

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Betaserc 24 mg comprimidos

### 2.COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 24 mg de dicloridrato de beta-histina.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Manitol – 75 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos brancos, redondos, biconvexos, com ranhura, gravados com a inscrição '289' em ambos os lados da ranhura de uma das faces.

O comprimido pode ser dividido em metades iguais.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Vertigem, zumbidos e perda de audição associados à Síndrome de Ménière.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

A dose diária inicial é de 48 mg repartidos ao longo do dia.

As doses de manutenção variam entre 24 e 48 mg/dia.

A dosagem deve ser adaptada individualmente de acordo com a resposta à terapêutica.

Os comprimidos são para administração oral de preferência às refeições.

População pediátrica

Devido a falta de dados de segurança e eficácia, Betaserc não é recomendado a crianças com menos de 18 anos.

#### População geriátrica

Embora apenas existam dados limitados de estudos clínicos neste grupo de doentes, a experiência pós-comercialização sugere que não são necessários ajustes da dose.

#### Insuficiência renal

Embora apenas existam dados limitados de estudos clínicos neste grupo de doentes, a experiência pós-comercialização sugere que não são necessários ajustes da dose.

#### Insuficiência hepática

Embora apenas existam dados limitados de estudos clínicos neste grupo de doentes, a experiência pós-comercialização sugere que não são necessários ajustes da dose.

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Feocromocitoma.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes com asma brônquica ou com história de úlcera péptica necessitam de ser cuidadosamente vigiados durante o tratamento.

Este medicamento contém manitol.

### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação in vivo. Considerando os estudos “in vitro”, não é esperado inibição “in vivo” das enzimas do citocromo P450.

Os estudos “in vitro” indicam uma inibição do metabolismo da beta-histina por medicamentos que inibem a monoamino-oxidase (MAO), incluindo o subtipo B da MAO (por ex: selegilina). É recomendada precaução quando a beta-histina é utilizada concomitantemente com os inibidores da MAO (incluindo os seletivos do subtipo B da MAO).

Dado que a beta-histina é um análogo da histamina, a interação da beta-histina com anti-histamínicos pode em teoria afetar a eficácia de um destes medicamentos.

### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

#### Gravidez

Não existem dados adequados relativos ao uso da beta-histina na mulher grávida. Os estudos em animais são insuficientes para determinar os efeitos sobre a gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto e desenvolvimento pós-natal. O risco

potencial para o Homem é desconhecido. A beta-histina não deverá ser utilizada durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

#### Amamentação

Desconhece-se se a beta-histina é excretada no leite materno. Não há estudos em animais sobre a excreção da beta-histina no leite. A importância deste medicamento para a mãe deve ser avaliada face aos benefícios do aleitamento e o risco potencial para a criança.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A beta-histina está indicada para a Doença de Ménière e no tratamento sintomático das vertigens. Estas duas doenças podem afetar negativamente a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

A beta-histina demonstrou ter efeitos nulos ou desprezáveis em estudos clínicos especificamente desenhados para investigar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Em ensaios clínicos controlados por placebo, foram observados os seguintes efeitos indesejáveis em doentes tratados com beta-histina, com as frequências abaixo indicadas

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $1/1.000$ )

Muito raros ( $< 1/10.000$ )

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

##### Doenças do sistema nervoso

Frequentes: cefaleias.

##### Doenças gastrointestinais

Frequentes: náusea e dispepsia.

Adicionalmente aos efeitos indesejáveis reportados durante os ensaios clínicos, foram reportados os seguintes efeitos indesejáveis, espontaneamente, durante a utilização pós-comercialização e na literatura científica. Como as frequências não puderam ser estimadas a partir dos dados disponíveis, foram classificadas como "desconhecidas".

##### Doenças do sistema imunitário

Reações de hipersensibilidade, por ex. anafilaxia.

##### Doenças gastrointestinais

Queixas gástricas (por ex. vômitos, dor gastrointestinal, distensão abdominal e inchaço), o que normalmente pode ser evitado por administração da dose durante as refeições ou por redução da dose.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos  
Reações de hipersensibilidade cutânea e subcutâneas, em particular edema angioneurótico, urticária, rash e prurido.

Notificação de suspeitas de reações adversas  
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.  
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 71 40  
Fax: + 351 21 798 73 97  
Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>  
E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Têm sido reportados alguns casos de sobredosagem. Alguns doentes sofreram sintomas ligeiros a moderados com doses até 640 mg (por ex. náusea, sonolência e dor abdominal).

Em casos de sobredosagem intencional foram observadas complicações mais graves (por ex. convulsões, complicações cardíacas ou pulmonares), em particular quando em associação com outros medicamentos também em sobredosagem.

O tratamento da sobredosagem deve incluir medidas gerais de suporte.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.7 - Sistema nervoso central. Antieméticos e antivertiginosos, código ATC: N07CA01

O mecanismo de ação da beta-histina é apenas parcialmente compreendido.

Existem várias hipóteses plausíveis que estão suportadas em estudos em animais e em seres humanos:

- A beta-histina afeta o sistema histaminérgico:

A beta-histina atua igualmente como agonista parcial do recetor H1 da histamina e como antagonista do recetor H3 da histamina, ao nível do tecido neuronal e tem atividade desprezível no recetor H2. A beta-histina aumenta o "turnover" da histamina e libertação, através do bloqueio dos recetores H3 - pré-sinápticos e indução de "down-regulação" dos recetores H3.

- A beta-histina pode aumentar a circulação sanguínea na região coclear, assim como, em todo o cérebro:

Os ensaios farmacológicos nos animais têm demonstrado que a circulação sanguínea na estria vascular do ouvido interno melhora, provavelmente devido ao relaxamento dos esfíncteres pré-capilares da microcirculação do ouvido interno. A beta-histina demonstrou também aumentar a circulação sanguínea cerebral nos seres humanos.

- A beta-histina facilita a compensação vestibular:

A beta-histina acelera a recuperação vestibular após neurectomia unilateral em animais, através da promoção e facilitação da compensação vestibular central. Este efeito caracterizado por "up-regulação" do "turn-over" da histamina e libertação, é mediado por via do antagonismo do recetor-H3. Em seres humanos, o tempo de recuperação após neurectomia vestibular foi também reduzido quando tratados com beta-histina.

- A beta-histina altera a descarga neuronal nos núcleos vestibular:

Foi também determinado que a beta-histina possui um efeito inibidor, dose-dependente, na geração do "spike" neuronal nos núcleos vestibular lateral e medial.

As propriedades farmacodinâmicas como demonstrado em estudos animais podem contribuir para o efeito terapêutico benéfico sobre o sistema vestibular.

A eficácia da beta-histina foi demonstrada em estudos com doentes com vertigem vestibular e com Doença de Ménière como manifestado pelas melhorias na gravidade e frequência dos ataques de vertigem.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

O dicloridrato de beta-histina é rapidamente e completamente absorvido em todas as partes do trato gastrointestinal após administração oral.

Após absorção, a droga é rápida e praticamente toda metabolizada em ácido 2-piridilacético. Os níveis plasmáticos da beta-histina são muito diminutos.

As análises farmacocinéticas são baseadas em determinações dos níveis do 2-PAA no plasma e na urina.

Sob condições de alimentação, o C<sub>max</sub> é inferior por comparação com condições de jejum. No entanto, a absorção total da beta-histina é semelhante sob ambas as condições, indicando que a ingestão de alimentos apenas atrasa a absorção da beta-histina.

**Distribuição:**

A percentagem de ligação da beta-histina às proteínas plasmáticas é inferior a 5%.

**Biotransformação:**

Após absorção, a beta-histina é rápida e praticamente toda metabolizada em 2-PAA (o qual não tem atividade farmacológica). Após administração oral de beta-histina, as concentrações plasmáticas (e urinárias) do 2-PAA atingem o seu máximo 1 hora após a administração e diminuem ao fim de uma semivida de 3,5 horas.

**Excreção:**

O metabolito 2-PAA é rapidamente excretado pela urina. No intervalo da dose entre 8 a 48 mg, cerca de 85% da dose original é recuperada na urina. A excreção renal ou fecal da beta-histina por si só é de importância "menor".

**Linearidade:**

As taxas de recuperação são constantes no intervalo de doses entre 8 a 48 mg, indicativo que a farmacocinética da beta-histina é linear e sugerindo que a via metabólica envolvida não é saturável.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

**Toxicidade crónica:**

Foram observados efeitos adversos no sistema nervoso em cães e babuínos após doses intravenosas superiores ou iguais a 120 mg/kg/dia.

Foram realizados estudos sobre a toxicidade oral crónica do dicloridrato de beta-histina em ratos durante um período superior a 18 meses e em cães durante um período superior a 6 meses. Foram toleradas doses de 500 mg/kg em ratos e de 25 mg/kg em cães, sem alterações nos parâmetros clínicos químicos e hematológicos. Não houve alterações histológicas relacionadas com o tratamento com estas dosagens. Após aumento da dose nos cães até 300 mg/kg, foi observada emese. Foi reportado na literatura hiperemia em alguns tecidos associada a um estudo investigacional com beta-histina nos ratos, superior a 6 meses, com doses de 39 mg/kg e superiores. Os dados apresentados na publicação são limitados. Consequentemente, o impacto do resultado deste estudo não é claro.

**Potencial mutagénico e carcinogénico:**

A beta-histina não tem potencial mutagénico.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade especial com dicloridrato de beta-histina. No entanto, em estudos de toxicidade crónica com duração de 18 meses, em ratos, não houve indicação de quaisquer tumores, neoplasmas ou hiperplasia no exame histopatológico. Consequentemente, o dicloridrato de beta-histina até à dose de 500 mg/kg não demonstrou qualquer evidência de potencial carcinogénico neste estudo limitado a 18 meses.

#### Toxicidade Reprodutiva

Os dados são limitados sobre a beta-histina na reprodução. Num estudo de uma geração de ratos, uma dose oral de 250 mg/kg/dia de beta-histina não teve efeito adverso na fertilidade masculina e feminina, na implantação do feto, no parto e na viabilidade dos filhotes durante o aleitamento. Não foram observadas anomalias em ratos desmamados. Em coelhas grávidas tratadas com doses orais de 10 ou 100 mg/kg de beta-histina, não foram observados efeitos adversos na implantação, vitalidade ou peso dos fetos e não foram observadas anomalias no esqueleto fetal ou tecidos moles. Pode ser concluído dos estudos descritos que a beta-histina não tem efeitos detetáveis sobre os parâmetros relevantes de reprodução em ratos e coelhos. A beta-histina não é teratogénica. No entanto, devido ao carácter investigacional dos estudos, não pode ser totalmente excluída a existência de um risco.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina  
Manitol (E421)  
Ácido cítrico mono-hidratado  
Sílica coloidal anidra  
Talco

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

5 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 20 e 60 comprimidos acondicionados em blisters em PVC/PVDC e folha de alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BGP Products, Unipessoal Lda.  
Estrada de Alfragide, 67 - Alfrapark, Edifício D  
2610-008 Amadora

### 8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO DO MERCADO

N.º de registo: 5304282 – 20 comprimidos, 24 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu

N.º de registo: 5304381 – 60 comprimidos, 24 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu

### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 29 de dezembro de 2004

### 10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO