies en misselijkheid geassocieerd met het syndroom van Ménière.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief bejaarden)

De initiële orale behandeling is 8 mg tot 16 mg driemaal daags, ingenomen met voedsel. De onderhoudsdoses liggen over het algemeen in het bereik van 24 – 48 mg per dag.

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

Pediatrische patiënten

Betahistine Viatris tabletten is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar wegens onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

Geriatrische patiënten

Hoewel de gegevens van klinische studies met deze patiëntengroep beperkt zijn, zijn er aanwijzingen uit de uitvoerige postmarketingervaring dat voor deze patiëntenpopulatie geen aanpassing van de dosering noodzakelijk is.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er zijn geen specifieke klinische studies beschikbaar met deze patiëntengroep, maar uit de postmarketingervaring blijkt dat een aanpassing van de dosering niet noodzakelijk is.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er zijn geen specifieke klinische studies beschikbaar met deze patiëntengroep, maar uit de postmarketingervaring blijkt dat een aanpassing van de dosering niet noodzakelijk is.

Wijze van toediening
Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Feochromocytoom. Aangezien betahistine een synthetisch analoog is van histamine, kan het de afgifte van catecholamines induceren uit de tumor, wat kan leiden tot ernstige hypertensie.

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1. vermelde hulpstoffen. Gelijktijdig gebruik met antihistamines (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ulcus pepticum of een voorgeschiedenis daarvan, omdat soms dyspepsie opgetreden is bij patiënten op betahistine.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met astma bronchiale.

Patiënten met astma bronchiale (aangezien er klinische intolerantie werd gezien bij een relatief klein aantal patiënten) en voorgeschiedenis van ulcus pepticum moeten onder nauwlettend toezicht gehouden worden tijdens de therapie.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van betahistine aan patiënten met netelroos, uitslag of allergische rhinitis, vanwege de mogelijkheid dat deze symptomen verergeren.

Betahistine Viatrix is niet geïndiceerd voor de behandeling van de volgende aandoeningen: benigne paroxysmale duizeligheid en vertigo als gevolg van een aandoening aan het centraal zenuwstelsel.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen *in vivo* onderzoek naar interacties uitgevoerd. Op basis van *in vitro* gegevens, wordt er *in vivo* geen inhibitie verwacht van de cytochroom P 450 enzymen.

In vitro gegevens wijzen op een inhibitie van het betahistinemetabolisme door geneesmiddelen die monoamino-oxidase (MAO) remmen, inclusief MAO subtype B (bv. selegiline). Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van betahistine en MAO-remmers (inclusief MAO-B selectieve).

Aangezien betahistine een analoog is van histamine, kan de interactie van betahistine met antihistamines theoretisch de werkzaamheid van één van deze geneesmiddelen beïnvloeden.

Er werd een geval gemeld van een interactie met ethanol en een bereiding met pyrimethamine en dapson en nog een ander geval van potentiëring van betahistine door salbutamol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van betahistine bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit bij klinisch relevante therapeutische blootstelling. Uit voorzorg is het beter betahistine te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of betahistine bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Betahistine wordt uitgescheiden in de moedermelk bij ratten. In dieronderzoek werden alleen postpartumeffecten gezien bij zeer hoge doses.

Het belang van het geneesmiddel voor de moeder moet afgewogen worden tegen de voordelen van borstvoeding en de mogelijke risico's voor het kind.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek bij ratten zijn geen effecten op de vruchtbaarheid gebleken.

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

Vertigo, tinnitus en gehoorverlies ten gevolge van het syndroom van Ménière kunnen het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken negatief beïnvloeden. In klinische studies die meer specifiek waren opgezet om het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken, te onderzoeken, had betahistine geen of verwaarloosbare effecten.

Er zijn echter zeldzame meldingen van sufheid geassocieerd met betahistine. Patiënten moeten geïnformeerd worden dat ze, als ze deze effecten gewaarworden, activiteiten moeten vermijden die concentratie vereisen zoals het besturen van voertuigen of bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Betahistine Viatris wordt over het algemeen goed verdragen en er werden vrij weinig bijwerkingen gemeld. De frequentie van categorieën waarin de bijwerkingen hieronder worden ingedeeld, zijn schattingen, aangezien er voor de meeste reacties onvoldoende gegevens zijn om de incidentie te berekenen. Bovendien kan de incidentie van bijwerkingen als gevolg van het gebruik van betahistine dihydrochloride variëren naar gelang van de indicatie.

Gegevens uit klinisch onderzoek werden gebruikt om de frequentie te bepalen van zeer vaak tot zelden voorkomende bijwerkingen. De frequenties waarin alle andere bijwerkingen worden ingedeeld (zoals die met een frequentie $<1/1000$) werden voornamelijk bepaald met behulp van gegevens verkregen na het in de handel brengen, en geven meer een meldingsfrequentie weer dan een effectieve frequentie.

De volgende conventie werd gebruikt voor de classificatie van de frequenties: 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 $<1/1.000$), zeer zelden ($<1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald); spontaan gemeld tijdens het gebruik na het in de handel brengen en in de wetenschappelijke literatuur)

MedDRA Systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen				trombo- cytopenie	
Immuunsysteem- aandoeningen					overgevoeligheds- reacties, bv. anafylaxie
Zenuwstelsel- aandoeningen		hoofdpijn	slaperigheid		
Maagdarmstelsel- aandoeningen	droge mond, diarree	misselijkheid, dyspepsie			lichte maagklachten (bv. braken, gastro- intestinale pijn, opgezetten buik en gasontwikkeling). Deze kunnen normaal verholpen worden door de dosis in te nemen tijdens de maaltijden of door de dosis te verlagen
Huid- en onderhuid- aandoeningen					huiduitslag, overgevoeligheds- reacties van de huid en onderhuid, in het bijzonder angioneurotisch oedeem, netelroos, uitslag en jeuk.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen			asthenie		
Onderzoeken				stijging in trans- aminasen	

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

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

De symptomen van overdosering met betahistine zijn misselijkheid, braken, dyspepsie, ataxie en toevallen bij hogere doses.

Er werden een paar gevallen gemeld van overdosering. Sommige patiënten kregen lichte tot matige symptomen bij doses tot 640 mg (bv. misselijkheid, slaperigheid, buikpijn). Ernstigere complicaties (bv. convulsies, long- of hartcomplicaties) werden waargenomen in gevallen van opzettelijke overdosering van betahistine, vooral in combinatie met andere geneesmiddelen.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum. Behandeling van overdosering moet maagspoeling, symptomatische behandeling en standaard ondersteunende maatregelen omvatten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivertigobereidingen, ATC-code: N07CA01

Het werkingsmechanisme van betahistine is slechts ten dele bekend. Eenmalige orale doses betahistine tot 32 mg produceerden bij normale patiënten 3-4 uur na toediening een maximale suppressie van geïnduceerd vestibulair nystagmus. Hogere doses waren doeltreffender om de duur van nystagmus te verkorten.

Er zijn diverse aannemelijke hypothesen die ondersteund worden door dierstudies en gegevens bij de mens:

Betahistine beïnvloedt het histaminerge systeem

Betahistine werkt zowel als een gedeeltelijke histamine H₁-receptoragonist en als histamine H₃-receptorantagonist, ook in neuronaal weefsel, en heeft een verwaarloosbare H₂-receptoractiviteit. Betahistine verhoogt de turnover en afgifte van histamine doordat het de presynaptische H₃-receptoren blokkeert en de downregulatie van H₃-receptoren induceert.

Betahistine verhoogt de permeabiliteit van het longepitheel bij de mens. Dit wordt afgeleid uit de kortere klaringstijd uit de long naar het bloed van een radioactieve merker. Deze werking wordt tegengegaan door een orale voorbehandeling met terfenadine, een bekende H₁-receptorblokker.

Hoewel histamine een positief inotropisch effect heeft op het hart, is van betahistine niet bekend dat dit het hartminuutvolume verhoogt en het vasodilaterende effect kan een kleine bloeddrukdaling veroorzaken bij sommige patiënten.

Betahistine kan zowel de doorbloeding naar het cochleaire gebied als naar de gehele hersenen doen toenemen

Farmacologische tests bij dieren hebben aangetoond dat de doorbloeding in de striae vascularis van het binnenoor verbetert, mogelijk door relaxatie van de precapillaire sfincters van de microcirculatie in het binnenoor.

Ook werd aangetoond dat betahistine de cerebrale doorbloeding verhoogt bij de mens.

Betahistine vergemakkelijkt vestibulaire compensatie

Betahistine versnelt het vestibulaire herstel na unilaterale neurectomie bij dieren, doordat het de centrale vestibulaire compensatie bevordert en vergemakkelijkt; dit effect, dat gekenmerkt wordt door een upregulatie van de turnover en afgifte van histamine, wordt via het H₃-receptorantagonisme gemedieerd. Ook bij de mens nam de hersteltijd na vestibulaire neurectomie af na behandeling met betahistine.

Betahistine wijzigt het vuren van neuronen in de vestibulaire kernen

Er werd ook aangetoond dat betahistine een dosisafhankelijk remmend effect heeft op het ontstaan van pieken van neuronen in de laterale en mediale vestibulaire kernen.

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

De doeltreffendheid van betahistine werd aangetoond in studies bij patiënten met vestibulaire vertigo en met de ziekte van Ménière, door een vermindering van de ernst en de frequentie van vertigoaanvallen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Oraal toegediend betahistine wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd vanuit alle delen van het gastro-intestinale stelsel. Na absorptie wordt het geneesmiddel snel en bijna volledig gemetaboliseerd tot 2-pyridylazijnzuur. De plasmaspiegels van betahistine zijn zeer laag. Farmacokinetische analyses worden daarom gebaseerd op metingen van 2-PAA in plasma en urine.

In gevoede toestand is de C_{max} lager dan in nuchtere omstandigheden. De totale absorptie van betahistine is in beide situaties echter vergelijkbaar, wat erop wijst dat voedselinname de absorptie van betahistine alleen vertraagt.

Distributie

Het percentage betahistine dat gebonden wordt door bloedplasmaeiwitten is minder dan 5%.

Biotransformatie

Na absorptie wordt betahistine snel en bijna volledig gemetaboliseerd tot 2-PAA (dat geen farmacologische activiteit heeft).

Na orale toediening van betahistine bereikt de concentratie van 2-PAA in het plasma (en in de urine) een maximum 1 uur na de inname en neemt af met een halfwaardetijd van ongeveer 3,5 uur.

Eliminatie

2-PAA wordt gemakkelijk uitgescheiden via de urine. Bij doseringen van 8 tot 48 mg wordt ongeveer 85% van de oorspronkelijke dosis teruggevonden in de urine. Renale of fecale uitscheiding van betahistine zelf is van minder belang.

Lineariteit

De herstelsnelheden zijn constant over het orale doseringsbereik van 8 – 48 mg, wat erop wijst dat de farmacokinetiek van betahistine lineair is en dat de betreffende metabole route niet verzadigd wordt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische toxiciteit

Er werden bijwerkingen op het zenuwstelsel gezien bij honden en bavianen na intraveneuze dosissen van 120 mg/kg en meer.

Uit een onderzoek naar de chronische orale toxiciteit van een dosis van 500 mg/kg bij ratten over 18 maanden en van 25 mg/kg bij honden over 6 maanden bleek dat betahistine goed verdragen werd en geen duidelijke toxiciteit veroorzaakte.

Mutageen en carcinogeen potentieel

Betahistine heeft geen mutageen potentieel.

In een studie naar chronische toxiciteit waarin ratten gedurende 18 maanden betahistine kregen in een dosis tot 500 mg/kg, werden geen bewijzen voor carcinogeen potentieel gezien.

Reproductietoxiciteit

Effecten bij onderzoeken naar de reproductietoxiciteit werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht werd beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Mannitol (E421)
Citroenzuurmonohydraat (E330)
Colloïdaal anhydrisch silica
Talk (E553b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking : 3 jaar
Tablettencontainer: 2 jaar
Containerverpakking na eerste 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 blisterverpakkingen. Beschikbaar in verpakkingen van 20, 28, 30, 56, 84, 90, 100, 112, 120, 168 en 180 tabletten.

Polypropyleen tablettencontainer verzegeld met een witte polyethyleen dop met polyethyleen vulmiddel. Beschikbaar in verpakkingen van 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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE
BE213421 (blisterverpakking)
BE600311 (tablettencontainer)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5/06/2000
Datum van laatste hernieuwing: 20/05/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2023

Goedkeuringsdatum: 05/2023