

1. NOME DO MEDICAMENTO

Beta-histina Farmoz 16 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 16 mg de dicloridrato de beta-histina.

Excipiente com efeito conhecido:
Manitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimidos não revestidos brancos, redondos e biconvexos, ranhurados numa das faces, gravados com "I" em cada lado da ranhura, e planos na outra face.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- Síndrome de Ménière, caracterizado por vertigens, zumbidos e/ou perda de audição, geralmente acompanhados de náuseas, otalgias e/ou cefaleias.
- Tratamento sintomático da vertigem.

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.

População pediátrica

Devido a falta de dados de segurança e eficácia, Beta-histina Farmoz 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 vasta experiência pós-marketing 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 e história de úlcera péptica necessitam de ser cuidadosamente vigiados durante a terapêutica.

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 materno. 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

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: N07C A01

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 "turnover" 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, a Cmax 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.

Eliminação

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 "minor".

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 até 120 mg/kg.

Foram realizados estudos sobre a toxicidade oral crónica do dicloridrato de betahistina 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 300mg/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 betahistina 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

Ácido cítrico anidro
Celulose microcristalina
Manitol (E421)
Sílica coloidal anidra
Talco

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são acondicionados em fitas blisters de PVC/PVDC-alumínio em embalagens de cartão e em frascos brancos de Polietileno de Alta Densidade (HDPE) com tampa de rosca.

Blisters de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90, 100 e 120 comprimidos
Frascos de Polietileno de Alta Densidade (HDPE) de 100 e 120 comprimidos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz-Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, nº 2
Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}
Data da última renovação: {DD de mês de AAAA}

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}
{DD/MM/AAAA}
{DD de mês de AAAA}