

BETADINE XR

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Comprimidos de Liberação Prolongada

32 mg

48 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

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

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BETADINE XR

dicloridrato de betaistina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de liberação prolongada de 32 mg: embalagem com 30 comprimidos

Comprimidos de liberação prolongada de 48 mg: embalagem com 30 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de liberação prolongada de Betadine XR contém:

dicloridrato de betaistina.....32 mg
(equivalente a 20,8 mg de betaistina)

Cada comprimido de liberação prolongada de Betadine XR contém:

dicloridrato de betaistina.....48 mg
(equivalente a 31,3 mg de betaistina)

Excipientes: celulose microcristalina, dióxido de silício, amido, hipromelose, povidona, estearilfumarato de sódio, amidoglicolato de sódio, lactose monoidratada e amarelo crepúsculo.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para:

- Síndrome de Ménière caracterizada pela tríade de sintomas: vertigem (com náuseas e vômito), perda ou dificuldade de audição e zumbido nos ouvidos.
- 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, verificou-se redução da frequência de crises. Betaistina apresentou resultados significativamente melhores que o placebo na redução da frequência e 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 betaistina duas vezes ao dia ou placebo por três meses. O número mensal de crises de vertigem em pacientes com Doença de Ménière e vertigem paroxística posicional foi significativamente reduzido pela betaistina (de $6,70 \pm 9,56$ crises na linha de base para $2,06 \pm 2,78$ crises depois de três meses para Doença de Ménière; $p < 0,05$; de $6,90 \pm 14,41$ na linha de base para $1,91 \pm 3,51$ crises depois de três meses; $p < 0,02$ para vertigem paroxística posicional), quando comparado com o placebo desde o primeiro mês e durante o estudo. As escalas de auto-preenchimento para mensuração da intensidade das crises, duração e sintomas associados à vertigem (tinnitus, plenitude aurál, náusea, vômito) mostraram uma melhora significativamente maior no grupo tratado com betaistina, quando comparado ao grupo tratado com placebo ($p < 0,001$ – $p < 0,02$)².

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., v.14, p. 122-126, 1989.
2. MIRA, E. et al. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. Eur Arch Otorhinolaryngol, v. 260, n. 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: A 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 a betaistina melhora a circulação sanguínea do ouvido interno, provavelmente por ação relaxante nos esfíncteres 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* 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 e metabolismo: a betaistina é um fármaco altamente solúvel e altamente permeável. Considerando o Sistema de Classificação Biofarmacêutica a betaistina é classificada como um clássico classe 1, pois apresenta uma rápida e quase completa absorção pelo trato gastrointestinal. Com a mesma rapidez com que é absorvida, a betaistina é também metabolizada pelo fígado. Seu principal metabólito é o ácido 2-piridil acético (2-PAA). O 2-PAA não apresenta atividade farmacológica, mas é facilmente quantificado através de metodologias adequadas. A concentração máxima do 2-PAA é atingida em pouco mais de meia hora após administração de betaistina sob a forma farmacêutica de liberação imediata. Já o T_{máx} do 2-PAA obtido após administração de Betadine XR, que tem uma tecnologia *dual release* em sua formulação, ocorre em torno de 1,5 hora.

Distribuição: a betaistina apresenta baixa taxa de ligação às proteínas plasmáticas, valor esse estimado em menos de 5%. Ao mesmo tempo é uma molécula hidrofílica. Sendo assim, não permanece circulante no plasma e também não consegue se distribuir pelos tecidos de forma abrangente. Consequentemente é rapidamente metabolizada. O volume de distribuição de seu metabólito 2-PAA foi mensurado em 20L para formulações de liberação imediata. Já o volume de distribuição do mesmo metabólito medido após administração de Betadine XR variou de 30 a 47L nos estudos realizados após administração de dose única.

Eliminação: pelas características já mencionadas acima, a betaistina e seus metabólitos apresentam uma meia-vida plasmática bastante curta. A literatura relata a meia-vida de 3 a 4 horas para o ativo. O Betadine XR em todos os estudos avaliados apresentou uma meia-vida maior, variando de 4,12 a 5,13h. O processo de eliminação da betaistina e seus metabólitos ocorre essencialmente pela via urinária.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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. Evidências disponíveis são inconclusivas ou inadequadas para determinar os efeitos de betaistina na gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto e desenvolvimento pós-natal. Estudos em animais não indicam efeitos nocivos em relação à capacidade 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.

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

Lactação: não está estabelecido se a betaistina é excretada no leite humano. As evidências disponíveis são insuficientes ou inconclusivas para determinar o risco do uso de betaistina na lactação. 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.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade: estudos com animais não mostraram efeitos na fertilidade em ratos.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Betaistina é indicada para doença de Menière e vertigem. Ambas as doenças podem afetar negativamente a habilidade de dirigir veículos 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.

Atenção: Contém lactose monoidratada. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém o corante amarelo crepúsculo que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há dados de interação medicamentosa em estudos *in vivo*. Baseados em dados de estudos “*in vitro*” a inibição das enzimas do citocromo P450 *in vivo*, não é esperada. Dados *in vitro* indicam a 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 a betaistina e inibidores da MAO (incluindo MAO-B seletiva) concomitantemente. Como a betaistina é um análogo da histamina, a interação da betaistina com anti-histamínicos podem, em teoria, afetar a eficácia de um desses medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar de sua data de 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 circulares, lisos em ambas as faces, com uma face de cor branca e a outra face de cor laranja.

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 XR para adultos variam de 32-48 mg por dia. Os comprimidos de liberação prolongada de Betadine XR devem ser tomados uma vez ao dia, aproximadamente no mesmo horário e antes de início da rotina diária do paciente, seja ela diurna ou noturna. Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, por via oral com água, com ou sem alimentos e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados. O tempo total de liberação do princípio ativo é de 24 horas. A dosagem deve ser individualmente adaptada de acordo com a resposta terapêutica. Com base nos resultados obtidos a concentração plasmática de Betadine XR se mantém adequada nos momentos em que o paciente está acordado e/ou em suas atividades diárias.

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: considerando que a liberação de Betadine XR em um período de 24 horas é semelhante ao medicamento de liberação imediata administrado 2 ou 3 vezes ao dia, embora existam dados limitados de estudos clínicos com esse grupo de pacientes, a extensa experiência pós-comercialização da betaistina sugere que o ajuste de dose não é necessário para idosos.

Crianças: Betadine XR não é recomendado para menores de 18 anos de idade 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 da betaistina e considerando que a liberação de Betadine XR em um período de 24 horas é semelhante ao medicamento de liberação imediata administrado 2 ou 3 vezes ao dia, o ajuste de dose parece não ser necessário.

Conduta em casos de dosagem omitida

Em caso de esquecimento de dose, deve-se administrar a dose perdida em até 6 horas em relação ao horário correto de tomada. Após 6 horas, a dose esquecida deve ser desconsiderada e a próxima dose deve ser tomada no horário habitual. Quando esse fato acontecer, recomenda-se cuidado com possíveis crises de vertigem, devendo o paciente evitar atividades que possam se tornar perigosas se realizadas durante episódios vertiginosos, como por exemplo dirigir ou operar máquinas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):

- Distúrbios gastrointestinais: 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** da betaistina 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 gastrointestinais: queixas gástricas leves (por exemplo, vômito, dor gastrointestinal, 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.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos 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 de betaistina, como náusea, sonolência e dor abdominal. Complicações mais sérias (por exemplo, convulsão e complicações cardíacas e 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

Registro: 1.0573.0730

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

Produzido por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

 **CAC**
Central de Atendimento
a Clientes

0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)



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
25/02/2025	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III. DIZERES LEGAIS VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos de liberação prolongada 32 mg e 48 mg
14/12/2020	4423200/20-4	10458 – NOVO – Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	Comprimidos de liberação prolongada 32 mg e 48 mg