



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Betahistindihydrochlorid Hennig® 24 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 24 mg Betahistindihydrochlorid.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 142,5 mg Lactose.
 Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette
 Weiße bis cremefarbene, flache, runde, abgekanthete Tabletten mit äußeren Kerben und Bruchrille auf beiden Seiten.
 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 (oft in Verbindung mit Übelkeit und/oder Erbrechen), Tinnitus und Hörverlust beinhalten können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
 Die übliche Tagesdosis beträgt 24–48 mg Betahistindihydrochlorid, aufgeteilt in 1–2 gleiche Einzeldosen.

Art der Anwendung
 Die Tabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit während oder nach der Mahlzeiten einzunehmen.

Die Anwendungsdauer richtet sich nach dem Krankheitsbild und -verlauf. In der Regel handelt es sich um eine Langzeitbehandlung.

Kinder und Jugendliche

Betahistin wird aufgrund des Fehlens ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Ältere Menschen:

Für diese Patientengruppen liegen nur begrenzte Daten vor. Betahistin sollte bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

Es liegen keine Daten zu dieser Patientengruppe vor, deshalb sollte Betahistin nur unter besonderer Vorsicht bei dieser Patientengruppe angewendet werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung:

Es liegen keine Daten zu dieser Patientengruppe vor, deshalb sollte Betahistin nur unter besonderer Vorsicht bei dieser Patientengruppe angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Betahistin darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Phaeochromocytom.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl Untersuchungen an gesunden Personen ergaben, dass Betahistindihydrochlorid, der Wirkstoff von Betahistindihydrochlorid Hennig® 24 mg, keine Erhöhung der Magensäureproduktion hervorrief, empfiehlt es sich Patienten mit Gastrointestinal-Ulzera in der Anamnese besonders zu beobachten.

Bei der Behandlung von Patienten mit Bronchialasthma ist Vorsicht geboten.

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

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

Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion geboten, da keine Daten in Bezug auf die Anwendung von Betahistin bei diesen Patientengruppen vorliegen.

Betahistin sollte nicht angewendet werden bei Patienten mit gleichzeitiger Behandlung mit Antihistaminika (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Betahistin hauptsächlich metabolisierende Enzym ist nicht bekannt. Es wurden keine kontrollierten Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt. Bei der Einnahme von Betahistin in Kombination mit anderen Arzneimitteln ist aufgrund fehlender Interaktionsdaten Vorsicht geboten.

Es wurden keine in vivo Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Basierend auf in vitro Daten ist keine in vivo Inhibition von Cytochrom P450 Enzymen zu erwarten.

Aus in vitro Daten zeigt sich eine inhibierende Wirkung auf den Betahistin Metabolismus durch Arzneimittel, die die Monoaminoxidase (MAO) hemmen, einschließlich Subtyp MAO-B (z. B. Selegilin). Bei gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern (einschließlich selektive MAO-B Hemmer) mit Betahistin ist daher Vorsicht geboten.

Da Betahistin ein Histaminanalogon ist, kann die gleichzeitige Gabe von Betahistin mit Antihistaminika theoretisch zu einer gegenseitigen Beeinträchtigung der Wirkung führen.

Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die gleichzeitig zur Behandlung im unter Abschnitt 4.1 angegebenen Indikationsbereich eingesetzt werden (Vasodilantien; Psychopharmaka, insbesondere Sedativa, Tranquilizer und Neuroleptika, Parasympathikolytika, Vitamine), liegen nicht vor.

Betahistin sollte nicht gleichzeitig mit einem Antihistaminikum eingenommen werden,

da sich aus Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen ergibt, dass sich die Wirkungen gegenseitig abschwächen können.

Hinweis:

Wird Betahistin im Anschluss an die Behandlung mit Antihistaminika gegeben, ist zu beachten, dass die meisten Antihistaminika eine sedierende Wirkung haben und bei plötzlichem Absetzen oft unangenehme Entzugserscheinungen wie Schlafstörungen und Unruhe auftreten. Daher sollte die Behandlung mit einem Antihistaminikum langsam ausschleichend über etwa 6 Tage beendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Betahistin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien sind unzureichend in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Betahistin sollte daher nicht während der Schwangerschaft eingesetzt werden, es sei denn, die Behandlung ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Betahistin in die Muttermilch übertritt. Es liegen keine tierexperimentellen Studien über die Exkretion von Betahistin in die Milch vor. Die Wichtigkeit des Arzneimittels für die Mutter ist gegen den Nutzen des Stillens als auch das potentielle Risiko für das Kind abzuwägen.

Fertilität:

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Auswirkung auf die Fertilität vor.

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

Der Menièresche 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 zu Schläfrigkeit führen. Dies kann Auswirkungen auf das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet. Diese sind im Folgenden sortiert nach Organklasse und Häufigkeit aufgelistet.

Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert:
 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 Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktion z. B. Anaphylaxis

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen
Nicht bekannt: Benommenheit

Herzerkrankungen

Selten: Palpitation, Brustbeklemmungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brust- und Mediastinums

Selten: Ein bestehendes Bronchialasthma kann verschlechtert werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit und Dyspepsie
Selten: Brechreiz, Sodbrennen, Magendrü- cken und -schmerzen, Blähungen
Nicht bekannt: Übelkeit, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreak- tion der Haut und Unterhaut, insbesondere Angioödem, Urtikaria, Ausschlag und Pruri- tus

Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungsort

Selten: Hitzegefühl

Hinweis:

Magenunverträglichkeiten lassen sich in der Regel durch die Einnahme von Betahis- tindihydrochlorid Hennig® 24 mg während oder nach den Mahlzeiten oder durch eine Reduzierung der Dosis vermeiden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwir- kungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir- kungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier- liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver- hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, je- den Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medi- zinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt- Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:

Sollte es zur Überdosierung kommen, so ist in Analogie zu Histamin mit folgender Sympt- omatik zu rechnen:
Kopfschmerzen, Gesichtsrötung, Schwindel, Tachykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, Ödeme, vorwiegend an der Schleimhaut der oberen Atemwege (Quincke-Ödem).

In sehr wenigen Fällen ist über Intoxikatio- nen berichtet worden. In den meisten dies- er Fälle sind keine Intoxikationszeichen in Erscheinung getreten. Bei Dosierungen über 200 mg zeigten sich bei einigen Patienten leichte bis mäßig ausgeprägte Symptome. Bei einem Patienten sind nach der Einnah- me von 728 mg Betahistin Krampfanfälle beobachtet worden. In allen Fällen waren die Patienten vollständig wiederhergestellt.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Es gibt kein spezifisches Antidot. Neben allgemeinen Maßnahmen zur Toxinelimina- tion (Magenspülung, Gabe von Aktivkohle) erfolgt die Behandlung symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN- SCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Betahistin ist eine Verbindung aus der Gruppe der Beta-2-Pyridylalkylamine. Betahistin ist strukturverwandt mit dem endogenen Amin Histamin.

Der präzise Wirkmechanismus von Beta- histin auf biochemischer Ebene sowie seine Rezeptorenspezifität und -affinität sind bis- lang nicht geklärt worden.

Die Untersuchungsergebnisse aus pharma- kodynamischen Tiermodellen mit Betahistin weisen überwiegend auf H1-Rezeptoren- agonistische Effekte des Wirkstoffes hin. Aufgrund tierexperimenteller Untersuchungs- ergebnisse wurden hinsichtlich des Wir- kungsmechanismus von Betahistin auf die vestibulären Funktionen zahlreiche Hypo- thesen in Betracht gezogen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische/pharmakodynami- sche Zusammenhänge

Das Erkenntnismaterial zur Pharmakokine- tik von Betahistin beim Menschen ist unzu- reichend.

Resorption

Betahistin wird nach oraler Gabe schnell und vollständig resorbiert.

Biotransformation und Elimination

Es wird innerhalb von 24 Stunden fast voll- ständig als 2-Pyridyl-Essigsäure mit dem Urin ausgeschieden. Reines Betahistin konnte bisher im menschlichen Organis- mus nicht nachgewiesen werden.

Bioverfügbarkeit

Im Jahr 2009 wurde mit Betahistindihydro- chlorid Hennig® 24 mg 24 mg eine rando- misierte Einzeldosis-Bioäquivalenzstudie an 36 Probanden durchgeführt. Test- und Re- ferenzmedikation wurden nach einem leich- ten Frühstück eingenommen. Primärer Ziel- parameter war die Konzentration des Meta- boliten 2-Pyridyl-Essigsäure im Plasma (sie- he nachstehende Abbildung und Tabelle).

Linearität/Nicht-Linearität

Die Ergebnisse bestätigen die Bioäquiva- lenz von Betahistindihydrochlorid Hennig® 24 mg zum Referenzpräparat (93.4 % Kon- fidenzintervall) innerhalb enger Signifikanz- grenzen für die Fläche unter der Kurve (AUC, 90 %–110 %) und innerhalb kon- ventioneller Grenzen bei der maximalen Plas- makonzentration (C_{max} , 80 und 125 %).

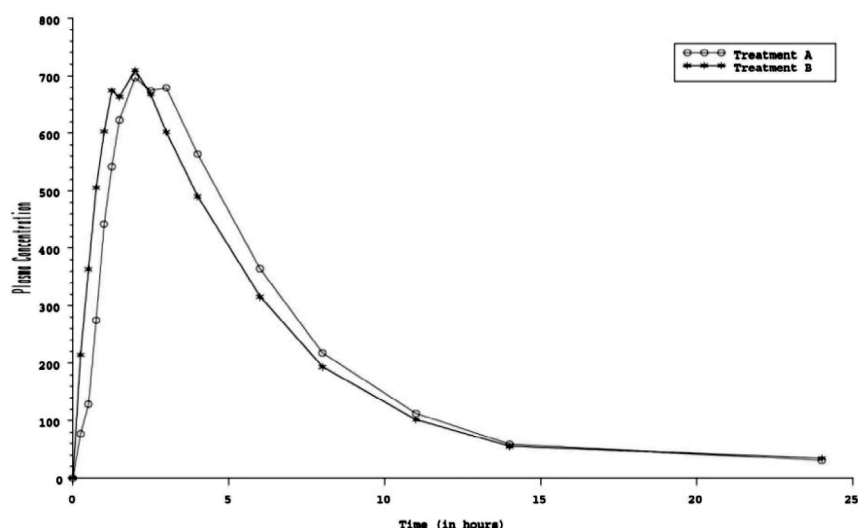
Siehe Abbildung und Tabelle unten

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Nach intravenöser Gabe von 120 mg/kg und mehr wurden bei Hunden und Pavia- nen Nebenwirkungen auf das Nervensys- tem beobachtet.

Abb. 1: Mittelwerte der Plasmakonzentration von 2-Pyridyl-Essigsäure nach Einmalgabe einer Tablette der Medikation A (Betahistindihydrochlorid Hennig® 24 mg Tabletten) bzw. Medikation B (Referenzpräparat Betahistindihydrochlorid 24 mg Tabletten).



Tab. 1: Zusammenfassende Statistik der primären pharmakokinetischen Parameter.

Parameter	Test (A)*	Referenz (B)*	Test/Referenz**
Maximale Plasmakonzentration (C_{max}) [ng/ml]	818.0 (± 352.3)	875.9 (± 352.7)	0.93 (0.87–0.99)
Fläche unter der Kurve ($AUC_{0-\infty}$) [ng/ml.h]	4557.3 (± 2759.0)	4375.4 (± 2091.1)	1.00 (0.95–1.07)
Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) [h]	3.15 (± 0.78)	3.10 (± 0.78)	1.02 (0.96–1.08)

* Arithmetischer Mittelwert (± Standardabweichung), ** Punktschätzung (93.4 % Konfidenzintervall)



Es liegen Studien mit Betahistindihydrochlorid zur oralen chronischen Toxizität an Ratten über eine Dauer von 18 Monaten und an Hunden über eine Dauer von 6 Monaten vor. Dabei wurden Dosierungen von 500 mg/kg (Ratte) und 25 mg/kg (Hund) ohne Änderungen der klinisch-chemischen und hämatologischen Parameter toleriert.

Es wurden keine histologischen Befunde in Zusammenhang mit einer Behandlung in diesen Dosierungen festgestellt. Nach Erhöhung der Dosis auf 300 mg/kg zeigten die Hunde Erbrechen. In der Literatur wurde in einer Untersuchung mit Betahistin über eine Dauer von 6 Monate an Ratten sowie Dosen von 39 mg/kg und mehr über Hyperämie in einigen Geweben berichtet. Da die gezeigten Daten der Publikation limitiert waren, ist die Bedeutung dieses Befundes unklar.

Mutagenes und kanzerogenes Potential

Betahistin hat kein mutagenes Potential. Spezielle Kanzerogenitätsstudien wurden mit Betahistin nicht durchgeführt. Allerdings zeigte sich in einer 18-monatigen chronischen Toxizitätsstudie an Ratten kein Hinweis auf kanzerogene Wirkungen.

Reproduktionstoxizität

Betahistin und seine Salze sind unzureichend auf reproduktionstoxische Eigenschaften geprüft worden. In beiden untersuchten Dosierungen (10 und 100 mg/kg/d) einer Embryo-Fetotoxizitätsstudie am Kaninchen lagen die embryofetalen Verluste höher als in der Kontrollgruppe. Eine Substanzwirkung ist nicht auszuschließen.

Erfahrungen zur Sicherheit einer Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen sowie Daten zum Übergang in die Muttermilch liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Lactose-Monohydrat
- Maisstärke
- mikrokristalline Cellulose
- Citronensäure
- Povidon K 25
- Crospovidon Typ A
- hydriertes Pflanzenöl

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in PVC/PE/PVDC-Aluminium Blister verpackt.

Die Packungen enthalten 20, 24, 30, 48, 50, 60, 96 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hennig Arzneimittel GmbH & Co. KG
 Liebigstraße 1–2
 65439 Flörsheim am Main
 Deutschland
 Tel. +49 (0) 61 45-508 0
 Fax: +49 (0) 61 45-508 140
 E-Mail: info@hennig-am.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

95985.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 18.07.2016

10. STAND DER INFORMATION

04/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt