FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Betahistin AL 8 mg Tabletten
Betahistin AL 16 mg Tabletten
Betahistin AL 24 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Betahistin AL 8 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 8 mg Betahistindihydrochlorid.

Betahistin AL 16 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 16 mg Betahistindihydrochlorid.

Betahistin AL 24 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 24 mg Betahistindihydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Betahistin AL 8 mg Tabletten
Weiße bis cremefarbene, runde, flache, nicht überzogene Tablette mit einem Durchmesser von 7,0 mm, der Prägung „X“ auf der einen Seite und der Prägung „87“ auf der anderen Seite.

Betahistin AL 16 mg Tabletten
Weiße bis cremefarbene, runde, nicht überzogene Tablette mit einem Durchmesser von 8,5 mm, der Prägung „X“ und einer Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung „88“ auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Betahistin AL 24 mg Tabletten
Weiße bis cremefarbene, runde, nicht überzogene Tablette mit einem Durchmesser von 10 mm, der Prägung „X“ und einer Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung „89“ auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Betahistin wird angewendet zur Behandlung des Menière'schen Symptomenkomplexes, dessen Symptome Schwindel, Tinnitus und Hörverlust beinhalten können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
Die orale Anfangsdosis beträgt 16 mg dreimal täglich.
Erhaltungsdosen liegen im Allgemeinen im Bereich von 24 - 48 mg täglich.
Die Tagesdosis sollte 48 mg nicht überschreiten.
Die Dosierung kann an den individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden.
Manchmal kann erst nach einer Behandlungsdauer von einigen Wochen eine Besserung beobachtet werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion
Zu diese Patientengruppen liegen keine spezifischen klinischen Studien vor, aber gemäß den Erfahrungen nach Markteinführung scheint keine Dosisanpassung erforderlich zu sein. Bei diesen Patientengruppen wird Vorsicht empfohlen.

Ältere Patienten
Obwohl nur begrenzte Daten aus klinischen Studien in dieser Patientengruppe vorliegen, weisen umfangreiche Erfahrungen nach Markteinführung darauf hin, dass bei dieser Population keine Dosisanpassung notwendig ist.

Kinder und Jugendliche
Die Anwendung von Betahistin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da nicht genügend Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

Art der Anwendung
Betahistin AL ist zum Einnehmen.
Die Tabletten sind möglichst während oder nach den Mahlzeiten mit einem Glas Wasser einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Betahistin ist kontraindiziert bei Patienten mit Phäochromozytom. Da Betahistin ein synthetisches Histamin-Analogon ist, kann es die Freisetzung von Katecholaminen aus dem Tumor induzieren, mit der Folge einer schweren Hypertonie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund des gelegentlichen Auftretens von Dyspepsie bei Patienten unter Betahistin-Behandlung, ist bei der Behandlung von Patienten mit peptischen Ulzera oder peptischen Ulzera in der Vorgeschichte Vorsicht ist geboten.

Klinische Unverträglichkeit gegenüber Betahistin bei Patienten mit Bronchialasthma zeigte sich bei relativ wenigen Patienten. Diese Patienten müssen während der Behandlung mit Betahistin sorgfältig überwacht werden.

Bei der Verordnung von Betahistin an Patienten mit Urtikaria, Hautausschlag oder allergischer Rhinitis ist Vorsicht geboten, da die Möglichkeit einer Verschlechterung der Symptome besteht.

Bei der Behandlung von Patienten mit ausgeprägter Hypotonie ist Vorsicht geboten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine *In-vivo*-Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Basierend auf *In-vitro*-Daten ist keine *In-vivo*-Hemmung von Cytochrom-P450-Enzymen zu erwarten.

In-vitro-Daten weisen auf eine Inhibition des Betahistinmetabolismus durch Wirkstoffe hin, die die Monoaminoxidase (MAO), einschließlich MAO-Subtyp B (z. B. Selegilin), hemmen. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Betahistin und MAO-Hemmern (einschließlich selektive MAO-B-Hemmer) wird zu Vorsicht geraten.

Da Betahistin ein Analogon von Histamin ist, kann eine Wechselwirkung von Betahistin mit Antihistaminika theoretisch die Wirksamkeit eines der Wirkstoffe beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Betahistin bei Schwangeren vor.
Tierexperimentellen Studien ergaben bei klinisch relevanter therapeutischer Exposition keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Betahistin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Betahistin beim Menschen in die Muttermilch übergeht.
Bei Ratten wird Betahistin in die Milch ausgeschieden. In tierexperimentellen Studien waren die beobachteten postpartalen Auswirkungen auf sehr hohe Dosen beschränkt. Der Nutzen der Behandlung für die Mutter sollte gegen die Vorteile des Stillens und das potentielle Risiko für das Kind abgewogen werden.

Fertilität
Tierexperimentelle Studien zeigten keine Auswirkungen auf die Fertilität von Ratten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Der Menière‘sche Symptomenkomplex kann die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. In speziellen klinischen Studien zur Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zeigte Betahistin keine oder vernachlässigbare Auswirkungen. Betahistin kann jedoch zu Schläfrigkeit führen. Dies kann Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

In placebokontrollierten klinischen Studien traten bei mit Betahistin behandelten Patienten die folgenden Nebenwirkungen mit der genannten Häufigkeit auf: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Übelkeit und Dyspepsie.

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen.

Zusätzlich zu den in den klinischen Studien berichteten unerwünschten Wirkungen wurden die folgenden Nebenwirkungen nach Markteinführung und in wissenschaftlicher Literatur spontan berichtet. Die Häufigkeit kann anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden und wird deshalb als „nicht bekannt“ klassifiziert.

Erkrankungen des Immunsystems
Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. Anaphylaxie, wurden berichtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Leichte gastrointestinale Beschwerden (z.B. Erbrechen, gastrointestinale Schmerzen, Völlegefühl und Blähungen) wurden beobachtet. Diese Beschwerden lassen sich in der Regel durch die Einnahme der Dosis während der Mahlzeiten oder durch eine Reduzierung der Dosis vermeiden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Kutane und subkutane Überempfindlichkeitsreaktionen wurden berichtet, vor allem angioneurotisches Ödem, Urtikaria, Hautausschlag und Pruritus.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome
Einige Fälle von Überdosierung wurden berichtet. Einige Patienten hatten leichte bis mäßige Symptome bei Dosen bis zu 640 mg (z.B. Übelkeit, Somnolenz, abdominale Schmerzen). Weitere Symptome einer Betahistin-Überdosis sind Erbrechen, Dyspepsie, Ataxie und Krampfanfälle. Schwerwiegendere Komplikationen (wie Konvulsion, Lungen- oder kardiologische Komplikationen) wurden in Fällen von absichtlicher Überdosierung von Betahistin, vor allem in Kombination mit anderen überdosierten Arzneimitteln beobachtet.

Therapie
Es gibt kein spezifisches Antidot. Innerhalb einer Stunde nach der Einnahme werden Magenspülung und eine symptomatische Behandlung empfohlen. Die Behandlung der Überdosierungen sollte aus den allgemein üblichen unterstützenden Maßnahmen bestehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Mittel für das Nervensystem, Antivertiginosa
ATC-Code: N07CA01

Der Wirkmechanismus von Betahistin ist nur zum Teil geklärt.
Es gibt verschiedene plausible Hypothesen, die durch Tierstudien und menschliche Daten gestützt werden:

Betahistin beeinflusst das histaminerge System
Betahistin wirkt auch im neuronalen Gewebe sowohl als partieller Histamin-H_1-Rezeptoragonist als auch als Histamin-H_3-Rezeptorantagonist und hat eine vernachlässigbare Histamin-H_2-Rezeptoraktivität.
Betahistin steigert Histaminumsatz und -freisetzung durch eine Blockade von präsynaptischen H_3-Rezeptoren und Auslösen einer Herabregulation der H_3-Rezeptoren.

Betahistin kann die Durchblutung sowohl der Cochlearregion als auch des ganzen Gehirns erhöhen
Pharmakologische Untersuchungen an Tieren haben gezeigt, dass die Blutzirkulation in den Striae vascularis des Innenohrs verbessert wird, wahrscheinlich durch eine Relaxierung der präkapillaren Sphinktere der Mikrozirkulation des Innenohrs.
Außerdem wurde gezeigt, dass Betahistin die Gehirndurchblutung bei Menschen erhöht.

Betahistin erleichtert die vestibuläre Kompensation
Betahistin beschleunigt bei Tieren die vestibuläre Wiederherstellung nach einer unilateralen Neurektomie, indem es die zentrale vestibuläre Kompensation erleichtert und begünstigt. Dieser Effekt, der durch eine Hochregulation von Histaminumsatz und -freisetzung charakterisiert ist, wird durch einen H_3-Rezeptor-Antagonismus vermittelt.
Beim Menschen war nach Behandlung mit Betahistin die Zeit bis zur Wiederherstellung nach vestibulärer Neurektomie ebenfalls verkürzt.

Betahistin verändert die neuronale Aktivität in den Vestibularkernen
Es zeigte sich ferner, dass Betahistin einen dosisabhängigen inhibitorischen Effekt auf die neuronale Aktivität der lateralen und medialen Vestibularkerne ausübt.
Die an Tieren gezeigten pharmakodynamischen Eigenschaften könnten einen Beitrag zum therapeutischen Nutzen von Betahistin im vestibulären System leisten.
Die Wirksamkeit von Betahistin wurde in Studien bei Patienten mit vestibulärem Schwindel und Morbus Menière anhand Verbesserungen von Schwere und Häufigkeit der Schwindelattacken nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Oral angewendetes Betahistin wird leicht und fast vollständig aus allen Teilen des Gastrointestinaltraktes resorbiert. Nach der Aufnahme wird der Wirkstoff schnell und fast vollständig zu 2-Pyridylessigsäure (2-PAA) metabolisiert. Die Plasmaspiegel von Betahistin sind sehr niedrig. Die pharmakokinetischen Analysen basieren daher auf der Messung von 2-PAA in Plasma und Urin.

Bei einer Einnahme von Betahistin nach den Mahlzeiten ist C_{max} niedriger als nach Einnahme im nüchternen Zustand. Da jedoch die Gesamtresorption unter beiden Bedingungen ähnlich ist, scheint eine Einnahme mit den Mahlzeiten lediglich eine Verlangsamung der Betahistin-Resorption zu bewirken.

Verteilung
Der Prozentsatz, zu dem Betahistin an Blutplasmaproteine gebunden wird, liegt unter 5%.

Biotransformation
Nach Resorption wird Betahistin schnell und fast vollständig zu 2-PAA (weist keine pharmakologische Aktivität auf) metabolisiert.
Nach oraler Gabe erreicht die Plasmakonzentration (und Urinkonzentration) von 2-PAA ihren Maximalwert 1 Stunde nach Einnahme und sinkt mit einer Halbwertszeit von etwa 3,5 Stunden.

Elimination
2-PAA wird leicht in den Urin ausgeschieden. Im Dosierungsbereich von 8 bis 48 mg werden etwa 85% der ursprünglichen Dosis im Urin wiedergefunden. Die renale oder fäkale Ausscheidung von Betahistin selbst ist von geringer Bedeutung.

Linearität
Die Wiederfindungsraten sind über den oralen Dosierungsbereich von 8 bis 48 mg hin konstant. Dies deutet darauf hin, dass Betahistin eine lineare Pharmakokinetik aufweist und der beteiligte Metabolisierungsweg offenbar nicht gesättigt ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität
Nach intravenöser Gabe von 120 mg/kg und mehr wurden bei Hunden und Pavianen Nebenwirkungen auf das Nervensystem beobachtet.
Studien zur oralen chronischen Toxizität über 18 Monate an Ratten bei einer Dosierung von 500 mg/kg und über 6 Monate an Hunden bei einer Dosierung von 25 mg/kg zeigten, dass Betahistin ohne maßgebliche Toxizität gut verträglich war.

Mutagenes und kanzerogenes Potenzial
Betahistin weist kein mutagenes Potenzial auf.
In einer 18-monatigen Studie zur chronischen Toxizität an Ratten zeigte Betahistin bei einer Dosierung von bis zu 500 mg/kg keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial.

Reproduktionstoxizität
In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden Effekte nur bei Expositionen beobachtet, die ausreichend über die maximal für den Menschen bestimmte Dosierung hinausgehen, was auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Mannitol (Ph.Eur.)
Povidon K 90
Crospovidon (Typ B)
Citronensäure
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Stearinsäure (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyamid/Aluminium/PVC//Aluminium-Blisterpackungen

Packungen mit 20,30, 50, 60 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2200823.00.00
2200824.00.00
2200825.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

03. Juni 2019

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig