



## **dicloridrato de betaistina**

Aurobindo Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido

16mg e 24mg



AUROBINDO

# dicloridrato de betaistina

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### dicloridrato de betaistina

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

### APRESENTAÇÕES E FORMA FARMACÊUTICA

dicloridrato de betaistina comprimido de 16mg: embalagem com 10, 20, 30, 60, 90, 120 ou 150 comprimidos.

dicloridrato de betaistina comprimido de 24mg: embalagem com 10, 20, 30, 60, 90, 120 ou 150 comprimidos.

### USO ORAL

### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de dicloridrato de betaistina 16 mg contém:

dicloridrato de betaistina .....	16 mg
Excipientes q.s.p. ....	1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, manitol, povidona, crospovidona, ácido cítrico anidro, metanol, sílica coloidal anidra, talco e ácido esteárico.

#### COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de dicloridrato de betaistina 24 mg contém:

dicloridrato de betaistina .....	24 mg
Excipientes q.s.p. ....	1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, manitol, povidona, crospovidona, ácido cítrico anidro, metanol, sílica coloidal anidra, talco e ácido esteárico.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

dicloridrato de betaistina 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 (48mg/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. Dicloridrato de betaistina apresentou resultados significativamente melhores que o placebo na redução da severidade das crises<sup>1</sup>.

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 ( $p < 0,001 - p < 0,02$ ).<sup>2</sup>

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 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  $H_1$  e antagonista sobre os receptores  $H_3$  em tecido neuronal, e tem atividade negligenciável sobre os receptores  $H_2$ . A betaistina aumenta o *turnover* e liberação de histamina através do bloqueio de receptores pré-sinápticos  $H_3$  e indução da regulação do receptor  $H_3$ .

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

Testes farmacológicos realizados em animais demonstram que dicloridrato de 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* e liberação de histamina, é mediado por antagonismo dos receptores  $H_3$ . 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 absorvida 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  $\leq 1000$  mg/kg para ratos e  $\leq 75$  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-implantação 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

Dicloridrato de betaistina é contraindicando 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. 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



**AUROBINDO**

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 no 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 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 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 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 concomitantemente 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**

Este medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (15-30°C). Proteger da umidade. Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

**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**

Betaistina 16mg: Comprimido circular, branco, com inscrição 'X' e uma linha divisória em um lado e "88" no outro lado.

Betaistina 24mg: Comprimido circular, branco, com inscrição 'X' e uma linha divisória em um lado e "89" no outro lado.

**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 dicloridrato de betaistina para adultos variam de 24-48 mg por dia, divididos em duas ou três tomadas de comprimidos por via oral.

- Dicloridrato de betaistina 16 mg: metade ou um comprimido três vezes por dia
- Dicloridrato de betaistina 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:**

Dicloridrato de betaistina 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 gastrointestinais: náusea e dispepsia.



**AUROBINDO**

- 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 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.

**Em casos de eventos adversos, notifique à empresa e ao 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 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**

Reg. M.S. nº 1.5167.0050

Farmacêutico Responsável: Paulo Fernando Bertachini - CRF-GO nº 3.506

Fabricado por:

Aurobindo Pharma Limited

Hyderabad, Telanagana State– Índia

Importado por:

Aurobindo Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Via Principal 06E, Qd. 09, Md. 12-15, DAIA

Anápolis-Goiás

CNPJ: 04.301.884/0001-75



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 03/11/2021.

Histórico de alteração para a bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº Do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/06/2018	0488230180	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2018	0488230180	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2018	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	16 mg e 24 mg Comprimidos revestidos
12/02/2020	0443169203	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2020	0443169203	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2020	<b>VP:</b> Identificação do medicamento; Quando não devo usar este medicamento?; O que devo saber antes de usar este medicamento?; Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?; Como devo usar este medicamento?; Quais males este medicamento pode me causar? <b>VPS:</b> Identificação do medicamento; Advertências e precauções; Interações Medicamentosas.	VP/VPS	16 mg e 24 mg Comprimidos revestidos
26/04/2021	1597711211	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2021	1597711211	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2021	<b>VPS:</b> <b>9. Reações adversas – alerta VigiMed.</b>	VPS	16 mg e 24 mg Comprimidos revestidos
12/11/2021	---	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/11/2021	---	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/11/2021	<b>VPS:</b> Identificação do medicamento <b>2. Resultados de eficácia</b> <b>5. Advertências e precauções</b> <b>VP:</b>	VP/VPS	16 mg e 24 mg Comprimidos revestidos



AUROBINDO

							<p>Identificação do medicamento</p> <p><b>1.</b> Para que este medicamento é indicado?</p> <p><b>4.</b> O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p><b>6.</b> Como devo usar este medicamento?</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--