

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vasomotal® Tropfen 8 mg/ml

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

15 Tropfen (1 ml) enthalten 8 mg Betahistindihydrochlorid (entsprechend 5,21 mg Betahistin).

Vasomotal Tropfen 8 mg/ml enthalten:
0,05 ml Ethanol pro ml,
0,8 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (E218) pro ml und
0,2 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (E216) pro ml

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Klare, farblose bis schwach gelbe Lösung mit Schokoladenaroma.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Schwindelzustände im Rahmen des Menière'schen Symptomenkomplexes.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung für Erwachsene beträgt 24 bis 48 mg Betahistindihydrochlorid über den Tag verteilt. Daraus ergibt sich für Vasomotal Tropfen:
3 mal täglich 15 bis 30 Tropfen der Vasomotal Tropfen.

15 Tropfen entsprechen 1 ml Lösung.

Die Tropfen können mit Wasser verdünnt werden.

Die Dosierung sollte an die individuellen Bedürfnisse angepasst werden. Zuweilen tritt eine Verbesserung der Beschwerden erst nach einigen Wochen der Behandlung ein. Der Behandlungserfolg wird mitunter erst nach einigen Monaten erreicht.

Es gibt Anzeichen dafür, dass eine sofortige Behandlung bei Krankheitseintritt ein Fortschreiten der Krankheit und/oder den Hörverlust in späteren Phasen verhindern kann.

Kinder und Jugendliche
Betahistin wird zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren nicht empfohlen. Es liegen keine Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Altersgruppe vor.

Ältere Bevölkerung

Es liegen nur limitierte Daten aus klinischen Studien bei dieser Patientengruppe vor. Betahistin sollte in dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Es gibt keine spezifischen klinischen Studien für diese Patientengruppe.

Daher kann keine Empfehlung für eine Dosisanpassung bei diesen Patienten gegeben werden.

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Es gibt keine spezifischen klinischen Studien für diese Patientengruppe. Daher kann keine

Empfehlung für eine Dosisanpassung bei diesen Patienten gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

Vasomotal darf nicht angewendet werden:
– bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Betahistindihydrochlorid, den Konservierungsstoffen Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat oder einem der sonstigen Bestandteile
– bei Phäochromozytom.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Asthma bronchiale und Patienten mit Magen-Darm-Geschwüren (inklusive eines Magen-Darm-Geschwüres in der Anamnese) sollten mit Vorsicht behandelt werden und während der Therapie sorgfältig überwacht werden.

Vasomotal Tropfen enthalten Alkohol (weniger als 100 mg pro Einzelgabe).

Bei versehentlicher Inhalation der Tropfen können theoretisch Bronchialkrampf mit Atemnot und Blutdruckabfall auftreten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine *in vivo* Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Basierend auf *in vitro* Daten wird keine *in vivo* Hemmung von Cytochrom P 450 Enzymen erwartet.

In vitro Daten weisen auf eine Inhibition des Betahistinmetabolismus durch Arzneistoffe hin, die die Monoaminoxidase (MAO) einschließlich des MAO Subtyps B hemmen (z.B. Selegilin). Vorsicht ist geboten, wenn Betahistin und MAO-Hemmer (einschließlich MAO-B selektive Hemmer) gleichzeitig eingenommen werden.

Da Betahistin ein Analogon zu Histamin ist, könnten Wechselwirkungen von Betahistindihydrochlorid und Antihistaminen theoretisch die Wirkung eines dieser Arzneistoffe beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Betahistin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien weisen bei klinisch relevanter therapeutischer Exposition auf keinen direkten oder indirekten schädlichen Einfluss auf die Reproduktionstoxizität hin. Als Vorsichtsmaßnahme sollte möglichst die Verwendung von Betahistin in der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Betahistin bei Menschen in die Muttermilch übergeht. In Ratten wird Betahistin in die Muttermilch ausgeschieden. In Studien an Tieren waren die beobachteten *post-natalen* Auswirkungen auf sehr hohe Dosen beschränkt. Die Wichtigkeit der Therapie der Mutter sollte gegen die Vorteile des Stillens und das potentielle Risiko für das Kind abgewogen werden.

Fertilität

Studien an Ratten zeigen keine Auswirkungen auf die Fertilität.

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

Betahistin wird zur Behandlung von Schwindelzuständen im Rahmen des Menière'schen Symptomenkomplexes eingesetzt. Diese Krankheit kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Spezielle klinische Untersuchungen zeigten, dass Betahistin keinen bzw. vernachlässigbaren Einfluss auf das Reaktionsvermögen hinsichtlich der Fähigkeit zur Teilnahme am aktiven Straßenverkehr oder auf das Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

- 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)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Folgende Nebenwirkungen wurden mit den oben genannten Häufigkeiten im Rahmen von Placebo kontrollierten klinischen Studien bei Patienten, die mit Betahistin behandelt wurden, beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems:
Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Häufig: Nausea und Dyspepsie

Zusätzlich zu diesen, während klinischer Studien berichteten Nebenwirkungen, wurden die folgenden Nebenwirkungen spontan nach Markteinführung und in wissenschaftlicher Literatur berichtet. Eine Häufigkeit kann aus den vorhandenen Daten nicht ermittelt werden und ist somit als „nicht bekannt“ klassifiziert.

Erkrankungen des Immunsystems:
Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Anaphylaxien

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Milde gastrische Beschwerden (z.B. Erbrechen, Sodbrennen, Magendrücken und Flatulenz). Diese lassen sich in der Regel durch Einnahme von Vasomotal mit oder nach dem Essen oder durch eine Reduzierung der Dosis vermeiden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Kutane und subkutane Überempfindlichkeitsreaktionen, im Speziellen Angioödem, Urtikaria, Rash und Pruritus.

Die Inhaltsstoffe Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216) können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

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

a) Symptome bei Überdosierung:

Einige Fälle von Überdosierungen wurden berichtet. Einige Patienten zeigten milde bis mäßig starke Symptome bei Dosierungen bis zu 640 mg (z. B. Nausea, Somnolenz, abdominale Schmerzen). Schwerwiegendere Komplikationen (z. B. Konvulsionen, pulmonale oder kardiale Komplikationen) wurden in Fällen von vorsätzlichen Überdosierungen mit Betahistin beobachtet, vor allem in Kombination mit anderen überdosierten Medikamenten.

b) Maßnahmen bei Überdosierung:

Die Behandlung der Überdosierung sollte nach den üblichen Standardmaßnahmen für Vergiftungen erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivertiginosa
ATC-Code: N07CA01

Der präzise Wirkmechanismus von Betahistin auf biochemischer Ebene sowie seine Rezeptorspezifität und -affinität sind bislang erst zum Teil geklärt. Es gibt verschiedene plausible Hypothesen, welche durch Tierstudien und menschliche Daten unterstützt werden:

- Betahistin beeinflusst das histaminerge System

Betahistin wirkt auch im neuronalen Gewebe sowohl als partieller H₁-Rezeptoragonist als auch als H₃-Rezeptorantagonist und hat vernachlässigbare H₂-Rezeptoraktivitäten. Betahistin steigert Histaminumsatz und -freisetzung durch eine Blockade von präsynaptischen H₃-Rezeptoren und Auslösen einer Herabregulation der H₃-Rezeptoren.

- Betahistin kann die Durchblutung sowohl der Cochlearregion als auch des ganzen Gehirns erhöhen

Pharmakologische Tierversuche haben gezeigt, dass die Blutzirkulation in den *Striae vascularis* des Innenohres verbessert wird, wahrscheinlich durch eine Relaxierung der präkapillaren Sphinktere der Mikrozirkulation des Innenohres. Außerdem wurde gezeigt, dass Betahistin die Gehirndurchblutung bei Menschen erhöhte.

- Betahistin erleichtert die vestibuläre Kompensation

Betahistin beschleunigte 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 H₃-Rezeptor-Antagonismus vermittelt. Bei Menschen war nach Behandlung mit Betahistin die Zeit bis zur Heilung 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 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 Verbesserung von Schwere und Häufigkeit der Schwindelattacken nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Oral verabreichtes Betahistin wird leicht und fast vollständig von allen Teilen des Gastrointestinaltraktes resorbiert. Nach der Aufnahme wird der Wirkstoff schnell und fast vollständig in 2-Pyridyllessigsäure (2-PAA) metabolisiert. Die Plasmaspiegel von Betahistin sind sehr niedrig. Die meisten pharmakokinetischen Analysen basieren daher auf der Messung von 2-PAA in Plasma und Urin. In einer Studie mit einer hochempfindlichen bioanalytischen Methode wurde gezeigt, dass die Plasmaspiegel von Betahistin ihr Maximum nach 1 Stunde erreichen.

Bei einer Aufnahme von Betahistin nach den Mahlzeiten ist C_{max} niedriger als nach der Aufnahme im nüchternen Zustand. Da jedoch die Gesamtresorption unter beiden Bedingungen ähnlich ist, scheint eine Aufnahme 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 in 2-PAA (weist keine pharmakologische Aktivität auf) metabolisiert. Nach oraler Gabe erreicht die Plasmakonzentration (und Urinkonzentration) von 2-PAA ihren Maximalwert eine Stunde nach Aufnahme und sinkt mit einer Halbwertszeit von etwa 3,5 Stunden.

Exkretion

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

Linearität

Die Wiederfindungsraten von 2-PAA bleiben über den oralen Dosierungsbereich von 8 bis 48 mg hin konstant. Dieses 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 des Nervensystems 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 Potential

Betahistin weist kein mutagenes Potential 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 kanzerogene Wirkungen.

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

Saccharin-Natrium,
Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218),
Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216),
Ethanol 96%,
Schokoladenaroma,
gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre; die Dauer der Haltbarkeit beträgt nach Anbruch 3 Monate.

Vasomotal sollte nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.
Das Tropfbehältnis in der Faltschachtel aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tropfbehältnis aus Glas

Originalpackungen mit:

- 30 ml Lösung
- 100 ml Lösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Die Lösung kann mit Wasser verdünnt eingenommen werden. Entscheidet der Patient sich für diese Option, sollte die verschriebene Dosis in ein Glas mit Wasser gegeben und vor dem Trinken verrührt werden. An-

sonsten sollte die richtige Menge Tropfen mit einem Löffel eingenommen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Healthcare GmbH
Freundallee 9A
30173 Hannover
E-Mail: mylan.healthcare@mylan.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

7598.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

01/06/1994 / 30/09/2005

10. STAND DER INFORMATION

10/2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt