

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-Geschwürs 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

Fertilität

Es sind keine Daten zur Auswirkung auf die Fertilität verfügbar.

Schwangerschaft und Stillzeit

Bisher liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Betahistin bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung und die postnatale Entwicklung vor. Das potentielle Risiko für Menschen ist unbekannt. Betahistin sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer es ist unbedingt erforderlich.

Es ist nicht bekannt, ob Betahistin in die Muttermilch übergeht, auch hierzu existieren keine tierexperimentellen Studien. Die Wichtigkeit der Therapie der Mutter sollte gegen die Vorteile des Stillens und das potentielle Risiko für das Kind abgewogen werden.

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 H_1 -Rezeptoragonist als auch als H_3 -Rezeptorantagonist und hat vernachlässigbare H_2 -Rezeptoraktivitäten. Betahistin steigert Histaminsatz 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 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 Histaminsatz und -freisetzung charakterisiert ist, wird durch einen H_3 -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 Blutplasmaeiproteine 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.

Es liegen Studien mit Betahistindihydrochlorid zur oralen chronischen Toxizität an Ratten über 18 Monate und an Hunden über 6 Monate vor. Dabei wurden Dosierungen von 500 mg/kg/d (Ratte) und 25 mg/kg/d (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 an über 6 Monate alten Ratten mit 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 weist kein mutagenes Potential auf.

Spezielle Karzinogenitätsstudien wurden mit Betahistin nicht durchgeführt. Allerdings gab es in einer 18-monatigen Langzeit-Toxizitätsstudie an Ratten keine Hinweise auf kanzerogene Wirkungen.

Reproduktionstoxizität

Betahistin und seine Salze sind unzureichend auf reproduktionstoxische Eigenschaften geprüft worden. In beiden untersuchten Dosierungen (10, 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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Healthcare GmbH
Freundallee 9A
30173 Hannover
Tel.-Nr.: 0511/6750-2400
Fax-Nr.: 0511/6750-3120
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

04/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt