

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

*Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> 6 mg Tabletten*

*Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> 12 mg Tabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> 6 mg Tabletten*

Jede Tablette enthält 6 mg Betahistindimesilat.

*Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> 12 mg Tabletten*

Jede Tablette enthält 12 mg Betahistindimesilat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

*Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> 6 mg Tabletten*

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten.

*Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> 12 mg Tabletten*

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten mit Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Schwindelanfällen bei Funktionsstörungen des Vestibularapparates (Gleichgewichtsapparates) im Rahmen des Menière'schen Symptomenkomplexes.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Tagesdosis beträgt 18-36 mg Betahistindimesilat/Tag. Dies entspricht bei:

*Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> 6 mg Tabletten*

3-mal täglich 1-2 Tabletten *Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> 6 mg Tabletten*

*Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> 12 mg Tabletten*

3-mal täglich ½-1 Tablette *Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> 12 mg Tabletten*

#### Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von *Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> Tabletten* bei Kindern unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

#### Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sind unzerkaut mit etwas Flüssigkeit während des Essens oder nach dem Essen einzunehmen.

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

### 4.3 Gegenanzeigen

*Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> Tabletten* dürfen nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten Bestandteile
- bei Phäochromozytom

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Asthma bronchiale und Patienten mit peptischen Magen-Darm-Geschwüren in der Vorgeschichte müssen während der Behandlung sorgfältig überwacht werden.

Patienten, die gleichzeitig Antihistaminika einnehmen, müssen sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> Tabletten* nicht einnehmen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

*In-vitro*-Daten lassen auf eine Hemmung des Betahistin-Metabolismus durch Wirkstoffe schließen, die die Monoaminoxidase (MAO) hemmen (inklusive des MAO-Subtyps B, z.B. Selegilin). Bei gleichzeitiger Anwendung von Betahistin und MAO-Hemmern (einschließlich selektiver MAO-B-Hemmer) ist Vorsicht angebracht.

Da Betahistin ein Histaminanalogon ist, kann theoretisch durch die gleichzeitige Gabe von Betahistin mit Antihistaminika die Wirksamkeit eines der beiden Arzneimittel abgeschwächt werden.

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 ausreichenden 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 soll daher nicht während der Schwangerschaft eingesetzt werden, es sei denn es ist unbedingt erforderlich.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Betahistin in die Muttermilch übertritt. Es liegen keine tierexperimentellen Studien über die Ausscheidung von Betahistin in die Milch vor. Der Nutzen des Arzneimittels für die Mutter sollte gegenüber dem Nutzen des Stillens und dem potentiellen Risiko für das Kind abgewogen werden.

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

Betahistin ist indiziert für Morbus Menière und symptomatische Vertigo. Beide Krankheiten können die Fähigkeit, Fahrzeuge zu führen und Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. In klinischen Studien, die speziell die Fähigkeit, Fahrzeuge zu führen und Maschinen zu bedienen, untersuchten, hatte Betahistin keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss.

# Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> Tabletten

**ratiopharm**

## 4.8 Nebenwirkungen

Unter der Behandlung mit Betahistin wurden folgende unerwünschte Wirkungen mit den unten angegebenen Häufigkeiten in Placebo-kontrollierten klinischen Studien beobachtet

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<b>Sehr häufig</b>	(≥ 1/10)
<b>Häufig</b>	(≥ 1/100 bis < 1/10)
<b>Gelegentlich</b>	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
<b>Selten</b>	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
<b>Sehr selten</b>	(< 1/10.000)
<b>Nicht bekannt</b>	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

*Erkrankungen des Nervensystems:*

Häufig: Kopfschmerzen

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:*

Häufig: Übelkeit und Dyspepsie

Zusätzlich zu den in klinischen Studien berichteten unerwünschten Wirkungen wurden die folgenden Nebenwirkungen nach Markteinführung und in wissenschaftlicher Literatur spontan gemeldet. Bei einigen dieser Nebenwirkungen kann eine Häufigkeit auf Grund der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden und wird deshalb mit „Nicht bekannt“ angegeben.

*Erkrankungen des Immunsystems:*

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. Anaphylaxie

*Erkrankungen des Nervensystems:*

Nicht bekannt: Benommenheit

*Herzerkrankungen:*

Nicht bekannt: Herzklopfen

*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Sehr selten: Brustbeklemmungen

Vorbestehendes Bronchialasthma kann sich verschlechtern

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:*

Nicht bekannt: Leichte gastrointestinale Beschwerden (z.B. Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Schmerzen, Magendrücken und Blähungen) wurden berichtet.

Diese lassen sich in der Regel durch Einnahme von Betahistin mit oder nach dem Essen oder durch Reduzierung der Dosis vermeiden.

Vorbestehende gastrointestinale Ulcera können sich verschlimmern.

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:*

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut und Unterhaut, insbesondere angioneurotisches Ödem, Urtikaria, Hautausschlag und Pruritus.

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:*

Nicht bekannt: Hitzegefühl

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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Einige Fälle von Überdosierung sind bekannt. Einige Patienten hatten milde bis mäßige Symptome bei Dosen bis zu 640 mg (z.B. Nausea, Somnolenz, abdominale Schmerzen). Gravierendere Komplikationen (wie Konvulsion, Lungen- oder kardiologische Komplikationen) wurden in Fällen von absichtlicher Überdosierung von Betahistin, v.a. in Kombination mit anderen überdosierten Arzneimitteln beobachtet. Die Behandlung der Überdosierungen sollte aus den allgemein üblichen unterstützenden Maßnahmen bestehen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivertiginosa

ATC-Code: N07CA01

Betahistin ist eine Verbindung aus der Gruppe der b-2-Pyridylalkylamine.

Betahistin ist strukturverwandt mit dem endogenen Amin Histamin.

Der präzise Wirkmechanismus von Betahistin auf biochemischer Ebene sowie seine Rezeptorenspezifität und -affinität sind bislang nicht geklärt worden.

Die Untersuchungsergebnisse aus pharmakodynamischen Tiermodellen mit Betahistin weisen überwiegend auf H<sub>1</sub>-Rezeptoren-agonistische Effekte des Wirkstoffes hin.

Aufgrund tierexperimenteller Untersuchungsergebnisse wurden hinsichtlich des Wirkungsmechanismus von Betahistin auf die vestibulären Funktionen zahlreiche Hypothesen in Betracht gezogen.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Erkenntnismaterial zur allgemeinen Pharmakokinetik von Betahistin beim Menschen ist unzureichend.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### *Akute Toxizität*

In Untersuchungen zur akuten Toxizität wurden für verschiedene Betahistinsalze folgende LD50-Werte ermittelt:

Für Betahistindihydrochlorid:

oral: 3000 mg/kg KG (Ratte)

i.v.: 505 mg/kg KG (Ratte)

129 mg/kg KG (Hund)

Für Betahistindimesilat:

oral: 3030 mg/kg KG (Ratte)

i.v.: 604 mg/kg KG (Ratte)

Folgende Intoxikationssymptome traten auf: Ataxie, Dyspnoe, Tremor, Krampfanfälle; bei Hunden zusätzlich Erbrechen und akute Gastroenteritis.

#### *Chronische/Subchronische Toxizität*

Es liegen Studien mit Betahistindihydrochlorid zur oralen chronischen Toxizität an Ratten über 18 Monate und an Hunden über 3 und 6 Monate vor. Dabei wurden Dosierungen von 500 mg/kg/Tag (Ratte) und 250 mg/kg/Tag über 3 Monate bzw. 25 mg/kg/Tag über 6 Monate (Hund) ohne Änderungen der klinisch-chemischen und hämatologischen Parameter sowie der histologischen Befunde vertragen. Nach Erhöhung der Dosis auf 300 mg/kg zeigten Hunde Erbrechen, Gewichtsreduktion und vorübergehend leichte Anämie.

In Untersuchungen mit Betahistin über 6 Monate ergaben die histologischen Befunde für die 39 mg/kg Gruppe Hyperämien der Milz; in den höheren Dosisgruppen zusätzlich Hyperämien in Leber und Nieren, zum Teil verbunden mit Zellatrophien und Zelldegenerationen, die auf die hohe Dosis der vasoaktiven Substanz zurückgeführt werden.

#### *Mutagenes und tumorerzeugendes Potential*

Betahistin und seine Salze sind nicht auf mutagene und tumorerzeugende Wirkungen untersucht worden.

*Reproduktionstoxizität*

Betahistin und seine Salze sind unzureichend auf reproduktionstoxische Eigenschaften geprüft. In einer Embryo-Fetotoxizitätsstudie mit Betahistindihydrochlorid an Kaninchen lagen in beiden untersuchten Dosierungen 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**

Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Hochdisperses Siliciumdioxid, lösliche Stärke, Magnesiumstearat.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

*Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> 6 mg Tabletten*

Packung mit 50 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

*Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> 12 mg Tabletten*

Packung mit 20 Tabletten

Packung mit 50 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> 6 mg Tabletten*

11406.00.00

*Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> 12 mg Tabletten*

11406.01.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. April 1997

Datum der Verlängerung der Zulassung: 5. August 2003

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

# Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> Tabletten

**ratiopharm**

## ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Für *Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> 6 mg Tabletten* wurde im Jahr 1993 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 20 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

### Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Betahistindimesilat anhand der Urinausscheidung des Metaboliten 2-Pyridyl-Essigsäure nach Einmalgabe von 2 Tabletten *Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> 6 mg Tabletten* bzw. 2 Tabletten des Referenzpräparates:

	<i>Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> 6 mg Tabletten</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C <sub>max</sub> [mg/h]	0,81 ± 0,22	0,77 ± 0,16
t <sub>max</sub> [h]	1,74 ± 0,60	1,55 ± 0,60
AUC [mg]	4,00 ± 0,77	3,88 ± 0,74

C <sub>max</sub>	Maximale Exkretionsrate
t <sub>max</sub>	Zeitpunkt der maximalen Exkretionsrate
AUC	Fläche unter der Exkretionsraten-Zeit-Kurve
MW	arithmetischer Mittelwert
SD	Standardabweichung

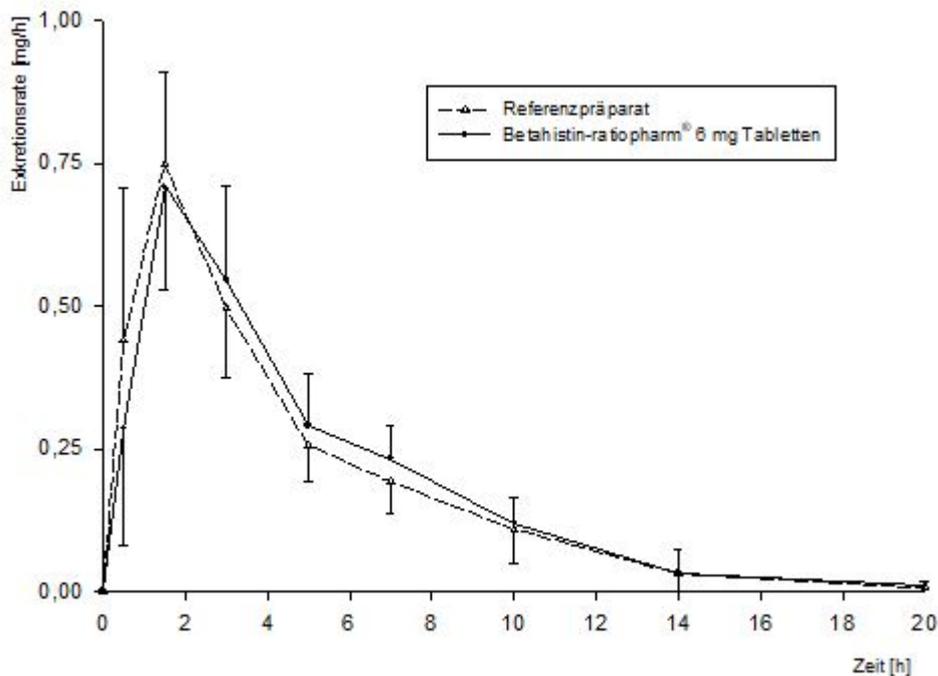


Abb.: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Urin-Exkretionsrate des Metaboliten 2-Pyridyl-Essigsäure nach Einmalgabe von 2 Tabletten *Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> 6 mg Tabletten* bzw. 2 Tabletten des Referenzpräparates („Harnkinetik“).

### Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Betahistin-ratiopharm<sup>®</sup> 6 mg Tabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat:

102,8 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten der AUC).

Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen Referenzpräparat).