

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betahistine Sandoz 16 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 16 mg betahistinedihydrochloride.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 140 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Cilindrische, platte tablet met schuine randen, met een diameter van 9 mm en de inscriptie "B16" aan één zijde en een breukstreep aan de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Betahistine is geïndiceerd voor behandeling van het syndroom van Ménière, waarvan de symptomen kunnen bestaan uit vertigo, tinnitus, gehoorverlies en misselijkheid.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief ouderen):

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

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

Pediatrische patiënten:

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

Geriatrische patiënten:

Hoewel er beperkte gegevens zijn van klinische onderzoeken bij deze patiëntengroep, blijkt uit uitgebreide postmarketing ervaring dat de dosis niet hoeft te worden aangepast bij deze patiëntengroep.

Nierfunctiestoornis:

Er zijn geen specifieke klinische onderzoeken beschikbaar bij deze patiëntengroep, maar volgens postmarketing ervaring hoeft de dosis blijkbaar niet te worden aangepast.

Leverfunctiestoornis:

Er zijn geen specifieke klinische onderzoeken beschikbaar bij deze patiëntengroep, maar

volgens postmarketing ervaring hoeft de dosis blijkbaar niet te worden aangepast.

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 een voorgeschiedenis van peptische ulcus moeten tijdens de behandeling nauwlettend worden opgevolgd.

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 lactose monohydraat: 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 ethanol 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* gegevens wordt geen *in-vivoremming* van cytochroom P450-enzymen verwacht.

*In-vitro*gegevens duiden op een remming van het metabolisme van betahistine door geneesmiddelen die monoamineoxidase (MAO) remmen, waaronder MAO subtype B (bv. selegiline). Voorzichtigheid is geboden wanneer betahistine en MAO-remmers (waaronder MAO-B-selectieve) tegelijkertijd worden gebruikt.

Aangezien betahistine een analoog van histamine is, kan interactie van betahistine met antihistaminica in theorie een invloed hebben op de werkzaamheid van een van deze geneesmiddelen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van betahistine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit aan 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 in de moedermelk wordt uitgescheiden. Betahistine wordt uitgescheiden in de melk van ratten. De effecten die in onderzoek bij postpartale dieren werden waargenomen, waren beperkt tot de zeer hoge doses. Het belang van het geneesmiddel voor de moeder moet worden afgewogen tegen de voordelen van borstvoeding en de mogelijke risico's voor het kind.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek bij ratten toonde geen effecten op de vruchtbaarheid.

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

Betahistine is geïndiceerd voor de symptomen van vertigo, tinnitus en gehoorverlies die geassocieerd zijn met het syndroom van Ménière en die een negatieve invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. In klinische studies specifiek ontworpen om het vermogen om te rijden en machines te bedienen te onderzoeken, had betahistine geen of verwaarloosbare effecten.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn ervaren met de hieronder vermelde frequenties bij met betahistine behandelde patiënten in placebogecontroleerde klinische onderzoeken [zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$)].

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: misselijkheid en dyspepsie

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: hoofdpijn

Naast deze bijwerkingen die tijdens klinische onderzoeken zijn gemeld, zijn de volgende bijwerkingen spontaan gemeld tijdens postmarketinggebruik en in wetenschappelijke literatuur. De frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald en wordt daarom ingedeeld als ‘frequentie niet bekend’.

Immuunsysteemaandoeningen:

Niet bekend: overgevoelighedsreacties, bv. anafylaxie

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Niet bekend: milde maagklachten (bv. braken, gastro-intestinale pijn, abdominale distensie en opgeblazen gevoel). Deze kunnen normaal worden tegengegaan door de dosis bij de maaltijd in te nemen of door de dosis te verlagen.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Niet bekend: cutane en subcutane overgevoelighedsreacties, voornamelijk 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er zijn enkele gevallen van overdosering gemeld. Sommige patiënten hadden lichte tot matige symptomen bij doses tot 640 mg (bv. misselijkheid, somnolentie, abdominale pijn). Ernstigere complicaties (bv. convulsie, long- of hartcomplicaties) werden waargenomen in gevallen van opzettelijke overdosering met betahistine, voornamelijk in combinatie met een overdosering van andere geneesmiddelen. Behandeling van overdosering dient te bestaan uit standaard ondersteunende maatregelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische klasse : antivertigopreparaten.

ATC code: N07CA01

Het werkingsmechanisme van betahistine is slechts gedeeltelijk duidelijk. Er zijn diverse plausible hypothesen die worden ondersteund door dieronderzoek en gegevens van de mens :

Betahistine heeft een effect op het histaminerge systeem:

Betahistine werkt zowel als een partiële histamine H₁-receptoragonist als histamine H₃-receptorantagonist ook in neuronaal weefsel, en heeft een verwaarloosbare activiteit als H₂-receptor (maagzuursecretie). Betahistine verhoogt histamineomzetting en -afgifte door het blokkeren van presynaptische H₃-receptoren en het induceren van downregulatie van H₃-receptor.

Betahistine kan de bloedtoevoer naar het cochleaire gebied verhogen alsook naar de hersenen in hun geheel:

Farmacologische tests in dieren hebben aangetoond dat de bloedsomloop in de striae vascularis van het binnenoor verbetert, waarschijnlijk doordat de precapillaire sfincters van de microcirculatie van het binnenoor ontspannen. Betahistine bleek ook de cerebrale bloedtoevoer bij de mens te verhogen.

Betahistine vergemakkelijkt vestibulaire compensatie:

Betahistine versnelt het vestibulaire herstel na unilaterale neurectomie bij dieren, door het bevorderen en vergemakkelijken van centrale vestibulaire compensatie; dit effect dat door upregulatie van histamineomzetting en -afgifte wordt gekenmerkt, wordt gemedieerd via het H₃-receptorantagonisme. Bij menselijke proefpersonen werd de hersteltijd na vestibulaire neurectomie ook verkort bij behandeling met betahistine.

Betahistine wijzigt neuronale afvuring in de vestibulaire nuclei:

Betahistine bleek ook een dosisafhankelijk remmend effect te hebben op spikegeneratie van neuronen in laterale en mediale vestibulaire nuclei.

De farmacodynamische eigenschappen, zoals aangetoond in dieren, kunnen bijdragen tot het therapeutische voordeel van betahistine in het vestibulaire systeem.

De ziekte van Ménière wordt gekarakteriseerd door aanvallen van vertigo, tinnitus, hoofdpijn en misselijkheid. Gehoorverlies kan op lange termijn optreden. Klinische studies hebben aangetoond dat betahistine een aanval kan voorkomen en de ernst van de aanvallen kan verminderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Oraal toegediend betahistine wordt gemakkelijk en vrijwel volledig geabsorbeerd uit alle delen van het maag-darmstelsel. Na absorptie wordt het geneesmiddel snel en vrijwel volledig gemetaboliseerd tot 2-pyridylazijnzuur. De plasmagehaltes van betahistine zijn zeer laag. Bijgevolg worden farmacokinetische analyses gebaseerd op 2-PAA-metingen in plasma en urine.

Bij toestanden waarbij wordt gegeten is de C_{max} lager dan in nuchtere toestand. De totale absorptie van betahistine is echter onder beide toestanden vergelijkbaar, wat erop duidt dat de inname van voedsel alleen maar de absorptie van betahistine vertraagt.

Distributie

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

Metabolisme

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

Na orale toediening van betahistine bereikt de plasmaconcentratie (en urineconcentratie) van 2-PAA 1 uur na inname zijn maximum en neemt af met een halfwaardetijd van ongeveer 3,5 uur.

Eliminatie

2-PAA wordt gemakkelijk in de urine uitgescheiden. In doses van 8 tot 48 mg wordt ongeveer 85% van de oorspronkelijke dosis in de urine teruggevonden. Uitscheiding van betahistine zelf via de nieren of feces is gering.

Lineariteit

Herstelpercentages zijn constant voor doses tussen 8 en 48 mg, wat erop duidt dat de farmacokinetiek van betahistine lineair is en doet vermoeden dat de betrokken metabole route niet verzadigd is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische toxiciteit

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

In onderzoek naar de chronische orale toxiciteit gedurende 18 maanden bij ratten aan een dosis van 500 mg/kg en gedurende 6 maanden bij honden aan een dosis van 25 mg/kg werd betahistine goed verdragen zonder definitieve toxiciteit.

Mutageen en carcinogeen potentieel

Betahistine heeft geen mutageen potentieel.

In onderzoek naar de chronische toxiciteit gedurende 18 maanden bij ratten kon voor betahistine, aan doses gaande tot 500 mg/kg, geen bewijs van carcinogeen potentieel worden aangetoond.

Reproductietoxiciteit

Effecten bij onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit werden uitsluitend waargenomen na blootstelling welke beduidend hoger lag 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

Povidon,
Microkristallijne cellulose,
Lactose monohydraat,
Watervrij colloidaal siliciumdioxide,
Crospovidon,
Stearinezuur.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/PVC/PVDC blisterverpakkingen. Beschikbaar in verpakkingen van 14, 20, 42, 50, 60 en 84 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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

BE221304

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2021

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2021