

BETADINE
(dicloridrato de betaistina)

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
comprimidos
16 mg e 24 mg

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BETADINE

dicloridrato de betaistina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 16 mg: embalagem com 30 comprimidos.

Comprimidos de 24 mg: embalagens com 30 e 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Betadine 16 mg contém:

dicloridrato de betaistina..... 16 mg
Excipientes: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada e povidona.

Cada comprimido de Betadine 24 mg contém:

dicloridrato de betaistina..... 24 mg
Excipientes: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada e povidona.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Betadine é indicado para:

- Tratamento da Síndrome de Ménière caracterizada pela tríade de sintomas:

- vertigem (com náuseas e vômito);
- zumbido nos ouvidos;
- perda ou dificuldade de audição.

- Tratamento sintomático da tontura de origem vestibular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo duplo-cego, controlado com placebo, no modelo “*crossover*”, foi conduzido em 18 clínicas de otorrinolaringologia com 82 pacientes que apresentavam vertigem de várias origens. No primeiro período de tratamento, os pacientes receberam betaistina (48 mg/dia) ou placebo por cinco semanas. No segundo período de tratamento, houve inversão da medicação que cada grupo receberia nas cinco semanas seguintes. Durante o primeiro período de tratamento, o grupo que recebeu betaistina demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na frequência das crises quando comparada com o grupo placebo. Quando os pacientes deste grupo inverteram a medicação com o grupo placebo, houve um pequeno aumento na frequência de crises. Entretanto, quando os pacientes que começaram no grupo placebo e passaram a receber betaistina, uma melhora ainda melhor ocorreu. O dicloridrato de betaistina apresentou resultados significativamente melhores que o placebo na redução da severidade das crises¹.

Em estudo multicêntrico, controlado com placebo, 144 pacientes recrutados em 11 centros e que apresentavam vertigem recorrente decorrente de Doença de Ménière ou vertigem paroxística posicional, receberam 16 mg de dicloridrato de betaistina, 3 vezes ao dia ou placebo por 3 meses. O número mensal de crises de vertigem em pacientes com Doença de Ménière foi significativamente reduzido pelo dicloridrato de betaistina (de 6,70 crises para 2,06 crises depois de 3 meses), quando comparado com o placebo desde o primeiro mês e durante o estudo ($p < 0,05$). As escalas de auto-preenchimento para mensuração da intensidade das crises, duração e sintomas associados à vertigem (tinnitus, plenitude aurial, náusea, vômito) mostraram uma melhora significativamente maior no grupo tratado com dicloridrato de betaistina, quando comparado ao grupo tratado com placebo ($p < 0,001 - p < 0,02$).²

Não foram observados efeitos adversos após administração por três meses de doses orais de até e acima de 250 mg/kg de dicloridrato de betaistina em cachorros e ratos, respectivamente. Efeitos colaterais sobre Sistema Nervoso foram verificados em cachorros e babuínos após administração intravenosa de doses de e acima de 120 mg/kg. Observou-se êmese após doses orais e intravenosas de de 300 mg/kg e 120 mg/kg, respectivamente, em cachorros e esporadicamente em babuínos.

Betaistina demonstrou não ter efeitos mutagênicos.

Referências bibliográficas

1. OOSTERVELD, W.J.; BLIJLEVEN, W.; VAN ELFEREN, L.W.M. Betahistine versus placebo in paroxysmal vertigo; a double-blind trial. *J Drug Ther Res.*, 14, p. 122-126, 1989.

2. MIRA, E.; GUIDETTI, G.; GHILARDI, P.L.; FATTORI, B.; MALANNINO, N.; MAIOLINO, L.; MORA, R.; OTTOBONI, S.; PAGNINI, P.; LEPRINI, M.; PALLESTRINI, E.; PASSALI, D.; NUTI, D.; RUSSOLO, M.; TIRELLI, G.; SIMONCELLI, C.; BRIZI, S.; VICINI, C.; FRASCONI, P. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 260(2), p. 73-77, 2003.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O mecanismo de ação exato da betaistina encontra-se parcialmente esclarecido. Existem várias hipóteses plausíveis suportadas por dados de estudos em animais e humanos:

- Betaistina afeta o sistema histaminérgico:

Betaistina apresenta uma ação agonista parcial sobre os receptores histamínicos H₁ e antagonista sobre os receptores H₃ em tecido neuronal, e tem atividade negligenciável sobre os receptores H₂. A betaistina aumenta o *turnover* e liberação de histamina através do bloqueio de receptores pré-sinápticos H₃ e indução da regulação do receptor H₃.

- Betaistina pode aumentar o fluxo sanguíneo tanto para a região coclear como para todo o cérebro:

Testes farmacológicos realizados em animais demonstram que Betadine melhora a circulação sanguínea do ouvido interno, provavelmente por ação relaxante nos esfínteres pré-capilares da microcirculação do ouvido interno. Betaistina também demonstrou aumentar o fluxo sanguíneo cerebral em humanos.

- Betaistina facilita a compensação vestibular:

A betaistina acelera a recuperação do vestibulo após neurectomia em animais, promovendo e facilitando a compensação vestibular. Este efeito, caracterizado por uma regulação no *turnover* e liberação de histamina, é mediado por antagonismo dos receptores H₃. Em humanos, o tempo de recuperação depois de uma neurectomia vestibular foi reduzido quando tratados com betaistina.

- Betaistina altera a ativação neuronal no núcleo vestibular:

Determinou-se, também, que a betaistina apresenta um efeito inibitório dose-dependente na geração do pico neural nos núcleos vestibulares lateral e médio.

As propriedades farmacodinâmicas demonstradas em animais podem contribuir com o benefício terapêutico da betaistina no sistema vestibular. A eficácia da betaistina foi demonstrada em estudos com pacientes com vertigem vestibular e com a Síndrome de Ménière pela melhora da severidade e da frequência dos ataques de vertigem.

Farmacocinética

Absorção: betaistina administrada via oral é prontamente e quase completamente absorvido por todas as partes do trato gastrointestinal. Após absorção, a betaistina é rapidamente e quase totalmente metabolizada em ácido 2-piridilacético (2-PAA). Os níveis plasmáticos de betaistina são muito baixos. Todas as análises farmacocinéticas são, portanto, baseadas em medidas de 2-PAA no plasma e urina.

A concentração máxima (C_{max}) de betaistina após a ingestão de alimentos é menor do que a observada quando em jejum. Entretanto, a absorção total de betaistina é semelhante nas duas condições, indicando que a ingestão de alimentos somente retarda sua absorção.

Distribuição: A porcentagem da betaistina que é ligada à proteína plasmática sanguínea é menor que 5%.

Biotransformação: Depois de absorvida, a betaistina é rapidamente e quase totalmente metabolizada em 2- PAA (que não apresenta atividade farmacológica). Depois da administração oral de betaistina a concentração plasmática máxima (e urinária) de 2-PAA é observada após uma hora da administração e declina com meia-vida de eliminação de aproximadamente 3,5 horas.

Excreção: 2-PAA é rapidamente eliminado na urina. A dose de betaistina varia de 8 mg a 48 mg e cerca de 85% da dose original é encontrada na urina. A excreção renal ou fecal de betaistina é mínima.

Linearidade: A taxa de recuperação é constante, ao longo da dose oral de 8-48 mg, indicando que a farmacocinética da betaistina é linear e sugerindo que as vias metabólicas envolvidas não são saturadas.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade crônica

Reações adversas no sistema nervoso foram observadas em cachorros e babuínos depois de doses intravenosas de aproximadamente 120 mg/Kg. Estudos sobre toxicidade oral crônica de dicloridrato de betaistina foram realizados em ratos por um período de 18 meses e em cachorros por 6 meses. Doses de 500 mg/Kg em ratos e 25 mg/Kg em cachorros foram toleradas sem causar alterações nos parâmetros clínicos hematológicos e químicos. Não existem achados histológicos relatados sobre o tratamento com essas dosagens. Depois de aumentar a dose para 300 mg/Kg os cachorros vomitaram. Em um estudo de investigação com betaistina e ratos durante 6 meses com 39 mg/Kg hiperemia em alguns tecidos foram reportados na literatura. Os dados apresentados na publicação são limitados. Portanto, o impacto desses achados nesse estudo não é claro.

Potencial mutagênico e carcinogênico

Betaistina não tem potencial mutagênico.

Estudos especiais de carcinogenicidade não foram realizados com dicloridrato de betaistina. Entretanto, em estudos de toxicidade crônica de 18 meses em ratos não houve indicação de tumor, neoplasias ou hiperplasias nos exames histopatológicos. Portanto, dicloridrato de betaistina até a dose de 500 mg/Kg não demonstrou nenhuma evidência de potencial carcinogênico neste estudo limitado de 18 meses.

Toxicidade na reprodução

Betaistina não tem efeitos sobre a fertilidade em ratos machos e fêmeas, e não é teratogênica em ratos e coelhos com doses ≤ 1000 mg/kg para ratos e ≤ 75 mg/kg em coelhos. Em um estudo com ratas em desenvolvimento pré e pós-natal, com doses tóxicas de 1000 mg, foram observados filhotes F1 com menor peso, menor tamanho e menor viabilidade, e aumento da perda pós-implementação na geração F1. Foram observadas médias menores para o teste de resposta de sobressalto em filhotes F1 em grupos de dose de 300 e 1000 mg/kg. Não foram observados efeitos no desenvolvimento pré e pós-natal em dosagem de 100 mg/kg. A relevância das mudanças observadas em doses mais elevadas para seres humanos é desconhecida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Betadine é contraindicando para uso por pacientes com hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes, e com feocromocitoma.

5. ADVERTÊNCIAS

Pacientes com asma brônquica e com história de úlcera péptica precisam ser cuidadosamente monitorados durante a terapia.

Gravidez e Lactação

Gravidez

Não há dados adequados sobre o uso da betaistina em mulheres grávidas. Estudos com animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva. Betaistina não deve ser usada durante a gravidez, a não ser que seja claramente necessário. O dicloridrato de betaistina está enquadrado na categoria de risco B.

Lactação

Não está estabelecido se a betaistina é excretada no leite humano. Betaistina é excretada no leite de ratas. Os efeitos observados o pós-parto em estudos com animais foram limitados a doses muito elevadas. Antes de iniciar o tratamento com betaistina, recomenda-se avaliar os possíveis benefícios do tratamento com betaistina em mulheres amamentando e os possíveis riscos à criança.

Fertilidade

Estudos com animais não mostraram efeitos na fertilidade em ratos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Betaistina é indicada para Doença de Ménière, definida pela tríade de sintomas de vertigem, perda auditiva, zumbido, e para o tratamento sintomático de vertigem vestibular. Ambas as doenças podem afetar negativamente a habilidade de dirigir e operar máquinas.

Em estudos clínicos desenhados especificamente para investigar a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas a betaistina mostrou não ter efeito ou ter efeito insignificante nesta habilidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há dados de interação medicamentosa em estudos “in vivo”. Baseado em dados de estudos “in vitro” a inibição das enzimas do citocromo P450 “in vivo”, não é esperada.

Dados “in vitro” indicam uma inibição do metabolismo da betaistina por drogas que inibem monoamina-oxidase (MAO), incluindo MAO subtipo B (por exemplo, a selegilina). Recomenda-se precaução quando usar concomitantemente a betaistina e inibidores da MAO (incluindo MAO-B seletiva).

Como a betaistina é um análogo da histamina, a interação da betaistina com anti-histamínicos pode, em teoria, afetar a eficácia de um desses medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: comprimidos brancos, redondos, biconvexos, com vinco em uma das faces e logotipo “a” na outra face.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As doses recomendadas de Betadine para adultos variam de 24-48 mg por dia, divididos em duas ou três tomadas de comprimidos por via oral.

- Betadine 16 mg: metade ou um comprimido três vezes por dia
- Betadine 24 mg: um comprimido duas vezes ao dia.

A dosagem deve ser individualmente adaptada de acordo com a resposta terapêutica. A melhora, algumas vezes, só pode ser observada após algumas semanas de tratamento. Em alguns casos os melhores resultados são obtidos após alguns meses. Existem evidências de que o tratamento realizado desde o início da doença previne a sua progressão e/ou a perda de audição em fases avançadas da doença.

Idosos:

Embora existam dados limitados de estudos clínicos com esse grupo de pacientes, a extensa experiência pós-comercialização sugere que o ajuste de dose não é necessário para idosos.

Crianças:

Betadine não é recomendado para menores de 18 anos devido às informações sobre segurança e eficácia serem insuficientes.

Insuficiência renal e hepática:

Não existem estudos clínicos disponíveis específicos com esse grupo de pacientes, porém de acordo com experiência pós-comercialização o ajuste de dose parece não ser necessário.

Conduta em casos de dosagem omitida

Caso o paciente se esqueça de tomar o medicamento no horário estabelecido, oriente-o a ignorar a dose esquecida e tomar a próxima dose no horário indicado, continuando normalmente o esquema de dose recomendado. O paciente não deve tomar uma dose dupla para suprir a dose esquecida.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram verificadas, com as frequências abaixo indicadas, em estudos clínicos placebo-controlados em pacientes tratados com betaistina: muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raras ($< 1/10.000$).

Reações comuns

- Distúrbios gastrintestinais: náusea e dispepsia.
- Distúrbios do Sistema Nervoso: dor de cabeça.

Adicionalmente a essas reações adversas relatadas durante os estudos clínicos, as seguintes reações adversas têm sido relatadas espontaneamente durante uso pós-comercialização e em literatura científica. A frequência não pode ser estimada através dos dados disponíveis e, portanto, é classificada como “não conhecida”.

- Distúrbios do Sistema Imunológico: reações de hipersensibilidade (por exemplo, anafilaxia).

- Distúrbios gastrintestinais: queixas gástricas leves (por exemplo, vômito, dor gastrintestinal, distensão abdominal e inchaço). Estes efeitos podem ser normalmente contornados administrando-se a dose durante as refeições ou reduzindo a dose.
- Distúrbios da pele ou tecido subcutâneo: reações de hipersensibilidade cutânea e subcutânea, em particular, edema angioneurótico, urticária, *rash* e prurido.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Há poucos casos relatados de superdosagem. Alguns pacientes apresentaram sintomas moderados com doses de até 640 mg, como náusea, sonolência e dor abdominal.

Complicações mais sérias (por exemplo, convulsão, complicações cardíacas ou pulmonares) foram observadas em casos de superdosagem intencional, especialmente em combinação com outros medicamentos administrados em superdosagem.

O tratamento da superdosagem deve incluir medidas convencionais de suporte.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0410

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann – CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo - SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos – SP

Ou

Embalado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho – PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações relacionadas
06/02/2023	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	27/01/2022	0083606/23-1	11018 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento		III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos 16 mg e 24 mg
31/01/2022	0390210/22-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Comprimidos 16 mg e 24 mg
29/03/2021	1204915/21-8	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos 16 mg e 24 mg
06/11/2018	1060726/18-9	10450- SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE DEVO FAZER QANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	Comprimidos 16 mg e 24 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações relacionadas
							VPS 1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE		
24/08/2016	2223002/16-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Comprimidos 16 mg e 24 mg
14/12/2015	1085930/15-6	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação do medicamento à RDC 58/14 - Inclusão da frase da Intercambialidade.	VP / VPS	Comprimidos 16 mg e 24 mg
06/08/2013	0641062/13-6	SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula do medicamento referência publicada no bulário eletrônico.	VP / VPS	Comprimidos 16 mg e 24 mg