FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Betahistin PUREN 8 mg Tabletten
Betahistin PUREN 12 mg Tabletten
Betahistin PUREN 16 mg Tabletten
Betahistin PUREN 24 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Betahistin PUREN 8 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 8 mg Betahistindihydrochlorid

Betahistin PUREN 12 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 12 mg Betahistindihydrochlorid

Betahistin PUREN 16 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 16 mg Betahistindihydrochlorid

Betahistin PUREN 24 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 24 mg Betahistindihydrochlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Betahistin PUREN 8 mg Tabletten
Weiße bis cremefarben, runde (Durchmesser: 7,0 mm), flache, unbeschichtete Tabletten mit der Prägung „X“ auf der einen und „87“ auf der anderen Seite.

Betahistin PUREN 12 mg Tabletten
Weiße bis cremefarben, runde (Durchmesser: 8 mm), bikonvexe unbeschichtete Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „N“ auf der einen und „06“ auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Betahistin PUREN 16 mg Tabletten
Weiße bis cremefarben, runde (Durchmesser: 8,5 mm), unbeschichtete Tabletten mit der Prägung „X“ und einer Bruchkerbe auf der einen und der Prägung „88“ auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Betahistin PUREN 24 mg Tabletten
Weiße bis cremefarben, runde (Durchmesser: 10,0 mm), unbeschichtete Tabletten mit der Prägung „X“ und einer Bruchkerbe auf der einen und der Prägung „89“ auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Betahistin PUREN wird angewendet zur Behandlung des Menière-Syndroms, dessen Symptome Vertigo, Tinnitus, Hörverlust und Übelkeit beinhalten können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:
Die orale Anfangsdosis beträgt 8 bis 16 mg Betahistindihydrochlorid dreimal täglich, vorzugsweise während einer Mahlzeit eingenommen.

Erhaltungsdosen liegen im Allgemeinen im Bereich von 24 bis 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.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion
Es gibt keine spezifischen klinischen Studien für diese Patientengruppe, jedoch lassen die Erfahrungen nach der Markteinführung vermuten, dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist.

Beeinträchtigung der Leberfunktion
Es gibt keine spezifischen klinischen Studien für diese Patientengruppe, jedoch lassen die Erfahrungen nach der Markteinführung vermuten, dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist.

Ältere Patienten
Obwohl für diese Patientengruppe nur begrenzte Daten aus klinischen Studien vorliegen, lassen umfangreiche Erfahrungen nach der Markteinführung vermuten, dass eine Dosisanpassung bei dieser Patientenpopulation nicht erforderlich ist.

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

Art der Anwendung
Die Tabletten sind vorzugsweise zu den Mahlzeiten oder danach 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 es sich bei Betahistin um ein synthetisches Histaminanalogon handelt, kann es zur Freisetzung von Katecholaminen aus dem Tumor und dadurch zu schwerer Hypertonie führen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit Magengeschwüren oder Magengeschwüren in der Anamnese ist Vorsicht geboten, da es bei Patienten unter Betahistin gelegentlich zu Dyspepsie kommen kann.

Patienten mit Bronchialasthma sollten während der Behandlung mit Betahistin sorgfältig überwacht werden.

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

Bei Patienten mit schwerer Hypotonie ist Vorsicht geboten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine bestätigten Fälle von gesundheitsgefährdenden Wechselwirkungen vor. Es wurden keine *In-vivo*-Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Basierend auf *In-vitro*-Daten ist keine *In-vivo*-Hemmung von Cytochrom-P450-Enzymen zu erwarten.

Obwohl theoretisch ein Antagonismus zwischen Betahistin und Antihistamika zu erwarten ist, wurden derartige Wechselwirkungen nicht berichtet.

Es liegt ein Fallbericht vor zu einer Wechselwirkung mit Ethanol und einer Verbindung, die Pyrimethamin und Dapson enthält, sowie ein weiterer Bericht über eine Potenzierung der Wirkung von Betahistin in Kombination mit Salbutamol.

In-vitro-Daten deuten auf eine Hemmung des Betahistin-Metabolismus durch Wirkstoffe hin, die Monoaminoxidase (MAO) hemmen, einschließlich Subtyp MAO-B (z. B. Selegilin). Bei gleichzeitiger Anwendung von Betahistin und MAO-Hemmern (einschließlich selektive MAO-B-Hemmer) ist Vorsicht geboten.

Da Betahistin ein Histaminanalogon ist, kann die gleichzeitige Anwendung von H1-Antagonisten zu einer gegenseitigen Abschwächung der Wirkung der Wirkstoffe führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Betahistin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle 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 in die Muttermilch übergeht. Betahistin geht in die Milch von Ratten über. In tierexperimentellen Studien wurden postpartale Wirkungen nur bei sehr hohen Dosen beobachtet. Der Nutzen der Behandlung für die Mutter ist gegen den Nutzen des Stillens und das potenzielle Risiko für das Kind abzuwägen.

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

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

Betahistin wird angewendet zur Behandlung von Vertigo, Tinnitus und Hörverlust im Rahmen des Menière-Syndroms, welches die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann. In klinischen Studien, in denen speziell die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen untersucht wurden, zeigte Betahistin keine oder zu vernachlässigende Wirkungen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen traten bei mit Betahistin behandelten Patienten in placebokontrollierten klinischen Studien und in Berichten nach Markteinführung mit den nachfolgend aufgeführten Häufigkeiten auf: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, <1/100); selten (≥ 1/10 000, <1/1 000); sehr selten (<1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Häufig: Übelkeit und Dyspepsie.

Erkrankungen des Nervensystems:
Häufig: Kopfschmerzen.

Zusätzlich zu diesen während klinischer Studien berichteten Ereignissen wurden die folgenden Nebenwirkungen spontan nach Markteinführung und in der wissenschaftlichen Literatur berichtet. Eine Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden und ist somit als „nicht bekannt“ klassifiziert.

Erkrankungen des Immunsystems:
Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Anaphylaxie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Nicht bekannt: Leichte gastrische Beschwerden (z. B. Erbrechen, gastrointestinale Schmerzen, aufgeblähter Bauch und Flatulenz). Diese lassen sich in der Regel durch Einnahme während einer Mahlzeit oder durch Verringerung der Dosis vermeiden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Nicht bekannt: Kutane und subkutane Überempfindlichkeitsreaktionen, insbesondere Angioödem, Urtikaria, Hautausschlägen 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

Einige Fälle von Überdosierungen wurden berichtet. Einige Patienten zeigten leichte bis mittelschwere Symptome bei Dosen von bis zu 640 mg (z. B. Übelkeit, Somnolenz, Abdominalschmerz). Andere Symptome einer Überdosierung mit Betahistin sind Erbrechen, Dyspepsie, Ataxie und Krampfanfälle. Schwerwiegendere Komplikationen (Konvulsion, pulmonale oder kardiale Komplikationen) wurden in Fällen von vorsätzlicher Überdosierung mit Betahistin beobachtet, vor allem in Kombination mit anderen überdosierten Arzneimitteln. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel. Innerhalb einer Stunde nach Einnahme werden Magenspülung und symptomatische Behandlung empfohlen.

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 tierexperimentelle Studien und menschliche Daten gestützt werden:

Betahistin beeinflusst das histaminerge System:
Betahistin wirkt auch im neuronalen Gewebe sowohl als partieller H1-Rezeptoragonist als auch als H3-Rezeptorantagonist und hat eine vernachlässigbare H2-Rezeptoraktivität.
Betahistin steigert Histaminumsatz und -freisetzung durch eine Blockade von präsynaptischen H3-Rezeptoren und die Induktion einer Herabregulation der H3-Rezeptoren.

Betahistin kann die Durchblutung sowohl der Cochlearregion als auch des ganzen Gehirns erhöhen:
Pharmakologische Untersuchungen an Tieren haben gezeigt, dass die Blutzirkulation in der Striae vascularis des Innenohrs verbessert wird, wahrscheinlich durch eine Relaxierung der präkapillären Sphinktere der Mikrozirkulation des Innenohrs.
Auch wurde gezeigt, dass Betahistin die zerebrale Durchblutung 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. Diese Wirkung, die durch eine Hochregulation von Histaminumsatz und -freisetzung charakterisiert ist, wird durch einen H3-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, dass Betahistin auch eine dosisabhängige inhibitorische Wirkung auf die Aktivität der Neurone 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 Vestibularisschwindel 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 Gastrointestinaltrakts resorbiert. Nach der Resorption wird der Wirkstoff schnell und fast vollständig in 2-Pyridylessigsäure (2-PAA) metabolisiert. Die Plasmaspiegel von Betahistin sind sehr niedrig. Pharmakokinetische Analysen basieren daher auf den Messungen von 2-PAA in Plasma und Urin.

Bei einer Einnahme von Betahistin nach den Mahlzeiten ist C_{max} niedriger als nach der Einnahme im nüchternen Zustand. Da jedoch die Gesamtresorption von Betahistin 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 (welches keine pharmakologische Aktivität aufweist) metabolisiert.
Nach oraler Gabe von Betahistin 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 Dosisbereich 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 bleiben über den oralen Dosisbereich 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

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe über 6 Monate an Hunden und über 18 Monate an Albinoratten, zeigten bei Dosen im Bereich von 2,5 bis 120 mg/kg keine klinisch relevanten gesundheitsschädlichen Wirkungen. Betahistin hat kein mutagenes Potenzial und bei Ratten gab es keine Hinweise auf Kanzerogenität. An trächtigen Kaninchen durchgeführte Untersuchungen zeigten keine Hinweise auf teratologische Wirkungen.

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 Dosis von 500 mg/kg, und über 6 Monate an Hunden, bei einer Dosis 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 Dosis von bis zu 500 mg/kg keine Hinweise eines kanzerogenen Potenzials.

Reproduktionstoxizität
In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden Wirkungen nur bei Expositionen beobachtet, die ausreichend über die maximale Exposition beim Menschen hinausgehen, was auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

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

6.1 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.2 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.3 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.4 Art und Inhalt des Behältnisses

Betahistin PUREN ist erhältlich in Blisterpackungen aus dreifach laminierter kaltformbarer Folie aus Polyamid/Aluminium/PVC//Aluminium

Packungsgrößen: 20, 30, 50, 60 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 - 0
Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2204921.00.00
2204922.00.00
2204923.00.00
2204924.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. August 2021

10. STAND DER INFORMATION

08.2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig