

Figura 6

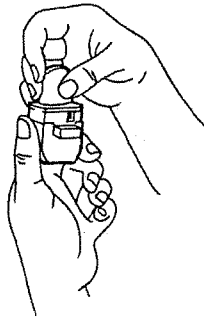


Figura 7

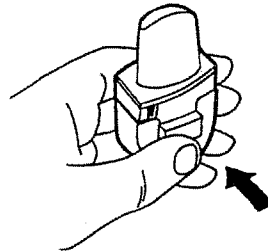


Figura 8



Figura 9

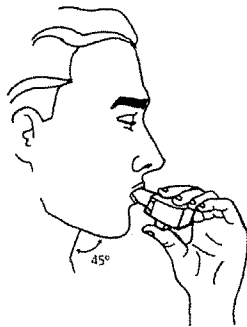
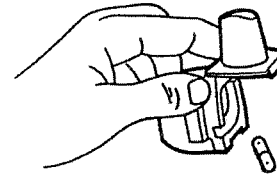


Figura 10



Figura 11



Importante: lave a boca com água e/ou escove os dentes imediatamente após o uso do medicamento.

Observação: a cápsula é feita de gelatina e pode se partir em pequenos fragmentos que poderão atingir a boca e a garganta. A gelatina é comestível e, portanto, não é prejudicial. Da mesma forma, fragmentos da cápsula podem permanecer no fundo do compartimento interno e estes resíduos deverão ser removidos com auxílio de uma escovinha ou pincel macio.

Conservação e limpeza do inalador: para melhor conservação de seu inalador, faça uso de escova ou pincel macio, removendo resíduos após cada uso. Após o último uso do dia, limpe o bocal e o compartimento da cápsula com uma haste flexível de algodão, podendo ocasionalmente umedecê-la em solução antisséptica (como, por exemplo, água oxigenada 10 volumes). Não utilize álcool, pois poderá danificar a superfície plástica. Não lave o inalador.

Seguindo estes cuidados de conservação, a vida útil estimada de seu inalador é de 3 meses.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Dúvidas/ Como evitar dificuldades

1. Como eu evito que a cápsula se quebre em pequenos fragmentos?

As cápsulas podem quebrar quando você pressiona o botão azul (passo 8), e pequenos fragmentos podem entrar em sua boca ou garganta quando você inala. Você pode ajudar a prevenir isto:

- Pressionando o botão uma única vez.
- Mantendo as cápsulas em sua embalagem original antes do uso.
- Armazenando as cápsulas em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Protegido da luz e umidade.

2. Os fragmentos da cápsula são prejudiciais?

Não. A cápsula é feita de gelatina comestível, a qual não é prejudicial. Qualquer fragmento de gelatina que entrar em sua boca ou garganta pode ser engolido.

3. Como faço para soltar a cápsula se ela ficar presa na câmara da cápsula?

Abra o inalador, vire-o de cabeça para baixo e bata suavemente na parte inferior.

4. O que devo fazer se o botão ficar preso?

Com cuidado, puxe o botão de volta para sua posição inicial.

5. Como posso saber que eu realmente utilizei a dose?

- Você vai ouvir um ruído de vibração da cápsula quando você inspira através do inalador.
- Você vai ter um gosto doce na boca, de lactose. Você pode sentir pó na parte de trás de sua garganta. Isto é normal.
- A cápsula estará vazia.

6. Como faço para remover o pó do interior do inalador?

- Use um pano seco ou uma escova macia.
- Lembre-se que você nunca deve lavar o inalador.

Posologia

Quanto utilizar de Alenia

Seu médico irá informar quando e quanto deste medicamento você deve utilizar, conforme sua necessidade.

A dose de Alenia deve ser individualizada conforme a gravidade da doença. Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser ajustada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas.

Terapia de Manutenção Regular

Doses recomendadas:

Asma:

Crianças (a partir de 4 anos de idade): inalar de 1 cápsula, 1 vez ao dia (6 mcg de formoterol e 100 mcg de budesonida), a 1 cápsula, duas vezes ao dia (12 mcg de formoterol e 200 mcg de budesonida), com dose máxima de manutenção diária de 4 cápsulas (24 mcg de formoterol e 400 mcg de budesonida).

Adultos e adolescentes (a partir de 12 anos de idade): inalar de 1 cápsula (6 mcg de formoterol e 100 mcg de budesonida) a 2 cápsulas (12 mcg de formoterol e 200 mcg de budesonida) duas vezes ao dia, com dose diária máxima de manutenção de 4 cápsulas inaladas totalizando 24 mcg de formoterol e 400mcg de budesonida. Durante uma piora da asma, a dose, em adultos, pode ser temporariamente aumentada para um máximo de 4 cápsulas inaladas duas vezes ao dia, totalizando 48 mcg de formoterol e 800 mcg de budesonida.

Informações Gerais: os pacientes devem ser instruídos a usar mesmo quando estiverem assintomáticos para obter o benefício máximo da terapia.

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose em pacientes idosos.

Populações especiais

• **Insuficiência renal**

Não há dados que sugerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Baseado nos dados de farmacocinética com budesonida oral é improvável que a exposição sistêmica do fármaco seja alterada a níveis clinicamente significativos nestes pacientes.

• **Insuficiência hepática**

Não há dados que sugerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática. No entanto, a budesonida é predominantemente eliminada pelo metabolismo hepático. Portanto, recomenda-se cautela para o uso de budesonida em pacientes com insuficiência hepática grave. Pacientes com insuficiência hepática leve a moderada são improváveis de apresentarem alterações clinicamente significantes na exposição ao fármaco, baseado nos dados de farmacocinética com budesonida oral.

• **Pacientes geriátricos (acima de 65 anos de idade)**

Não existem evidências sugerindo que pacientes acima de 65 anos de idade requeiram uma dose diferente da usada em pacientes adultos mais jovens.

9. REAÇÕES ADVERSAS

fumarato de formoterol di-hidratado

Tabela resumo das reações adversas ao medicamento

As reações adversas (Tabela 1) estão listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Tabela 1 - Reações adversas provenientes de ensaios clínicos e outras fontes: fumarato de formoterol di-hidratado

Distúrbios do sistema imunológico Muito raros:	Hipersensibilidade (incluindo hipotensão, urticária, angioedema, prurido, rash)
Distúrbios psiquiátricos Incomuns:	Agitação, ansiedade, nervosismo, insônia.
Distúrbios do sistema nervoso Comuns:	Dor de cabeça, tremor
Incomum:	Tontura
Muito raro:	Disgeusia
Distúrbios cardíacos Comum:	Palpitações
Incomum:	Taquicardia
Muito raro:	Edema periférico
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal Incomuns:	Broncoespasmo, incluindo broncoespasmo paradoxal, irritação da garganta.
Distúrbios gastrintestinais Incomuns:	Boca seca
Muito raro:	Náusea
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo Incomuns:	Espasmos musculares, mialgia

Reações adversas de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida):

As reações adversas a seguir foram derivadas da experiência pós-comercialização em pacientes tratados com formoterol. Uma vez que estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências que são, portanto, categorizadas como desconhecidas. As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas abaixo (Tabela 2) em ordem decrescente de gravidade:

Tabela 2 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida): fumarato de formoterol di-hidratado

Distúrbios do metabolismo e nutrição Hipopotassemia e hiperglicemia
Distúrbios cardíacos Angina <i>pectoris</i> , arritmias cardíacas (por ex.: fibrilação atrial, extrassístole ventricular, taquiarritmia)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal Tosse
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos <i>Rash</i>
Laboratoriais Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, pressão arterial aumentada (incluindo hipertensão)

Descrição dos eventos adversos selecionados:

- Exacerbações graves de asma

Estudos clínicos controlados com placebo, com pelo menos 4 semanas de tratamento com formoterol, sugerem uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam formoterol (0,9% para 10 a 12 microgramas, duas vezes ao dia; 1,9% para 24 microgramas, duas vezes ao dia) quando comparados com aqueles que receberam placebo (0,3%), particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade.

- Experiência em pacientes adolescentes e adultos com asma

Em dois estudos pivotais controlados de 12 semanas conduzidos para o registro nos EUA com 1.095 pacientes com 12 anos e mais velhos, as exacerbações graves de asma (piora aguda da asma resultando em hospitalização) ocorreram mais comumente com formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (9/271; 3,3%) quando

comparado com formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (1/275; 0,4%), placebo (2/277; 0,7%) ou albuterol (2/272; 0,7%).

Um estudo clínico subsequente com 2.085 pacientes foi realizado para comparar os eventos adversos graves relacionados à asma em grupos com doses mais altas e mais baixas. Os resultados deste estudo de 16 semanas não demonstraram uma aparente relação de dose para o formoterol. A porcentagem de pacientes com exacerbações graves de asma nesse estudo foi um pouco maior com formoterol que com placebo. Para os três grupos de tratamento duplo-cego: formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (2/527; 0,4%); formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (3/527; 0,6%) e placebo (1/514; 0,2%), e para o grupo de tratamento aberto: formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia, com até duas doses adicionais por dia (1/517; 0,2%).

- Experiência em crianças de 5 a 12 anos com asma

A segurança de formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia comparado a do formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia e placebo foi investigada em um grande estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego de 52 semanas, com 518 crianças com asma (de 5 a 12 anos de idade) que necessitavam de tratamento diário com broncodilatador e anti-inflamatório. Um maior número de crianças que receberam formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (11/171; 6,4%) ou formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (8/171; 4,7%) apresentaram exacerbações graves da asma quando comparados com placebo (0/176; 0,0%).

Para recomendações do tratamento, vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”.

budesonida

Tabela resumo das reações adversas ao medicamento

As reações adversas (Tabela 3) estão classificadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$), incluindo casos isolados.

Tabela 3 - Reações adversas ao medicamento: budesonida

Distúrbios endócrinos Raros:	Supressão adrenal, síndrome de Cushing, hiperadrenocorticismo, retardo do crescimento em crianças e adolescentes.
Distúrbios oculares Raros:	Catarata, glaucoma.
Distúrbios do sistema imunológico Raros:	Reações de hipersensibilidade, rash, urticária, angioedema, prurido.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo Raro:	Diminuição da densidade mineral dos ossos.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal Comum:	Tosse.
Raros:	Broncoespasmo paradoxal, candidíase orofaríngea, disfonia, irritação da garganta.

Reações adversas de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida):

As reações adversas a seguir foram reportadas através da experiência pós-comercialização com budesonida. Uma vez que estas reações foram reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências, que são, portanto, categorizadas como desconhecidas. As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do MedDRA. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas abaixo (Tabela 4) em ordem decrescente de gravidade:

Tabela 4 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida): budesonida

Distúrbios psiquiátricos Hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, agressividade, alterações comportamentais (predominantemente em crianças).

Distúrbios do sistema imunológico

Dermatite de contato (reação de hipersensibilidade do tipo IV – tardia)

Em trabalhos publicados, as seguintes reações adversas foram relatadas com formulações de budesonida em pacientes com DPOC em estudos clínicos de longa duração: hematomas na pele e pneumonia.

"Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal."

10. SUPERDOSE

Sintoma

A superdose com formoterol provavelmente conduzirá aos efeitos típicos de estimulantes beta₂-adrenérgicos, que são: náusea, vômitos, cefaleia, tremores, sonolência, palpitação, taquicardia, arritmia ventricular, acidose metabólica, hipopotassemia, hiperglicemia e hipertensão.

A toxicidade aguda da budesonida é baixa. O efeito prejudicial mais significativo que pode ocorrer após a inalação de uma grande quantidade de medicação em um curto período de tempo é a supressão da função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA).

Tratamento

Para o formoterol: são indicados tratamentos sintomáticos e de suporte. Em casos graves, os pacientes devem ser hospitalizados. Deve ser avaliado o uso de betabloqueador cardioseletivo, mas apenas sob a supervisão de um médico e com extremo cuidado, já que o uso de medicação bloqueadora beta-adrenérgica pode provocar broncoespasmo.

Para a budesonida: não há necessidade de nenhuma ação emergencial. O tratamento com budesonida deve continuar com a dosagem recomendada para o controle da asma.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213.0399

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



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



Alenia

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Cápsulas para inalação

6/200 mcg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

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

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ALENIA 6/200 mcg
fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida

APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo 15, 30 e 60 cápsulas para inalação de Alenia 6/200 mcg com inalador.
Embalagem refil contendo 15, 30 e 60 cápsulas para inalação de Alenia 6/200 mcg.

USO INALATÓRIO ORAL

USO ADULTO E/OU PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Alenia 6/200 mcg contém:

fumarato de formoterol di-hidratado6 mcg
budesonida.....200 mcg
Excipiente: lactose monoidratada

Atenção: em cada inalação de Alenia 6/200 mcg a dose medida de 6 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado equivale à dose liberada de 4,5 mcg e a dose medida de 200 mcg de budesonida equivale a dose liberada de 160 mcg.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Asma

Tratamento regular da asma no qual o uso de ambos, um corticosteroide inalatório (ICS) e beta2-agonista de longa duração (LABA), é apropriado:

- Pacientes não controlados adequadamente com corticosteroide inalatório e "quando necessário" beta2-agonista de curta duração, ou;
- Pacientes já controlados adequadamente com ambos, corticosteroides inalatórios e beta2-agonista de longa duração.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

Bronquite obstrutiva crônica, na qual a terapia com um corticosteroide inalatório (ICS), associado a um beta2-agonista de longa duração (LABA) está indicada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Asma

Foi demonstrado em ensaios clínicos que a adição de formoterol di-hidratado à budesonida melhorou os sintomas asmáticos e a função pulmonar e reduziu as exacerbações agudas.

O efeito desta associação sobre a função pulmonar, utilizado como dose única de manutenção, foi igual ao da associação livre de budesonida e formoterol, em inaladores separados, em adultos, e superior à da budesonida isoladamente, em adultos e crianças. Todos os grupos de tratamento usaram um β_2 -agonista de curta duração, conforme a necessidade. Não se observaram sinais de atenuação do efeito antiasmático no decorrer do tempo. Um estudo de curto prazo em pacientes em crise aguda de asma não mostrou diferença na melhora da função pulmonar durante as primeiras três horas entre tratamento com a associação destes fármacos e salbutamol administrado por medicação spray.

A eficácia da budesonida no tratamento da asma em adultos e crianças é bem estabelecida. Do mesmo modo, o formoterol provou eficácia e segurança em adultos e crianças com asma quando adicionado à terapia de corticostéoides inalatórios existentes.

A budesonida e formoterol foram primeiro utilizados em combinação por Pauwels *et al.*, que demonstrou que a taxa de exacerbação leve e severa foi significativamente reduzida em pacientes tratados com budesonida e formoterol comparado com apenas budesonida. Neste mesmo estudo, pacientes que utilizavam previamente corticosteroides inalados receberam budesonida 100 ou 400 μ g duas vezes ao dia mais placebo ou formoterol 12 μ g duas vezes ao dia isolado. Pacientes que receberam formoterol em combinação com budesonida apresentaram menos exacerbações leves (redução da taxa de 40 e 62% para as doses menores e maiores de budesonida, respectivamente) que aqueles recebendo budesonida mais placebo. Pacientes que receberam formoterol em combinação com budesonida

apresentaram menos exacerbações severas (redução de taxa de 26 e 63% para a dose menor e maior de budesonida, respectivamente; $p < 0.001$) do que aqueles recebendo budesonida mais placebo.

Vários estudos têm demonstrado que a combinação entre formoterol/budesonida rapidamente atinge os objetivos de controle da asma e é efetivo no tratamento de manutenção desta doença. Vide estudos descritos na revisão realizada por Buhl R et al, que relata estudos como este de 12 semanas de duração, duplo-cego, randomizado, *double dummy* onde pacientes com asma moderada a severa não completamente controlada por corticosteroides inalatórios isolados receberam a combinação de budesonida/formoterol (160/4.5 µg de dose administrada, duas inalações, duas vezes ao dia) ou uma dose equivalente a budesonida isolada [200 µg dose medida (que corresponde a uma dose administrada de 160 µg), duas inalações, duas vezes ao dia] ou budesonida mais formoterol (budesonida 200 µg de dose medida mais formoterol 4.5 µg de dose administrada, duas inalações de cada, duas vezes ao dia) administrada por inaladores separados.

Em outro estudo foram avaliados pacientes com asma moderada persistente, não controlados com corticosteroides inalatórios (400-1000 µg/dia), randomizados para receber uma vez ao dia budesonida/formoterol (160/4.5 µg, duas inalações); ou duas vezes ao dia budesonida/formoterol (160/4.5 µg, uma inalação); ou budesonida (400 µg) uma vez ao dia; todos os pacientes receberam duas vezes ao dia a budesonida (200 µg) durante o período de *run-in* de 2 semanas. Comparada com apenas budesonida, a alteração na média do pico de fluxo expiratório pela manhã e a tarde foi maior no grupo "budesonida/formoterol uma vez ao dia" ($P < 0.001$) e no grupo "budesonida/formoterol duas vezes ao dia" ($P < 0.001$).

A associação de budesonida/formoterol uma vez ao dia apresentou melhores resultados que a budesonida isolada ($P \leq 0,05$) nos quesitos despertares noturnos, dias sem sintomas, dias sem o uso de um medicamento de alívio de sintomas e dias com asma controlada. Melhorias semelhantes também foram observadas com budesonida/formoterol duas vezes ao dia ($P \leq 0,05$). O risco de uma exacerbação leve foi reduzido após budesonida/formoterol uma ou duas vezes ao dia em comparação com budesonida isolada (38% e 35%, respectivamente; $P < 0.002$). Concluiu-se que budesonida/formoterol, uma ou duas vezes ao dia, em um único inalador, melhorou os sintomas e exacerbações comparados à budesonida isolada. Na maioria dos pacientes com asma moderada persistente que necessitem de corticosteroides inalados e β_2 agonistas de longa ação, a associação de formoterol/budesonida uma vez ao dia mostrou eficácia sustentada por 24 horas, semelhante à dose de duas vezes ao dia.

Em outro estudo concluiu-se que a budesonida/formoterol, uma vez ao dia em um inalador único, foi tão eficaz quanto à budesonida/formoterol duas vezes ao dia na melhora do controle da asma, e ambos os regimes foram mais eficazes que a budesonida isoladamente. Na maioria dos pacientes com asma persistente moderada que requerem terapia com corticosteroides inalatórios e β_2 agonistas de longa ação, budesonida/formoterol uma vez ao dia sustenta a eficácia durante 24 horas, semelhante à dose de duas vezes ao dia.

O artigo de revisão acima descrito indica que é possível reduzir a frequência da dose administrada com budesonida/formoterol uma vez ao dia em pacientes com asma moderada persistente, sem perda do controle da asma. A simplicidade deste regime de tratamento (isto é, inalador único, uma vez ao dia) pode ajudar a melhorar a aderência do paciente ao tratamento.

Um estudo de revisão de Creemers et al, concluiu que a incidência de exacerbações graves foi comparável através dos grupos de tratamento, com um padrão semelhante àquele observado para exacerbações leves. Um total de 8% dos pacientes no grupo "budesonida/formoterol uma vez ao dia" e 9% dos pacientes no grupo "budesonida/formoterol duas vezes ao dia" experimentaram uma exacerbação grave comparada com 11% dos pacientes no grupo budesonida isolada. As incidências das exacerbações de asma leve e grave foram numericamente menores no grupo "budesonida/formoterol uma vez ao dia" (42% e 8%, respectivamente) que aquelas observadas no grupo "budesonida/formoterol duas vezes ao dia" (45% e 9%, respectivamente) sem diferença significativa entre os grupos.

Buhl R et al. Budesonide/formoterol for the treatment of asthma. *Expert Opin.Pharmacother.* 1393-1405; 2007.

Pauwels, R.A. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med*;337:1405-11,1997.

Creemers JPHM et al. Once-daily budesonide/formoterol in a single inhaler in adults with moderate persistent asthma. *Respiratory Medicine*; 97: 323-330; 2003.

Rizzo MCV et al. Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs efficacy. *Journal of Pediatr.*, 82(5): 198-205; 2006.

Goldsmith DR et al. Budesonide/formoterol: A Review of its Use in Asthma. *Adis Drug Evaluation*, 64(14): 1597-1618; 2004.

Lalloo UG et al. Budesonide and Formoterol in a Single Inhaler Improves Asthma Control Compared With Increasing the Dose of Corticosteroid in Adults With Mild-to-Moderate Asthma.

<http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/123/5/1480>. 123: 1480-1487; 2003.

Lundborg M et al. Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol plus formoterol as reliever in asthma: an efficacy and cost-effectiveness study. *Current Medical Research and Opinion*; 22(5): 809-821; 2006.

Jenkins C et al. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol (Symbicort®) compared with budesonide administered either concomitantly with formoterol or alone in patients with persistent symptomatic asthma. *Respirology*; 11: 276-26; 2006.

Site de pesquisa DRUGDEX, palavra chave: budesonide/formoterol <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND> [Jan 2010]

DPOC

Em dois estudos de 12 meses em pacientes com DPOC, a associação de formoterol di-hidratado com budesonida foi superior ao placebo, ao formoterol di-hidratado e à budesonida com relação à função pulmonar e mostrou uma redução significativa da taxa de exacerbação em comparação com o placebo e formoterol. A associação destes fármacos também foi superior ao placebo em relação aos sintomas e qualidade de vida e o tratamento foi bem tolerado.

Em estudo realizado por Reynolds, N. et al, com budesonida/formoterol, observou-se que a combinação foi significativamente mais efetiva que o placebo mais formoterol na redução do número de exacerbações da DPOC e das exacerbações que necessitavam de uso de corticosteroides via oral. Em um estudo menor, também em pacientes com DPOC, observou-se que a associação entre budesonida/formoterol reduziu significativamente o número de exacerbações em 24% quando comparado ao placebo e em 23% quando comparado ao formoterol.

Após 12 meses de tratamento, os pacientes que receberam budesonida/formoterol relataram uma significativa redução dos sintomas, do acordar durante o sono, da respiração encurtada quando comparado ao placebo, ou mesmo quando comparado ao formoterol ou à budesonida isolada.

Em outro estudo de 12 meses de duração, randomizado, duplo cego, placebo controlado, e em grupos paralelos com 812 pacientes com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica e valores de FEV 1 de 36% do valor preditivo normal, estes pacientes receberam duas inalações duas vezes ao dia de budesonida/formoterol ou placebo. Foram avaliados de acordo com a severidade das exacerbações, o FEV1, o pico de fluxo expiratório, os sintomas de DPOC e pelo questionário de qualidade de vida, além da necessidade de uso de β 2 de resgate. A combinação de budesonida/formoterol reduziu o número de exacerbações /pacientes/ano em 24% quando comparado ao placebo e em 23% quando comparado ao formoterol isolado. O FEV1 aumentou em 15% quando comparado ao placebo e 9% quando comparado ao formoterol isolado, em relação a melhora do pico de fluxo expiratório, observou-se resultados melhores da combinação em detrimento às drogas isoladas e ao placebo, sendo que esta melhora se manteve durante os 12 meses do estudo para o grupo da combinação de budesonida/formoterol.

Reynolds, N.A. et al, Budesonide/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* , 64(4):431-441,2004.
Szafranski, W. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J* , 21: 74-81,2003

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Alenia contém formoterol di-hidratado e budesonida, substâncias que possuem diferentes modos de ação e que apresentam efeitos aditivos em termos de redução das exacerbações da asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Os mecanismos de ação das duas substâncias estão discutidos a seguir:

O formoterol di-hidratado é um agonista β 2-adrenérgico seletivo, que induz o relaxamento do músculo liso brônquico em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito broncodilatador manifesta-se muito rapidamente no período de 1-3 minutos após a inalação e a sua duração é de 12 horas após administração de dose única.

A budesonida é um glicocorticosteroide com um elevado efeito anti-inflamatório local. A budesonida mostrou exercer efeitos antianafiláticos e anti-inflamatórios nos estudos de provocação realizados em animais e em humanos, os quais se manifestaram por redução da obstrução brônquica tanto na fase precoce como tardia de reação alérgica. A budesonida também demonstrou reduzir a reatividade das vias aéreas em pacientes hiper-reativos submetidos tanto à provocação direta como indireta. A terapêutica com budesonida inalatória demonstrou ser eficaz na prevenção da asma induzida por exercício.

Estudos em longo prazo mostram que as crianças e adolescentes tratados com budesonida inalatória atingem, na idade adulta, a sua altura esperada. Porém, foi observada uma pequena redução inicial, mas passageira, no crescimento (aproximadamente 1 cm). Isto geralmente acontece no primeiro ano de tratamento (ver Advertências e Precauções).

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Não foram observados quaisquer sinais de interações farmacocinéticas entre a budesonida e o formoterol. Verificou-se que os parâmetros farmacocinéticos das respectivas substâncias eram comparáveis após a administração de budesonida e formoterol di-hidratado sob a forma de monofármacos ou como associação.

A budesonida inalatória é rapidamente absorvida e a concentração plasmática máxima é atingida no período de 30 minutos após a inalação.

O formoterol di-hidratado inalatório é rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima é atingida 10 minutos após a inalação.

Tem sido observada uma biodisponibilidade sistêmica de cerca de 49% para a budesonida e de 61% para o formoterol di-hidratado da dose liberada.

Distribuição e Metabolismo

A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50% para o formoterol di-hidratado e de 90% para a budesonida. O volume de distribuição é de aproximadamente 4 L/kg para o formoterol di-hidratado e de 3 L/kg para a budesonida. O formoterol di-hidratado é inativado por reações de conjugação (embora se observe formação de metabólitos ativos O-desmetilados e desformilados, estes são essencialmente considerados como conjugados não ativos). A budesonida sofre uma ampla biotransformação (aproximadamente 90%) na primeira passagem pelo fígado originando metabólitos com uma reduzida atividade glicocorticosteroide. A atividade glicocorticosteroide dos principais metabólitos, 6-β-hidroxi-budesonida e 16-Ω-hidroxi-prednisolona, são inferiores a 1% daquela da budesonida. Não existem sinais de quaisquer interações metabólicas ou de quaisquer reações de deslocamento entre o formoterol di-hidratado e a budesonida.

Eliminação

A dose de formoterol di-hidratado é essencialmente eliminada por metabolismo no fígado seguida de excreção renal. Após a inalação, 8-13% da dose liberada de formoterol di-hidratado é excretada não metabolizada através da urina. O formoterol di-hidratado possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,4 L/min) e a sua meia-vida de eliminação terminal é, em média, de 17 horas.

A budesonida é eliminada por metabolismo, principalmente catalisada pela enzima CYP3A4. Os metabólitos da budesonida são excretados na urina inalterados ou sob a forma conjugada. Apenas pequenas quantidades de budesonida inalterada foram detectadas na urina. A budesonida possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,2 L/min) e a sua meia-vida de eliminação plasmática após administração i.v. é, em média, de 4 horas.

A budesonida tem uma depuração sistêmica de aproximadamente 0,5 L/min em crianças asmáticas de 4-6 anos de idade. As crianças têm uma depuração por kg de peso corpóreo que é aproximadamente 50% maior da de adultos. A meia-vida de eliminação da budesonida, após inalação, é de aproximadamente 2,3 h em crianças asmáticas. A farmacocinética de formoterol di-hidratado em crianças não foi estudada.

A farmacocinética da budesonida ou do formoterol di-hidratado em idosos e em pacientes com insuficiência renal é desconhecida. A exposição à budesonida e ao formoterol di-hidratado poderá estar aumentada em pacientes com doença hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à budesonida, ao formoterol di-hidratado ou à lactose.

A budesonida também é contraindicada em pacientes com tuberculose pulmonar ativa.

Este medicamento é contraindicado para menores de 4 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Morte relacionada à asma

O formoterol pertence à classe dos beta₂-agonistas adrenérgicos de longa duração. Em um estudo com salmeterol, outro beta₂-agonista de longa duração, uma maior taxa de mortes devido à asma foi observada em pacientes com salmeterol (13/13176) quando comparado com o grupo placebo (3/13179). Não foram realizados estudos adequados que determinem se a taxa de mortes relacionadas à asma seja aumentada com o formoterol.

Dose recomendada

A dose recomendada de formoterol deve ser adequada de acordo com as necessidades individuais de cada paciente e deve ser a menor possível, para atingir o objetivo terapêutico. Não se deve aumentar a dose mais que a máxima recomendada (vide "Posologia e modo de usar").

Em casos de exacerbação aguda da asma pode ser necessário um aumento na dose de budesonida ou tratamento complementar por um período curto com corticosteroides orais e/ou antibióticos, caso ocorra infecção.

Efeitos sistêmicos de corticosteroides inalatórios podem ocorrer, particularmente em altas doses prescritas por períodos prolongados. Esses efeitos são menos prováveis de ocorrerem do que com corticosteroides orais. Alguns possíveis efeitos sistêmicos incluem supressão adrenal, hiperadrenocorticism/síndrome de Cushing, retardo do

crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral do osso, catarata e glaucoma, reações de hipersensibilidade e mais raramente, uma gama de efeitos psicológicos ou comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (particularmente em crianças). Desta forma, é importante que a dose do corticosteroide inalatório seja ajustada para a menor dose na qual o efetivo controle da asma seja mantido (vide "Reações adversas").

Necessidade de terapia anti-inflamatória concomitante na asma

No tratamento de pacientes com asma, use formoterol, um beta₂-agonista de longa duração (LABA), apenas em adição a um corticosteroide inalatório (ICS), por ex.: budesonida, para os pacientes que não estão controlados adequadamente com um corticosteroide inalatório apenas, ou naqueles em que a gravidade da doença justifique o início de tratamento com ambos, corticosteroides inalatórios e beta₂-agonistas de longa duração.

O formoterol não deverá ser utilizado em conjunto com outro beta₂-agonista de longa duração (LABA). Quando o formoterol for prescrito, o paciente deve ser avaliado para adequação da terapia anti-inflamatória a receber. Os pacientes devem ser alertados a manter inalterada a terapia anti-inflamatória após a introdução do formoterol, mesmo quando os sintomas melhorarem. Uma vez controlados os sintomas da asma, considerações podem ser feitas para a redução gradual da dose de formoterol. O monitoramento regular dos pacientes enquanto o tratamento é reduzido é importante. A menor dose efetiva de formoterol deve ser usada.

Exacerbações da asma

Estudos clínicos com formoterol sugeriram uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam formoterol quando comparado com aqueles que receberam placebo, particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade (vide "Reações adversas"). Esses estudos não permitem uma quantificação precisa das diferenças das taxas de exacerbações graves de asma entre os grupos de tratamento.

Caso os sintomas persistirem ou as doses de formoterol requeridas para o controle dos sintomas aumentarem, o médico deve reavaliar a terapia da asma, uma vez que isso geralmente indica uma deterioração da condição subjacente.

Os pacientes devem ser aconselhados a procurar seus médicos caso sua asma piore (frequência aumentada de uso do broncodilatador inalatório de curta duração ou sintomas respiratórios persistentes). O paciente deve ser reavaliado e a necessidade de terapia anti-inflamatória aumentada. Um aumento na dose do corticosteroide inalatório ou oral deve ser considerado.

Os pacientes devem ter conhecimento da natureza profilática do tratamento com budesonida inalada e da necessidade de ser administrado regularmente, mesmo quando não estiverem apresentando sintomas. A budesonida não produz alívio do broncoespasmo agudo, nem é adequada para o tratamento primário do estado asmático ou de outros episódios agudos de asma.

O início do tratamento ou aumento da dose de formoterol não deverá ser feito durante uma exacerbação de asma.

O formoterol não deve ser utilizado para o alívio dos sintomas agudos da asma. No caso de uma crise aguda, um beta₂-agonista de curta duração deve ser utilizado. Os pacientes devem ser informados que é necessário procurar tratamento médico imediatamente, caso sua asma inesperadamente piore.

Os pacientes sempre devem manter um broncodilatador inalatório de curta duração disponível como medicação de resgate para aliviar os sintomas agudos da asma.

Condições concomitantes

Cuidado especial e supervisão, com ênfase particular nos limites de dosagem, são necessários em pacientes tratados com formoterol, quando coexistirem as seguintes condições:

Doença cardíaca isquêmica, arritmias cardíacas (especialmente bloqueio atrioventricular de terceiro grau), descompensação cardíaca grave, estenose subvalvular aórtica idiopática, hipertensão grave, aneurisma, feocromocitoma, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, tireotoxicose, prolongamento suspeito ou conhecido do intervalo QT (QTc > 0,44 seg; vide "Interações medicamentosas").

Devido ao efeito hiperglicêmico dos beta₂-estimulantes, incluindo o formoterol, recomenda-se monitoramento adicional de glicose sanguínea em pacientes diabéticos.

São necessários cuidados especiais em pacientes com tuberculose pulmonar latente, infecções fúngicas e virais das vias aéreas.

Deve-se ter cautela ao tratar pacientes com outras doenças pulmonares, como bronquiectasias e pneumoconiose, em vista da possibilidade de infecções fúngicas.

Hipopotassemia

Hipopotassemia potencialmente grave pode resultar da terapia com beta₂-agonistas, incluindo o formoterol. A hipopotassemia pode aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas. Recomenda-se cuidado especial em asma grave, já que esse efeito pode ser potencializado por hipóxia e tratamento concomitante (vide “Interações medicamentosas”). Recomenda-se que os níveis de potássio sérico sejam monitorados em tais situações.

Broncoespasmo paradoxal

Assim como em outras terapias por inalação, o potencial para broncoespasmo paradoxal deve ser considerado. Se isso ocorrer, o medicamento deve ser imediatamente descontinuado e substituído por terapia alternativa.

Efeitos no crescimento

É recomendado monitorar regularmente a altura da criança que recebe tratamento prolongado com corticosteroide inalatório. Se o crescimento estiver mais lento, a terapia deve ser revisada com o objetivo de diminuir a dose do corticosteroide inalatório, se possível, para a menor dose na qual o efetivo controle da asma seja mantido. Adicionalmente, deve ser considerada a indicação do paciente para um pediatra especialista na área respiratória. Os efeitos em longo prazo dessa redução da velocidade de crescimento associada com corticosteroides inalatórios, incluindo o impacto na altura adulta final, são desconhecidos. O potencial para crescimento de recuperação ou “catch up” após a descontinuação do tratamento com corticosteroides de inalação oral não foi adequadamente estudado.

Medicamentos concomitantes

Deve-se ter cautela quando a budesonida é coadministrada por um longo período de tempo com um potente inibidor da CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, ritonavir, nelfinavir, amiodarona, claritromicina) – vide “Interações medicamentosas”.

Pacientes iniciando tratamento com esteroides

Normalmente, obtém-se efeito terapêutico em 10 dias. Em pacientes com secreção brônquica excessiva, pode-se administrar inicialmente um esquema curto adicional com corticosteroide oral (cerca de 2 semanas).

Pacientes dependentes de esteroides

Quando a transição de uso dos esteroides orais para a budesonida for iniciado, deve ocorrer em pacientes com asma relativamente estável. Uma dose alta de budesonida é dada em combinação com a dose de esteroide oral previamente utilizada pelo paciente por aproximadamente 10 dias. Após esta fase, a dose oral deve ser gradualmente reduzida (por exemplo, 2,5 mg de prednisolona ou equivalente a cada mês) até a maior redução possível. O tratamento complementar com esteroides sistêmicos ou com budesonida não deve ser suspenso abruptamente, mas gradualmente.

Uma precaução especial deve ser observada durante os primeiros meses do período de substituição do corticosteroide sistêmico pela budesonida a fim de assegurar que a reserva adrenocortical destes pacientes seja adequada para contornar situações de crise específicas, como trauma, cirurgias ou infecções graves, visto que estes pacientes podem desenvolver quadro agudo de insuficiência adrenal. A função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal deve ser monitorada regularmente. Alguns pacientes necessitam de uma dose extra de corticosteroides nessas circunstâncias; estes devem ser aconselhados a portar um cartão descrevendo sua condição potencialmente séria. A substituição do corticosteroide sistêmico pela budesonida pode revelar alergias previamente suprimidas pela terapia com corticosteroides sistêmicos, como por exemplo, rinite alérgica ou eczema e pacientes podem apresentar letargia, dores musculares ou articulares e, às vezes, náusea e vômito. Estas alergias devem ser tratadas adequadamente utilizando-se anti-histamínicos ou corticosteroides de uso local.

Precauções adicionais

Para prevenir candidíase oral, é recomendado aconselhar o paciente a enxaguar a boca com água após cada administração. Caso esta condição evolua, na maioria dos casos, responderá a terapia antifúngica tópica sem a descontinuação do tratamento com budesonida (vide “Posologia e modo de usar” e “Reações adversas”).

Disfonia pode ocorrer, porém este desconforto é reversível e desaparece após descontinuação da terapia ou redução da dose e/ou descanso da voz (vide “Reações adversas”).

As cápsulas de formoterol e budesonida contém lactose (açúcar do leite). Se você tem intolerância grave à lactose, informe seu médico antes de tomar Alenia.

Via de administração incorreta

Há relatos de pacientes que erroneamente engoliram cápsulas do medicamento ao invés de colocar as cápsulas no dispositivo de inalação. A maioria destas ingestões não foi associada com reações adversas. Os profissionais de saúde devem discutir com o paciente como utilizar corretamente este medicamento com o dispositivo de inalação (vide "Posologia e modo de usar"). Caso o paciente para o qual esteja prescrito Alenia não apresente melhora na respiração, o médico deve verificar como o paciente está utilizando este medicamento.

Mulheres em idade fértil, gravidez, lactação e fertilidade

• **Mulheres em idade fértil**

Não há nenhuma recomendação especial para mulheres em idade fértil.

• **Gravidez**

Existem dados insuficientes quanto à utilização de Alenia em mulheres grávidas.

Seu uso durante a gravidez deve ser evitado, a não ser que não exista alternativa mais segura. Se o tratamento com glicocorticosteroides durante a gravidez for imperativo, glicocorticosteroides inalados devem ser preferidos, pois apresentam menor incidência de efeitos sistêmicos quando comparados com doses antiasmáticas equipotentes de glicocorticosteroides orais.

Como outros estimulantes beta₂-adrenérgicos, o formoterol pode inibir o trabalho de parto, por seu efeito relaxante na musculatura lisa uterina.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

• **Lactação**

O formoterol foi detectado no leite de ratas lactantes. A budesonida inalada é secretada no leite materno. As concentrações plasmáticas alcançadas em crianças são esperadas em atingir cerca de 1/600 da concentração encontrada no plasma da mãe (vide "Características Farmacológicas"). As mães em tratamento com Alenia não devem amamentar.

• **Fertilidade**

Não há dados disponíveis sobre o efeito de Alenia na fertilidade humana. Não foi observada redução na fertilidade em estudos utilizando formoterol por via oral em ratos machos e fêmeas. A budesonida em administração subcutânea não apresentou efeitos adversos na fertilidade em ratos (vide "Dados de segurança pré-clínicos").

• **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas**

Pacientes que tiverem tontura ou efeitos adversos similares devem ser aconselhados a evitar dirigir ou utilizar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-MEDICAMENTO

. Interações de maior gravidade:

Medicamentos: acebutolol, alprenolol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bupranolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, dilevalol, esmolol, iproniazida, landiolol, levobetaxolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, talinolol, tertatolol, timolol.

Efeito de interação: diminuição de eficácia ou do bloqueador β adrenérgico e/ou o agonista β_2 .

Medicamentos: brofaromina, clorgilina, furazolidona, isocarboxazida, lazabemida, linezolidina, moclobemida, nialamida, pargiline, fenelzina, procarbazina, rasagilina, selegilina, toloxatona, tranilcipromina.

Efeito da interação: aumento de risco de taquicardia, agitação ou hipomania.

Medicamentos: bupropiona.

Efeito da interação: diminuição do limiar de convulsão.

. Interações de gravidade moderada:

Medicamentos: amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, dotiepina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, opipramol, protriptilina, trimipramina.

Efeito de interação: aumento de risco de excitação cardiovascular.

Medicamentos: claritromicina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol.

Efeito de interação: aumento nas concentrações plasmáticas de budesonida.

Medicamento: sargramostim.

Efeito de interação: aumento dos efeitos mieloproliferativos do sargramostim.

. Interações de menor gravidade:

Medicamento: amiodarona.

Efeito de interação: aumento de risco de desenvolver Síndrome de *Cushing*.

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-ALIMENTO

. Interação de gravidade moderada:

Alimento: *grapefruit* (toranja).

Efeito de interação: aumento da exposição sistêmica da budesonida em duas vezes; possível aumento da supressão de cortisol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Alenia deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz e da umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 18 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.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

As cápsulas de Alenia 6/200 mcg possuem a tampa de coloração rosa escuro e o corpo incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de Alenia deve ser individualizada conforme a gravidade da doença.

Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser ajustada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas.

Forma de administração

Para uso inalatório em adultos e em crianças acima de 4 anos de idade.

As cápsulas com pó para inalação de formoterol e budesonida devem apenas ser utilizadas com o inalador Aerocaps disponível e são para inalação oral apenas.

Pacientes devem ser instruídos na utilização correta do Aerocaps, de acordo com as instruções de uso para garantir que o medicamento chegue às áreas-alvo nos pulmões.

Para garantir a administração apropriada do medicamento, o médico ou outro profissional de saúde deve:

- Mostrar ao paciente como utilizar o inalador.
- Instruir o paciente que as cápsulas são apenas para inalação e não devem ser engolidas (vide "Advertências e precauções").

É importante que o paciente entenda que a cápsula de gelatina pode, muito ocasionalmente, se quebrar e pequenas partes de gelatina podem chegar à boca ou garganta após a inalação. Pode-se assegurar ao paciente que a gelatina irá dissolver na boca e pode ser engolida. A tendência que cápsula se quebre é minimizada ao não perfurar a cápsula mais de uma vez. As cápsulas são feitas de gelatina comestível, a qual não é prejudicial se ingerida.

As cápsulas devem ser retiradas do frasco apenas imediatamente antes da utilização.

Como usar as cápsulas de Alenia com o inalador:

Siga as instruções ilustradas para aprender como utilizar as cápsulas de Alenia com o inalador Aerocaps.

As cápsulas de formoterol e budesonida devem ser utilizadas somente com o inalador fornecido na embalagem. Este inalador foi desenvolvido especialmente para o uso com as cápsulas de Alenia.

As cápsulas só devem ser retiradas do frasco e manuseadas imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos ou do ambiente.

Atenção: em cada inalação de Alenia 6/200 mcg a dose medida de 6 mcg de fumarato de formoterol dihidratado equivale à dose liberada de 4,5 mcg e a dose medida de 200 mcg de budesonida equivale a dose liberada de 160 mcg.

Pacientes idosos não necessitam de ajuste de dose. A budesonida e o formoterol dihidratado são essencialmente metabolizados pelo fígado, é previsível que se verifique um aumento da exposição em pacientes com cirrose hepática grave.

Não engolir as cápsulas. Usar o pó da cápsula exclusivamente para inalação.

Retire a cápsula utilizando a tampa do frasco como mostra a figura 4, evitando assim o contato com as mãos. As cápsulas só devem ser retiradas do frasco imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos ou do ambiente.

Modo de usar:

1. Retire a tampa do inalador.
2. Segure a base do inalador e, para abri-lo, levante o bocal na direção indicada pela seta existente na lateral do bocal.
3. Abra o frasco.
4. Retire a cápsula sem o contato das mãos, utilizando a tampa do frasco como mostra a figura.
5. Coloque a cápsula no compartimento interno, na base do inalador.
6. Feche o frasco e feche o inalador. É importante que a cápsula somente seja retirada do frasco imediatamente antes do uso do inalador.
7. Pressione completamente o botão frontal do inalador para a perfuração da cápsula. Em seguida solte o botão.
8. Solte o ar dos pulmões o máximo possível.
9. Coloque o bocal do inalador na boca e feche os lábios ao redor dele. Incline levemente a cabeça para baixo (aproximadamente 45°). Inspire de maneira rápida e o mais profundamente possível. Você deverá ouvir um som de vibração, pois a cápsula gira no compartimento interno liberando o medicamento.
Obs: Se não ouvir o ruído da cápsula girando, essa pode estar grudada; então, abra novamente o compartimento interno, desprenda a cápsula e repita o procedimento.
10. Segure a respiração contando mentalmente até 10 (aproximadamente 10 segundos); enquanto isso retire o inalador da boca. Em seguida respire normalmente. Abra o inalador e verifique se ainda há resíduo de pó na cápsula. Caso ainda reste pó, repita os procedimentos de 4 a 8.
11. Após o uso, abra o inalador, remova e descarte a cápsula vazia. Feche o bocal e recoloque a tampa.

Figura 1

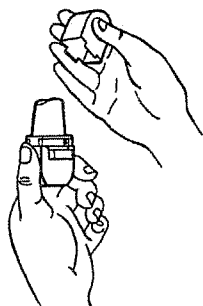


Figura 2

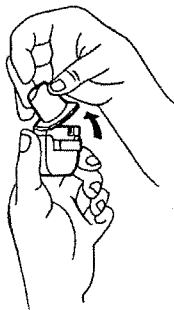


Figura 3

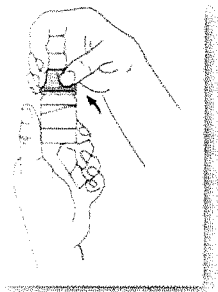


Figura 4

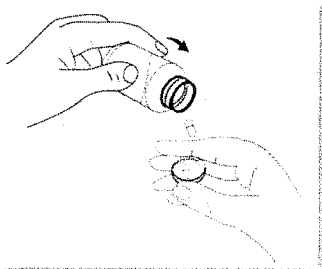


Figura 5

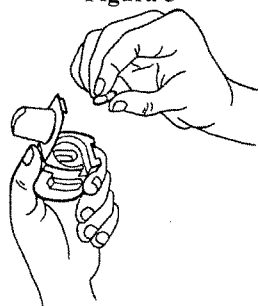


Figura 6

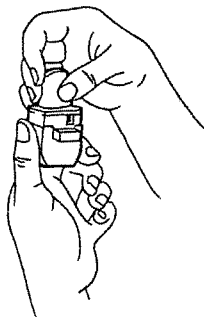


Figura 7

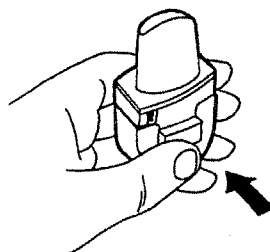


Figura 8



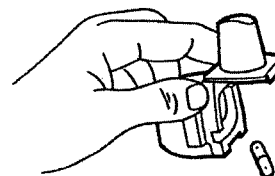
Figura 9



Figura 10



Figura 11



Importante: lave a boca com água e/ou escove os dentes imediatamente após o uso do medicamento.

Observação: a cápsula é feita de gelatina e pode se partir em pequenos fragmentos que poderão atingir a boca e a garganta. A gelatina é comestível e, portanto, não é prejudicial. Da mesma forma, fragmentos da cápsula podem permanecer no fundo do compartimento interno e estes resíduos deverão ser removidos com auxílio de uma escovinha ou pincel macio.

Conservação e limpeza do inalador: para melhor conservação de seu inalador, faça uso de escova ou pincel macio, removendo resíduos após cada uso. Após o último uso do dia, limpe o bocal e o compartimento da cápsula com uma haste flexível de algodão, podendo ocasionalmente umedecê-la em solução antisséptica (como, por exemplo, água oxigenada 10 volumes). Não utilize álcool, pois poderá danificar a superfície plástica. Não lave o inalador.

Seguindo estes cuidados de conservação, a vida útil estimada de seu inalador é de 3 meses.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Dúvidas/ Como evitar dificuldades

1. Como eu evito que a cápsula se quebre em pequenos fragmentos?
As cápsulas podem quebrar quando você pressiona o botão azul (passo 8), e pequenos fragmentos podem entrar em sua boca ou garganta quando você inala. Você pode ajudar a prevenir isto:

- Pressionando o botão uma única vez.
- Mantendo as cápsulas em sua embalagem original antes do uso.
- Armazenando as cápsulas em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Protegido da luz e umidade.

2. Os fragmentos da cápsula são prejudiciais?

Não. A cápsula é feita de gelatina comestível, a qual não é prejudicial. Qualquer fragmento de gelatina que entrar em sua boca ou garganta pode ser engolido.

3. Como faço para soltar a cápsula se ela ficar presa na câmara da cápsula?

Abra o inalador, vire-o de cabeça para baixo e bata suavemente na parte inferior.

4. O que devo fazer se o botão ficar preso?

Com cuidado, puxe o botão de volta para sua posição inicial.

5. Como posso saber que eu realmente utilizei a dose?

- Você vai ouvir um ruído de vibração da cápsula quando você inspira através do inalador.
- Você vai ter um gosto doce na boca, de lactose. Você pode sentir pó na parte de trás de sua garganta. Isto é normal.
- A cápsula estará vazia.

6. Como faço para remover o pó do interior do inalador?

- Use um pano seco ou uma escova macia.
- Lembre-se que você nunca deve lavar o inalador.

Posologia

Quanto utilizar de Alenia

Seu médico irá informar quando e quanto deste medicamento você deve utilizar, conforme sua necessidade.

A dose de Alenia deve ser individualizada conforme a gravidade da doença. Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser ajustada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas.

Terapia de Manutenção Regular

Doses recomendadas:

Asma:

Crianças (a partir de 4 anos de idade): inalar de 1 cápsula, uma vez ao dia (6 mcg de formoterol e 200 mcg de budesonida) a 1 cápsula, duas vezes ao dia (12 mcg de formoterol e 400 mcg de budesonida), com dose máxima de manutenção diária de 4 cápsulas (24 mcg de formoterol e 800 mcg de budesonida).

Adultos e adolescentes (a partir de 12 anos de idade): inalar de 1 cápsula (6 mcg de formoterol e 200 mcg de budesonida) a 2 cápsulas (12 mcg de formoterol e 400 mcg de budesonida) duas vezes ao dia, com dose diária máxima de manutenção de 4 cápsulas inaladas totalizando 24 mcg de formoterol e 800mcg de budesonida. Durante

uma piora da asma, a dose, em adultos, pode ser temporariamente aumentada para um máximo de 4 cápsulas inaladas duas vezes ao dia, totalizando 48 mcg de formoterol e 1600 mcg de budesonida.

DPOC:

Adultos (a partir de 18 anos de idade): 2 inalações duas vezes ao dia (12 mcg de formoterol e 400 mcg de budesonida)), duas vezes ao dia, com dose diária máxima de manutenção de 4 cápsulas inaladas totalizando 24 mcg de formoterol e 800mcg de budesonida. Dose máxima diária de 4 inalações.

Informações Gerais: os pacientes devem ser instruídos a usar mesmo quando estiverem assintomáticos para obter o benefício máximo da terapia.

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose em pacientes idosos.

Populações especiais

• **Insuficiência renal**

Não há dados que sugerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Baseado nos dados de farmacocinética com budesonida oral é improvável que a exposição sistêmica do fármaco seja alterada a níveis clinicamente significativos nestes pacientes.

• **Insuficiência hepática**

Não há dados que sugerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática. No entanto, a budesonida é predominantemente eliminada pelo metabolismo hepático. Portanto, recomenda-se cautela para o uso de budesonida em pacientes com insuficiência hepática grave. Pacientes com insuficiência hepática leve a moderada são improváveis de apresentarem alterações clinicamente significantes na exposição ao fármaco, baseado nos dados de farmacocinética com budesonida oral.

• **Pacientes geriátricos (acima de 65 anos de idade)**

Não existem evidências sugerindo que pacientes acima de 65 anos de idade requeiram uma dose diferente da usada em pacientes adultos mais jovens.

9. REAÇÕES ADVERSAS

fumarato de formoterol di-hidratado

Tabela resumo das reações adversas ao medicamento

As reações adversas (Tabela 1) estão listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Tabela 1 - Reações adversas provenientes de ensaios clínicos e outras fontes: fumarato de formoterol di-hidratado

Distúrbios do sistema imunológico	
Muito raros:	Hipersensibilidade (incluindo hipotensão, urticária, angioedema, prurido, rash)
Distúrbios psiquiátricos	
Incomuns:	Agitação, ansiedade, nervosismo, insônia.
Distúrbios do sistema nervoso	
Comuns:	Dor de cabeça, tremor
Incomum:	Tontura
Muito raro:	Disgeusia
Distúrbios cardíacos	
Comum:	Palpitações
Incomum:	Taquicardia
Muito raro:	Edema periférico
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal	
Incomuns:	Broncoespasmo, incluindo broncoespasmo paradoxal, irritação da garganta.
Distúrbios gastrintestinais	
Incomuns:	Boca seca
Muito raro:	Náusea
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Incomuns:	Espasmos musculares, mialgia

Reações adversas de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida):

As reações adversas a seguir foram derivadas da experiência pós-comercialização em pacientes tratados com formoterol. Uma vez que estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências que são, portanto, categorizadas como desconhecidas.

As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas abaixo (Tabela 2) em ordem decrescente de gravidade:

Tabela 2 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida): fumarato de formoterol di-hidratado

Distúrbios do metabolismo e nutrição
Hipopotassemia e hiperglicemia
Distúrbios cardíacos
Angina <i>pectoris</i> , arritmias cardíacas (por ex.: fibrilação atrial, extrassístole ventricular, taquiarritmia)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal
Tosse
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos
Rash
Laboratoriais
Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, pressão arterial aumentada (incluindo hipertensão)

Descrição dos eventos adversos selecionados:

- Exacerbações graves de asma

Estudos clínicos controlados com placebo, com pelo menos 4 semanas de tratamento com formoterol, sugerem uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam formoterol (0,9% para 10 a 12 microgramas, duas vezes ao dia; 1,9% para 24 microgramas, duas vezes ao dia) quando comparados com aqueles que receberam placebo (0,3%), particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade.

- Experiência em pacientes adolescentes e adultos com asma

Em dois estudos pivotais controlados de 12 semanas conduzidos para o registro nos EUA com 1.095 pacientes com 12 anos e mais velhos, as exacerbações graves de asma (piora aguda da asma resultando em hospitalização) ocorreram mais comumente com formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (9/271; 3,3%) quando comparado com formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (1/275; 0,4%), placebo (2/277; 0,7%) ou albuterol (2/272; 0,7%). Um estudo clínico subsequente com 2.085 pacientes foi realizado para comparar os eventos adversos graves relacionados à asma em grupos com doses mais altas e mais baixas. Os resultados deste estudo de 16 semanas não demonstraram uma aparente relação de dose para o formoterol. A porcentagem de pacientes com exacerbações graves

de asma nesse estudo foi um pouco maior com formoterol que com placebo. Para os três grupos de tratamento duplo-cego: formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (2/527; 0,4%); formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (3/527; 0,6%) e placebo (1/514; 0,2%), e para o grupo de tratamento aberto: formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia, com até duas doses adicionais por dia (1/517; 0,2%).

• Experiência em crianças de 5 a 12 anos com asma

A segurança de formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia comparado a do formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia e placebo foi investigada em um grande estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego de 52 semanas, com 518 crianças com asma (de 5 a 12 anos de idade) que necessitavam de tratamento diário com broncodilatador e anti-inflamatório. Um maior número de crianças que receberam formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (11/171; 6,4%) ou formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (8/171; 4,7%) apresentaram exacerbações graves da asma quando comparados com placebo (0/176; 0,0%).

Para recomendações do tratamento, vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”.

budesonida

Tabela resumo das reações adversas ao medicamento

As reações adversas (Tabela 3) estão classificadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$), incluindo casos isolados.

Tabela 3 - Reações adversas ao medicamento: budesonida

Distúrbios endócrinos Raros:	Supressão adrenal, síndrome de Cushing, hiperadrenocorticismo, retardo do crescimento em crianças e adolescentes.
Distúrbios oculares Raros:	Catarata, glaucoma.
Distúrbios do sistema imunológico Raros:	Reações de hipersensibilidade, rash, urticária, angioedema, prurido.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo Raro:	Diminuição da densidade mineral dos ossos.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal Comum:	Tosse.
Raros:	Broncoespasmo paradoxal, candidíase orofaríngea, disfonia, irritação da garganta.

Reações adversas de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida):

As reações adversas a seguir foram reportadas através da experiência pós-comercialização com budesonida. Uma vez que estas reações foram reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências, que são, portanto, categorizadas como desconhecidas. As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do MedDRA. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas abaixo (Tabela 4) em ordem decrescente de gravidade:

Tabela 4 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida): budesonida

Distúrbios psiquiátricos Hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, agressividade, alterações comportamentais (predominantemente em crianças).
Distúrbios do sistema imunológico Dermatite de contato (reação de hipersensibilidade do tipo IV – tardia)

Em trabalhos publicados, as seguintes reações adversas foram relatadas com formulações de budesonida em pacientes com DPOC em estudos clínicos de longa duração: hematomas na pele e pneumonia.

"Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal."

10. SUPERDOSE

Sintoma

A superdose com formoterol provavelmente conduzirá aos efeitos típicos de estimulantes beta₂-adrenérgicos, que são: náusea, vômitos, cefaleia, tremores, sonolência, palpitação, taquicardia, arritmia ventricular, acidose metabólica, hipopotassemia, hiperglicemia e hipertensão.

A toxicidade aguda da budesonida é baixa. O efeito prejudicial mais significativo que pode ocorrer após a inalação de uma grande quantidade de medicação em um curto período de tempo é a supressão da função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA).

Tratamento

Para o formoterol: são indicados tratamentos sintomáticos e de suporte. Em casos graves, os pacientes devem ser hospitalizados. Deve ser avaliado o uso de betabloqueador cardioseletivo, mas apenas sob a supervisão de um médico e com extremo cuidado, já que o uso de medicação bloqueadora beta-adrenérgica pode provocar broncoespasmo.

Para a budesonida: não há necessidade de nenhuma ação emergencial. O tratamento com budesonida deve continuar com a dosagem recomendada para o controle da asma.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213.0399

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

Biosintética Farmacêutica Ltda.

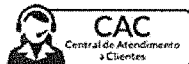
Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



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



Alenia

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Cápsulas para inalação

12/400 mcg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

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

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ALENIA 12/400 mcg
fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida

APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo 15, 30 ou 60 cápsulas para inalação Alenia 12/400 mcg com inalador.
Embalagem refil contendo 15, 30 ou 60 cápsulas para inalação de Alenia 12/400 mcg.

USO INALATÓRIO ORAL

USO ADULTO e PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Alenia 12/400 mcg contém:

fumarato de formoterol di-hidratado.....12 mcg
budesonida 400 mcg

Excipiente: lactose monohidratada

Atenção: em cada inalação de Alenia 12/400 mcg a dose medida de 12 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado equivale à dose liberada de 9,0 mcg e a dose medida de 400 mcg de budesonida equivale à dose liberada de 320 mcg.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Asma

Tratamento regular da asma no qual o uso de ambos, um corticosteroide inalatório (ICS) e beta2-agonista de longa duração (LABA), é apropriado:

- Pacientes não controlados adequadamente com corticosteroide inalatório e “quando necessário” beta2-agonista de curta duração, ou;
- Pacientes já controlados adequadamente com ambos, corticosteroides inalatórios e beta2-agonista de longa duração.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

Bronquite obstrutiva crônica, na qual a terapia com um corticosteroide inalatório (ICS), associado a um beta2-agonista de longa duração (LABA) está indicada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em 2012, Andrade Lima e cols publicaram um estudo para avaliar a equivalência farmacêutica da associação fixa em cápsula única de budesonida e fumarato de formoterol dispensada através do dispositivo Aerocaps frente a combinação de budesonida e formoterol em duas cápsulas distintas administrada através do dispositivo Aerolizer. Os resultados demonstraram que ambas as associações são bastante semelhantes quanto ao teor de princípio ativo e uniformidade das doses liberadas. Os diâmetros aerodinâmicos também foram apropriados ao uso para cada um dos dispositivos inalatórios utilizados.

Também em 2012, visando avaliar a segurança e eficácia da associação fixa, em cápsula única, da associação de budesonida e formoterol, Stirbulov e cols publicaram um estudo clínico de fase III, randomizado, duplo-cego multicêntrico e de grupos paralelos para comparar a segurança e eficácia de curto prazo da formulação em pó de budesonida 400 mg associada ao formoterol 12 mg dispensada através do dispositivo Aerocaps frente a budesonida 400 mg, também em pó, administrada duas vezes ao dia durante 12 semanas. Foram incluídos e randomizados 181 pacientes asmáticos não controlados em quatro centros de pesquisa brasileiros. A idade dos participantes variou de 18 a 77 anos. O grupo tratado com a associação, quando comparado ao grupo budesonida isolado, teve uma melhora significativa no VEF₁(0,12L vs 0,02 L; p = 0,0129) e no PFE matinal (30,2 L/min vs. 6,3L/min; p = 0,0004).

(10)

Handwritten signatures and initials.

Demonstrou-se ainda uma boa tolerabilidade e segurança comprovadas pela baixa frequência de eventos adversos.

ANDRADE-LIMA, M.; PEREIRA, L.F.F.; FERNANDES, A.L.G. Equivalência farmacêutica da formulação combinada de budesonida e formoterol em cápsula única com dispositivo inalador de pó. *J Bras Pneumol*, v. 38, n. 6, p. 748-756, 2012.

STIRBULOV, R., et al. Avaliação da eficácia e segurança da associação de budesonida e formoterol em dose fixa e cápsula única no tratamento de asma não controlada: ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado. v.38, n.4, p. 437-437, 2012.

JONES, P.W., et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*, v. 145, p. 1321-1327, 1992.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Alenia contém formoterol di-hidratado e budesonida, substâncias que possuem diferentes modos de ação e que apresentam efeitos aditivos em termos de redução das exacerbações da asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Os mecanismos de ação das duas substâncias estão discutidos a seguir:

O formoterol di-hidratado é um agonista β 2-adrenérgico seletivo, que induz o relaxamento do músculo liso brônquico em pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. O efeito broncodilatador manifesta-se muito rapidamente no período de 1-3 minutos após a inalação e a sua duração é de 12 horas após administração de dose única.

A budesonida é um glicocorticosteroide com um elevado efeito anti-inflamatório local. A budesonida mostrou exercer efeitos antianafiláticos e anti-inflamatórios nos estudos de provocação realizados em animais e em humanos, os quais se manifestaram por redução da obstrução brônquica tanto na fase precoce como tardia de reação alérgica. A budesonida também demonstrou reduzir a reatividade das vias aéreas em pacientes hiper-reativos submetidos tanto à provocação direta como indireta. A terapêutica com budesonida inalatória demonstrou ser eficaz na prevenção da asma induzida por exercício.

Estudos em longo prazo mostram que as crianças e adolescentes tratados com budesonida inalatória atingem, na idade adulta, a sua altura esperada. Porém, foi observada uma pequena redução inicial, mas passageira, no crescimento (aproximadamente 1 cm). Isto geralmente acontece no primeiro ano de tratamento (ver Advertências e Precauções).

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Não foram observados quaisquer sinais de interações farmacocinéticas entre a budesonida e o formoterol. Verificou-se que os parâmetros farmacocinéticos das respectivas substâncias eram comparáveis após a administração de budesonida e formoterol di-hidratado sob a forma de monofármacos ou como associação.

A budesonida inalatória é rapidamente absorvida e a concentração plasmática máxima é atingida no período de 30 minutos após a inalação.

O formoterol di-hidratado inalatório é rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima é atingida 10 minutos após a inalação.

Tem sido observada uma biodisponibilidade sistêmica de cerca de 49% para a budesonida e de 61% para o formoterol di-hidratado da dose liberada.

Distribuição e Metabolismo

A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50% para o formoterol di-hidratado e de 90% para a budesonida. O volume de distribuição é de aproximadamente 4 L/kg para o formoterol di-hidratado e de 3 L/kg para a budesonida. O formoterol di-hidratado é inativado por reações de conjugação (embora se observe formação de metabólitos ativos O-desmetilados e desformilados, estes são essencialmente considerados como conjugados não ativos). A budesonida sofre uma ampla biotransformação (aproximadamente 90%) na primeira passagem pelo fígado originando metabólitos com uma reduzida atividade glicocorticosteroide. A atividade glicocorticosteroide dos principais metabólitos,

6- β -hidroxi-budesonida e 16- Ω -hidroxi-prednisolona, são inferiores a 1% daquela da budesonida. Não existem sinais de quaisquer interações metabólicas ou de quaisquer reações de deslocamento entre o formoterol di-hidratado e a budesonida.

Eliminação

A dose de formoterol di-hidratado é essencialmente eliminada por metabolismo no fígado seguida de excreção renal. Após a inalação, 8-13% da dose liberada de formoterol di-hidratado é excretada não metabolizada através da urina. O formoterol di-hidratado possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,4 L/min) e a sua meia-vida de eliminação terminal é, em média, de 17 horas.

A budesonida é eliminada por metabolismo, principalmente catalisada pela enzima CYP3A4. Os metabólitos da budesonida são excretados na urina inalterados ou sob a forma conjugada. Apenas pequenas quantidades de budesonida inalterada foram detectadas na urina. A budesonida possui uma elevada depuração sistêmica (cerca de 1,2 L/min) e a sua meia-vida de eliminação plasmática após administração i.v. é, em média, de 4 horas.

A budesonida tem uma depuração sistêmica de aproximadamente 0,5 L/min em crianças asmáticas de 4-6 anos de idade. As crianças têm uma depuração por kg de peso corpóreo que é aproximadamente 50% maior da de adultos. A meia-vida de eliminação da budesonida, após inalação, é de aproximadamente 2,3 h em crianças asmáticas. A farmacocinética de formoterol di-hidratado em crianças não foi estudada.

A farmacocinética da budesonida ou do formoterol di-hidratado em idosos e em pacientes com insuficiência renal é desconhecida. A exposição à budesonida e ao formoterol di-hidratado poderá estar aumentada em pacientes com doença hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à budesonida, ao formoterol di-hidratado ou à lactose.

A budesonida também é contraindicada em pacientes com tuberculose pulmonar ativa.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Morte relacionada à asma

O formoterol pertence à classe dos beta₂-agonistas adrenérgicos de longa duração. Em um estudo com salmeterol, outro beta₂-agonista de longa duração, uma maior taxa de mortes devido à asma foi observada em pacientes com salmeterol (13/13176) quando comparado com o grupo placebo (3/13179). Não foram realizados estudos adequados que determinem se a taxa de mortes relacionadas à asma seja aumentada com o formoterol.

Dose recomendada

A dose recomendada de formoterol deve ser adequada de acordo com as necessidades individuais de cada paciente e deve ser a menor possível, para atingir o objetivo terapêutico. Não se deve aumentar a dose mais que a máxima recomendada (vide "Posologia e modo de usar").

Em casos de exacerbação aguda da asma pode ser necessário um aumento na dose de budesonida ou tratamento complementar por um período curto com corticosteroides orais e/ou antibióticos, caso ocorra infecção.

Efeitos sistêmicos de corticosteroides inalatórios podem ocorrer, particularmente em altas doses prescritas por períodos prolongados. Esses efeitos são menos prováveis de ocorrerem do que com corticosteroides orais. Alguns possíveis efeitos sistêmicos incluem supressão adrenal, hiperadrenocorticismos/síndrome de Cushing, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição na densidade mineral do osso, catarata e glaucoma, reações de hipersensibilidade e mais raramente, uma gama de efeitos psicológicos ou comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (particularmente em crianças). Desta forma, é importante que a dose do corticosteroide inalatório seja ajustada para a menor dose na qual o efetivo controle da asma seja mantido (vide "Reações adversas").

Necessidade de terapia anti-inflamatória concomitante na asma

No tratamento de pacientes com asma, use formoterol, um beta₂-agonista de longa duração (LABA), apenas em adição a um corticosteroide inalatório (ICS), por ex.: budesonida, para os pacientes que não estão controlados adequadamente com um corticosteroide inalatório apenas, ou naqueles em que a gravidade da doença justifique o início de tratamento com ambos, corticosteroides inalatórios e beta₂-agonistas de longa duração.

O formoterol não deverá ser utilizado em conjunto com outro beta₂-agonista de longa duração (LABA). Quando o formoterol for prescrito, o paciente deve ser avaliado para adequação da terapia anti-inflamatória a receber. Os pacientes devem ser alertados a manter inalterada a terapia anti-inflamatória após a introdução do formoterol, mesmo quando os sintomas melhorarem. Uma vez controlados os sintomas da asma, considerações podem ser feitas para a redução gradual da dose de formoterol. O monitoramento regular dos pacientes enquanto o tratamento é reduzido é importante. A menor dose efetiva de formoterol deve ser usada.

Exacerbações da asma

Estudos clínicos com formoterol sugeriram uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam formoterol quando comparado com aqueles que receberam placebo, particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade (vide "Reações adversas"). Esses estudos não permitem uma quantificação precisa das diferenças das taxas de exacerbações graves de asma entre os grupos de tratamento.

Caso os sintomas persistirem ou as doses de formoterol requeridas para o controle dos sintomas aumentarem, o médico deve reavaliar a terapia da asma, uma vez que isso geralmente indica uma deterioração da condição subjacente.

Os pacientes devem ser aconselhados a procurar seus médicos caso sua asma piore (frequência aumentada de uso do broncodilatador inalatório de curta duração ou sintomas respiratórios persistentes). O paciente deve ser reavaliado e a necessidade de terapia anti-inflamatória aumentada. Um aumento na dose do corticosteroide inalatório ou oral deve ser considerado.

Os pacientes devem ter conhecimento da natureza profilática do tratamento com budesonida inalada e da necessidade de ser administrado regularmente, mesmo quando não estiverem apresentando sintomas. A budesonida não produz alívio do broncoespasmo agudo, nem é adequada para o tratamento primário do estado asmático ou de outros episódios agudos de asma.

O início do tratamento ou aumento da dose de formoterol não deverá ser feito durante uma exacerbação de asma.

O formoterol não deve ser utilizado para o alívio dos sintomas agudos da asma. No caso de uma crise aguda, um beta₂-agonista de curta duração deve ser utilizado. Os pacientes devem ser informados que é necessário procurar tratamento médico imediatamente, caso sua asma inesperadamente piore.

Os pacientes sempre devem manter um broncodilatador inalatório de curta duração disponível como medicação de resgate para aliviar os sintomas agudos da asma.

Condições concomitantes

Cuidado especial e supervisão, com ênfase particular nos limites de dosagem, são necessários em pacientes tratados com formoterol, quando coexistirem as seguintes condições:

Doença cardíaca isquêmica, arritmias cardíacas (especialmente bloqueio atrioventricular de terceiro grau), descompensação cardíaca grave, estenose subvalvular aórtica idiopática, hipertensão grave, aneurisma, feocromocitoma, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, tireotoxicose, prolongamento suspeito ou conhecido do intervalo QT (QTc > 0,44 seg; vide "Interações medicamentosas").

Devido ao efeito hiperglicêmico dos beta₂-estimulantes, incluindo o formoterol, recomenda-se monitoramento adicional de glicose sanguínea em pacientes diabéticos.

São necessários cuidados especiais em pacientes com tuberculose pulmonar latente, infecções fúngicas e virais das vias aéreas.

Deve-se ter cautela ao tratar pacientes com outras doenças pulmonares, como bronquiectasias e pneumoconiose, em vista da possibilidade de infecções fúngicas.

Hipopotassemia

Hipopotassemia potencialmente grave pode resultar da terapia com beta₂-agonistas, incluindo o formoterol. A hipopotassemia pode aumentar a susceptibilidade a arritmias cardíacas. Recomenda-se cuidado especial em asma grave, já que esse efeito pode ser potencializado por hipóxia e tratamento concomitante (vide "Interações medicamentosas"). Recomenda-se que os níveis de potássio sérico sejam monitorados em tais situações.

Broncoespasmo paradoxal

Assim como em outras terapias por inalação, o potencial para broncoespasmo paradoxal deve ser considerado. Se isso ocorrer, o medicamento deve ser imediatamente descontinuado e substituído por terapia alternativa.

Efeitos no crescimento

É recomendado monitorar regularmente a altura da criança que recebe tratamento prolongado com corticosteroide inalatório. Se o crescimento estiver mais lento, a terapia deve ser revisada com o objetivo de diminuir a dose do corticosteroide inalatório, se possível, para a menor dose na qual o efetivo controle da asma seja mantido. Adicionalmente, deve ser considerada a indicação do paciente para um pediatra especialista na área respiratória. Os efeitos em longo prazo dessa redução da velocidade de crescimento associada com corticosteroides inalatórios, incluindo o impacto na altura adulta final, são desconhecidos. O potencial para crescimento de recuperação ou "catch up" após a descontinuação do tratamento com corticosteroides de inalação oral não foi adequadamente estudado.

Medicamentos concomitantes

Deve-se ter cautela quando a budesonida é coadministrada por um longo período de tempo com um potente inibidor da CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, ritonavir, nelfinavir, amiodarona, claritromicina) – vide "Interações medicamentosas".

Pacientes iniciando tratamento com esteroides

Normalmente, obtém-se efeito terapêutico em 10 dias. Em pacientes com secreção brônquica excessiva, pode-se administrar inicialmente um esquema curto adicional com corticosteroide oral (cerca de 2 semanas).

Pacientes dependentes de esteroides

Quando a transição de uso dos esteroides orais para a budesonida for iniciado, deve ocorrer em pacientes com asma relativamente estável. Uma dose alta de budesonida é dada em combinação com a dose de esteroide oral previamente utilizada pelo paciente por aproximadamente 10 dias. Após esta fase, a dose oral deve ser gradualmente reduzida (por exemplo, 2,5 mg de prednisolona ou equivalente a cada mês) até a maior redução possível. O tratamento complementar com esteroides sistêmicos ou com budesonida não deve ser suspenso abruptamente, mas gradualmente.

Uma precaução especial deve ser observada durante os primeiros meses do período de substituição do corticosteroide sistêmico pela budesonida a fim de assegurar que a reserva adrenocortical destes pacientes seja adequada para contornar situações de crise específicas, como trauma, cirurgias ou infecções graves, visto que estes pacientes podem desenvolver quadro agudo de insuficiência adrenal. A função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal deve ser monitorada regularmente. Alguns pacientes necessitam de uma dose extra de corticosteroides nessas circunstâncias; estes devem ser aconselhados a portar um cartão descrevendo sua condição potencialmente séria. A substituição do corticosteroide sistêmico pela budesonida pode revelar alergias previamente suprimidas pela terapia com corticosteroides sistêmicos, como por exemplo, rinite alérgica ou eczema e pacientes podem apresentar letargia, dores musculares ou articulares e, às vezes, náusea e vômito. Estas alergias devem ser tratadas adequadamente utilizando-se anti-histamínicos ou corticosteroides de uso local.

Precauções adicionais

Para prevenir candidíase oral, é recomendado aconselhar o paciente a enxaguar a boca com água após cada administração. Caso esta condição evolua, na maioria dos casos, responderá a terapia antifúngica tópica sem a descontinuação do tratamento com budesonida (vide “Posologia e modo de usar” e “Reações adversas”).

Disfonia pode ocorrer, porém este desconforto é reversível e desaparece após descontinuação da terapia ou redução da dose e/ou descanso da voz (vide “Reações adversas”).

As cápsulas de formoterol e budesonida contém lactose (açúcar do leite). Se você tem intolerância grave à lactose, informe seu médico antes de tomar Alenia.

Via de administração incorreta

Há relatos de pacientes que erroneamente engoliram cápsulas do medicamento ao invés de colocar as cápsulas no dispositivo de inalação. A maioria destas ingestões não foi associada com reações adversas. Os profissionais de saúde devem discutir com o paciente como utilizar corretamente este medicamento com o dispositivo de inalação (vide “Posologia e modo de usar”). Caso o paciente para o qual esteja prescrito Alenia não apresente melhora na respiração, o médico deve verificar como o paciente está utilizando este medicamento.

Mulheres em idade fértil, gravidez, lactação e fertilidade

• Mulheres em idade fértil

Não há nenhuma recomendação especial para mulheres em idade fértil.

• Gravidez

Existem dados insuficientes quanto à utilização de Alenia em mulheres grávidas.

Seu uso durante a gravidez deve ser evitado, a não ser que não exista alternativa mais segura. Se o tratamento com glicocorticosteroides durante a gravidez for imperativo, glicocorticosteroides inalados devem ser preferidos, pois apresentam menor incidência de efeitos sistêmicos quando comparados com doses antiastmáticas equipotentes de glicocorticosteroides orais.

Como outros estimulantes beta₂-adrenérgicos, o formoterol pode inibir o trabalho de parto, por seu efeito relaxante na musculatura lisa uterina.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

• Lactação

O formoterol foi detectado no leite de ratas lactantes. A budesonida inalada é secretada no leite materno. As concentrações plasmáticas alcançadas em crianças são esperadas em atingir cerca de 1/600 da concentração encontrada no plasma da mãe (vide “Características Farmacológicas”). As mães em tratamento com Alenia não devem amamentar.

• Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre o efeito de Alenia na fertilidade humana. Não foi observada redução na fertilidade em estudos utilizando formoterol por via oral em ratos machos e fêmeas. A budesonida em administração subcutânea não apresentou efeitos adversos na fertilidade em ratos (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

• Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Pacientes que tiverem tontura ou efeitos adversos similares devem ser aconselhados a evitar dirigir ou utilizar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

. Interações de maior gravidade:

Medicamentos: acebutolol, alprenolol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bupranolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, dilevalol, esmolol, iproniazida, landiolol, levobetaxolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, talinolol, tertatolol, timolol.

Efeito de interação: diminuição de eficácia ou do bloqueador β adrenérgico e/ou o agonista β_2 .

Medicamentos: brofaromina, clorgilina, furazolidona, isocarboxazida, lazabemida, linezolida, moclobemida, nialamida, pargiline, fenelzina, procarbazona, rasagilina, selegilina, toloxatona, tranilcipromina.

Efeito da interação: aumento de risco de taquicardia, agitação ou hipomania.

Medicamentos: bupropiona.

Efeito da interação: diminuição do limiar de convulsão.

. Interações de gravidade moderada:

Medicamentos: amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, dotiepina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, opipramol, protriptilina, trimipramina.

Efeito de interação: aumento de risco de excitação cardiovascular.

Medicamentos: claritromicina, eritromicina, itraconazol, cetoconazol.

Efeito de interação: aumento nas concentrações plasmáticas de budesonida.

Medicamento: sargramostim.

Efeito de interação: aumento dos efeitos mieloproliferativos do sargramostim.

. Interações de menor gravidade:

Medicamento: amiodarona.

Efeito de interação: aumento de risco de desenvolver Síndrome de *Cushing*.

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-ALIMENTO

. Interação de gravidade moderada:

Alimento: *grapefruit* (toranja)

Efeito de interação: aumento da exposição sistêmica da budesonida em duas vezes; possível aumento da supressão de cortisol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Alenia deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz e da umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 18 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.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

As cápsulas de Alenia 12/400 mcg possuem a tampa de coloração lilás e corpo incolor.

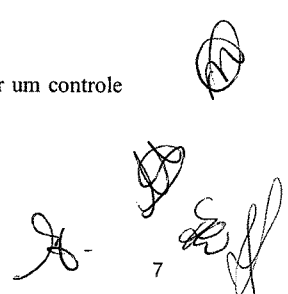
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de Alenia deve ser individualizada conforme a gravidade da doença.

Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser ajustada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas.



Forma de administração

Para uso inalatório em adultos e em crianças acima de 6 anos de idade.

As cápsulas com pó para inalação de formoterol e budesonida devem apenas ser utilizadas com o inalador Aerocaps disponível e são para inalação oral apenas.

Pacientes devem ser instruídos na utilização correta do Aerocaps, de acordo com as instruções de uso para garantir que o medicamento chegue às áreas-alvo nos pulmões.

Para garantir a administração apropriada do medicamento, o médico ou outro profissional de saúde deve:

- Mostrar ao paciente como utilizar o inalador.
- Instruir o paciente que as cápsulas são apenas para inalação e não devem ser engolidas (vide “Advertências e precauções”).

É importante que o paciente entenda que a cápsula de gelatina pode, muito ocasionalmente, se quebrar e pequenas partes de gelatina podem chegar à boca ou garganta após a inalação. Pode-se assegurar ao paciente que a gelatina irá dissolver na boca e pode ser engolida. A tendência que cápsula se quebre é minimizada ao não perfurar a cápsula mais de uma vez. As cápsulas são feitas de gelatina comestível, a qual não é prejudicial se ingerida.

As cápsulas devem ser retiradas do frasco apenas imediatamente antes da utilização.

Como usar as cápsulas de Alenia com o inalador:

Siga as instruções ilustradas para aprender como utilizar as cápsulas de Alenia com o inalador Aerocaps. As cápsulas de formoterol e budesonida devem ser utilizadas somente com o inalador fornecido na embalagem. Este inalador foi desenvolvido especialmente para o uso com as cápsulas de Alenia.

As cápsulas só devem ser retiradas do frasco e manuseadas imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos ou do ambiente.

Atenção: em cada inalação de Alenia 12/400 mcg a dose medida de 12 mcg de fumarato de formoterol di-hidratado equivale à dose liberada de 9,0 mcg e a dose medida de 400 mcg de budesonida equivale à dose liberada de 320 mcg.

Pacientes idosos não necessitam de ajuste de dose. A budesonida e o formoterol diidratado são essencialmente metabolizados pelo fígado, é previsível que se verifique um aumento da exposição em pacientes com cirrose hepática grave.

Não engolir as cápsulas. Usar o pó da cápsula exclusivamente para inalação.

Retire a cápsula utilizando a tampa do frasco como mostra a figura 4, evitando assim o contato com as mãos. As cápsulas só devem ser retiradas do frasco imediatamente antes do uso, para não sofrerem ação da umidade das mãos ou do ambiente.

Modo de usar:

1. Retire a tampa do inalador.
2. Segure a base do inalador e, para abri-lo, levante o bocal na direção indicada pela seta existente na lateral do bocal.
3. Abra o frasco.
4. Retire a cápsula sem o contato das mãos, utilizando a tampa do frasco como mostra a figura.
5. Coloque a cápsula no compartimento interno, na base do inalador.
6. Feche o frasco e feche o inalador. É importante que a cápsula somente seja retirada do frasco imediatamente antes do uso do inalador.
7. Pressione completamente o botão frontal do inalador para a perfuração da cápsula. Em seguida solte o botão.
8. Solte o ar dos pulmões o máximo possível.

9. Coloque o bocal do inalador na boca e feche os lábios ao redor dele. Incline levemente a cabeça para baixo (aproximadamente 45°). Inspire de maneira rápida e o mais profundamente possível. Você deverá ouvir um som de vibração, pois a cápsula gira no compartimento interno liberando o medicamento.

Obs: Se não ouvir o ruído da cápsula girando, essa pode estar grudada; então, abra novamente o compartimento interno, desprenda a cápsula e repita o procedimento.

10. Segure a respiração contando mentalmente até 10 (aproximadamente 10 segundos); enquanto isso retire o inalador da boca. Em seguida respire normalmente. Abra o inalador e verifique se ainda há resíduo de pó na cápsula. Caso ainda reste pó, repita os procedimentos de 4 a 8.

11. Após o uso, abra o inalador, remova e descarte a cápsula vazia. Feche o bocal e recoloca a tampa.

Figura 1

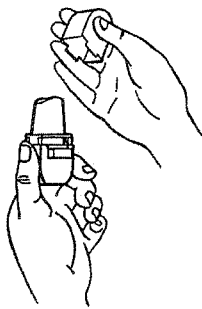


Figura 2



Figura 3

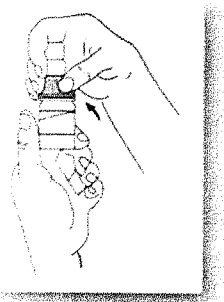


Figura 4

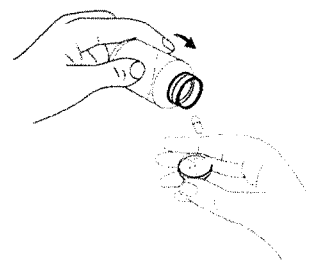


Figura 5

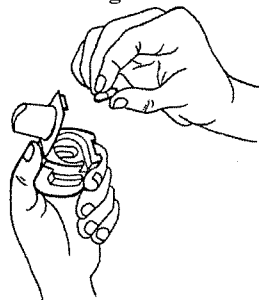


Figura 6

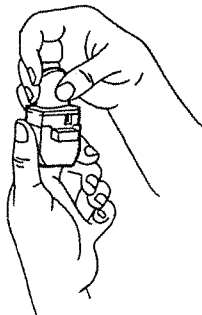


Figura 7

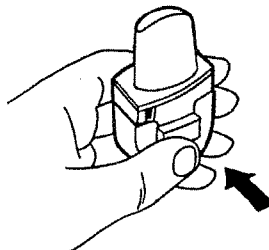


Figura 8



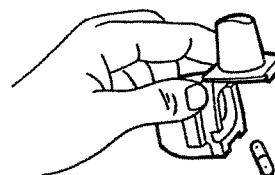
Figura 9



Figura 10



Figura 11



Importante: lave a boca com água e/ou escove os dentes imediatamente após o uso do medicamento.

Obs.: a cápsula é feita de gelatina e pode se partir em pequenos fragmentos que poderão atingir a boca e a garganta. A gelatina é comestível e, portanto, não é prejudicial. Da mesma forma, fragmentos da cápsula podem permanecer no fundo do compartimento interno e estes resíduos deverão ser removidos com auxílio de uma escovinha ou pincel macio.

Conservação e limpeza do inalador: para melhor conservação de seu inalador, faça uso de escova ou pincel macio, removendo resíduos após cada uso. Após o último uso do dia, limpe o bocal e o compartimento da cápsula com uma haste flexível de algodão, podendo ocasionalmente umedecê-la em solução antisséptica (como, por exemplo, água oxigenada 10 volumes). Não utilize álcool, pois poderá danificar a superfície plástica. Não lave o inalador.

Seguindo estes cuidados de conservação, a vida útil estimada de seu inalador é de 3 meses.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Dúvidas/ Como evitar dificuldades

1. Como eu evito que a cápsula se quebre em pequenos fragmentos?

As cápsulas podem quebrar quando você pressiona o botão azul (passo 8), e pequenos fragmentos podem entrar em sua boca ou garganta quando você inala. Você pode ajudar a prevenir isto:

- Pressionando o botão uma única vez.
- Mantendo as cápsulas em sua embalagem original antes do uso.
- Armazenando as cápsulas em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Protegido da luz e umidade.

2. Os fragmentos da cápsula são prejudiciais?

Não. A cápsula é feita de gelatina comestível, a qual não é prejudicial. Qualquer fragmento de gelatina que entrar em sua boca ou garganta pode ser engolido.

3. Como faço para soltar a cápsula se ela ficar presa na câmara da cápsula?

Abra o inalador, vire-o de cabeça para baixo e bata suavemente na parte inferior.

4. O que devo fazer se o botão ficar preso?

Com cuidado, puxe o botão de volta para sua posição inicial.

5. Como posso saber que eu realmente utilizei a dose?

- Você vai ouvir um ruído de vibração da cápsula quando você inspira através do inalador.
- Você vai ter um gosto doce na boca, de lactose. Você pode sentir pó na parte de trás de sua garganta. Isto é normal.
- A cápsula estará vazia.

6. Como faço para remover o pó do interior do inalador?

- Use um pano seco ou uma escova macia.
- Lembre-se que você nunca deve lavar o inalador.

Posologia

Quanto utilizar de Alenia

Seu médico irá informar quando e quanto deste medicamento você deve utilizar, conforme sua necessidade.

A dose de Alenia deve ser individualizada conforme a gravidade da doença. Quando for obtido o controle da asma, a dose deve ser ajustada para a menor dose que permita manter um controle eficaz dos sintomas.

Terapia de Manutenção Regular

Doses recomendadas:

Asma:

Para uso inalatório em adultos e crianças acima de 6 anos de idade

Crianças (a partir de 6 anos de idade): 1 inalação uma a duas vezes ao dia num total de 12 a 24 mcg de formoterol e 400 a 800mcg de budesonida ao dia.

Adultos (a partir de 18 anos de idade): 1 inalação, uma ou duas vezes ao dia num total de 12 a 24 mcg de formoterol e 400 a 800 mcg de budesonida. Em alguns casos, pode ser necessário um máximo de 2 inalações, duas vezes ao dia, como dose de manutenção ou temporariamente durante uma piora da asma, porém se a piora clínica persistir é recomendável uma nova avaliação médica.

Adolescentes (12-17 anos de idade): 1 inalação, uma ou duas vezes ao dia, num total de 12 a 24 mcg de formoterol e 400 a 800mcg de budesonida. Durante uma piora da asma, a dose de manutenção pode ser temporariamente aumentada para um máximo de 2 inalações, duas vezes ao dia, porém se a piora clínica persistir é recomendável uma nova avaliação médica.

DPOC:

Adultos (a partir de 18 anos de idade): 1 inalação, duas vezes ao dia, totalizando 24 mcg de formoterol e 800mcg de budesonida. Dose máxima diária: 2 inalações.

Informações Gerais: os pacientes devem ser instruídos a usar mesmo quando estiverem assintomáticos para obter o benefício máximo da terapia.

Não é necessário efetuar qualquer ajuste da dose em pacientes idosos.

Populações especiais

- Insuficiência renal

(Handwritten signatures and initials)

Não há dados que sugerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Baseado nos dados de farmacocinética com budesonida oral é improvável que a exposição sistêmica do fármaco seja alterada a níveis clinicamente significativos nestes pacientes.

- **Insuficiência hepática**

Não há dados que sugerem ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática. No entanto, a budesonida é predominantemente eliminada pelo metabolismo hepático. Portanto, recomenda-se cautela para o uso de budesonida em pacientes com insuficiência hepática grave. Pacientes com insuficiência hepática leve a moderada são improváveis de apresentarem alterações clinicamente significantes na exposição ao fármaco, baseado nos dados de farmacocinética com budesonida oral.

- **Pacientes geriátricos (acima de 65 anos de idade)**

Não existem evidências sugerindo que pacientes acima de 65 anos de idade requeiram uma dose diferente da usada em pacientes adultos mais jovens.

9. REAÇÕES ADVERSAS

fumarato de formoterol di-hidratado

Tabela resumo das reações adversas ao medicamento

As reações adversas (Tabela 1) estão listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Tabela 1 - Reações adversas provenientes de ensaios clínicos e outras fontes: fumarato de formoterol di-hidratado

Distúrbios do sistema imunológico	
Muito raros:	Hipersensibilidade (incluindo hipotensão, urticária, angioedema, prurido, rash)
Distúrbios psiquiátricos	
Incomuns:	Agitação, ansiedade, nervosismo, insônia.
Distúrbios do sistema nervoso	
Comuns:	Dor de cabeça, tremor
Incomum:	Tontura
Muito raro:	Disgeusia
Distúrbios cardíacos	
Comum:	Palpitações
Incomum:	Taquicardia
Muito raro:	Edema periférico
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal	
Incomuns:	Broncoespasmo, incluindo broncoespasmo paradoxal, irritação da garganta.
Distúrbios gastrintestinais	
Incomuns:	Boca seca
Muito raro:	Náusea
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Incomuns:	Espasmos musculares, mialgia

Reações adversas de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida):

As reações adversas a seguir foram derivadas da experiência pós-comercialização em pacientes tratados com formoterol. Uma vez que estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências que são, portanto, categorizadas como desconhecidas.

As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA, versão 15.1. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas abaixo (Tabela 2) em ordem decrescente de gravidade:

Tabela 2 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida): fumarato de formoterol di-hidratado

Distúrbios do metabolismo e nutrição
Hipopotassemia e hiperglicemia
Distúrbios cardíacos
Angina <i>pectoris</i> , arritmias cardíacas (por ex.: fibrilação atrial, extrassístole ventricular, taquiarritmia)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal
Tosse
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos
Rash
Laboratoriais
Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma, pressão arterial aumentada (incluindo hipertensão)

Descrição dos eventos adversos selecionados:

- Exacerbações graves de asma

Estudos clínicos controlados com placebo, com pelo menos 4 semanas de tratamento com formoterol, sugerem uma maior incidência de exacerbações graves de asma em pacientes que receberam formoterol (0,9% para 10 a 12 microgramas, duas vezes ao dia; 1,9% para 24 microgramas, duas vezes ao dia) quando comparados com aqueles que receberam placebo (0,3%), particularmente nos pacientes entre 5 e 12 anos de idade.

- Experiência em pacientes adolescentes e adultos com asma

Em dois estudos pivotais controlados de 12 semanas conduzidos para o registro nos EUA com 1.095 pacientes com 12 anos e mais velhos, as exacerbações graves de asma (piora aguda da asma resultando em hospitalização) ocorreram mais comumente com formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (9/271; 3,3%) quando comparado com formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (1/275; 0,4%), placebo (2/277; 0,7%) ou albuterol (2/272; 0,7%).

Um estudo clínico subsequente com 2.085 pacientes foi realizado para comparar os eventos adversos graves relacionados à asma em grupos com doses mais altas e mais baixas. Os resultados deste estudo de 16 semanas não demonstraram uma aparente relação de dose para o formoterol. A porcentagem de pacientes com exacerbações graves de asma nesse estudo foi um pouco maior com formoterol que com placebo. Para os três grupos de tratamento duplo-cego: formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (2/527; 0,4%); formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (3/527; 0,6%) e placebo (1/514; 0,2%), e para o grupo de tratamento aberto: formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia, com até duas doses adicionais por dia (1/517; 0,2%).

- Experiência em crianças de 5 a 12 anos com asma

A segurança de formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia comparado a do formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia e placebo foi investigada em um grande estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego de 52 semanas, com 518 crianças com asma (de 5 a 12 anos de idade) que necessitavam de tratamento diário com broncodilatador e anti-inflamatório. Um maior número de crianças que receberam formoterol 24 microgramas, duas vezes ao dia (11/171; 6,4%) ou formoterol 12 microgramas, duas vezes ao dia (8/171; 4,7%) apresentaram exacerbações graves da asma quando comparados com placebo (0/176; 0,0%).

Para recomendações do tratamento, vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”.

budesonida

Tabela resumo das reações adversas ao medicamento

As reações adversas (Tabela 3) estão classificadas de acordo com o sistema de classes de órgão do medDRA. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$), incluindo casos isolados.

Tabela 3 - Reações adversas ao medicamento: budesonida

Distúrbios endócrinos	
Raros:	Supressão adrenal, síndrome de Cushing, hiperadrenocorticism, retardo do crescimento em crianças e adolescentes.
Distúrbios oculares	
Raros:	Catarata, glaucoma.
Distúrbios do sistema imunológico	
Raros:	Reações de hipersensibilidade, rash, urticária, angioedema, prurido.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Raro:	Diminuição da densidade mineral dos ossos.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal	
Comum:	Tosse.
Raros:	Broncoespasmo paradoxal, candidíase orofaríngea, disfonia, irritação da garganta.

Reações adversas de relatos espontâneos de pós-comercialização (frequência desconhecida):

As reações adversas a seguir foram reportadas através da experiência pós-comercialização com budesonida. Uma vez que estas reações foram reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências, que são, portanto, categorizadas como desconhecidas. As reações adversas são listadas de acordo com o sistema de classes de órgão do

MedDRA. Dentro de cada sistema de classes de órgãos, as reações adversas são listadas abaixo (Tabela 4) em ordem decrescente de gravidade:

Tabela 4 - Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida): budesonida

Distúrbios psiquiátricos

Hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, agressividade, alterações comportamentais (predominantemente em crianças).

Distúrbios do sistema imunológico

Dermatite de contato (reação de hipersensibilidade do tipo IV – tardia)

Em trabalhos publicados, as seguintes reações adversas foram relatadas com formulações de budesonida em pacientes com DPOC em estudos clínicos de longa duração: hematomas na pele e pneumonia.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintoma

A superdose com formoterol provavelmente conduzirá aos efeitos típicos de estimulantes beta₂-adrenérgicos, que são: náusea, vômitos, cefaleia, tremores, sonolência, palpitação, taquicardia, arritmia ventricular, acidose metabólica, hipopotassemia, hiperglicemia e hipertensão.

A toxicidade aguda da budesonida é baixa. O efeito prejudicial mais significativo que pode ocorrer após a inalação de uma grande quantidade de medicação em um curto período de tempo é a supressão da função do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA).

Tratamento

Para o formoterol: são indicados tratamentos sintomáticos e de suporte. Em casos graves, os pacientes devem ser hospitalizados. Deve ser avaliado o uso de betabloqueador cardiosseletivo, mas apenas sob a supervisão de um médico e com extremo cuidado, já que o uso de medicação bloqueadora beta-adrenérgica pode provocar broncoespasmo.

Para a budesonida: não há necessidade de nenhuma ação emergencial. O tratamento com budesonida deve continuar com a dosagem recomendada para o controle da asma.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213.0399

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, 22.428

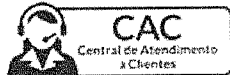
São Paulo - SP

CNPJ nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/02/2018



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



Biosintética
uma empresa achê

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
05/02/2018	-	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/02/2018	-	n/A	n/A	Incluir e atualizar as ilustrações referentes ao modo de uso. Excluir frase de conservação de capsulas.	VP/VPS	. 6/100 mcg x 15 . 6/100 mcg x 15 c/ inalador . 6/100 mcg x 30 . 6/100 mcg x 30 c/ inalador . 6/100 mcg x 60 . 6/100 mcg x 60 c/ inalador . 6/200 mcg x 15 . 6/200 mcg x 15 c/ inalador . 6/200 mcg x 30 . 6/200 mcg x 30 c/ inalador . 6/200 mcg x 60 . 6/200 mcg x 60 c/ inalador
30/06/2016	0512494/14-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	n/A	n/A	n/A	n/A	Todos os itens: para adequação de texto de bula de acordo com a RDC 47/09 para as concentrações de Alenia 6/100 mcg e 6/200 mcg.	VP/VPS	. 6/100 mcg x 15 . 6/100 mcg x 15 c/ inalador . 6/100 mcg x 30 . 6/100 mcg x 30 c/ inalador . 6/100 mcg x 60 . 6/100 mcg x 60 c/ inalador . 6/200 mcg x 15 . 6/200 mcg x 15 c/ inalador . 6/200 mcg x 30 . 6/200 mcg x 30 c/ inalador . 6/200 mcg x 60 . 6/200 mcg x 60 c/ inalador
06/05/2016		10458 -	n/A	n/A	n/A	n/A	Para inclusão inicial de	VP/VPS	. 6/100 mcg x 15 . 6/100 mcg x 15 c/

		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				texto de bula referente à concentração 12/400 mcg, para adequação da bula de acordo com a RDC 47/09.	inalador . 6/100 mcg x 30 . 6/100 mcg x 30 c/ inalador . 6/100 mcg x 60 . 6/100 mcg x 60 c/ inalador . 6/200 mcg x 15 . 6/200 mcg x 15 c/ inalador . 6/200 mcg x 30 . 6/200 mcg x 30 c/ inalador . 6/200 mcg x 60 . 6/200 mcg x 60 c/ inalador . 12/400 mcg x 15 . 12/400 mcg x 15 c/ inalador . 12/400 mcg x 30 . 12/400 mcg x 30 c/ inalador . 12/400 mcg x 60 . 12/400 mcg x 60 c/ inalador
--	--	---	--	--	--	--	--

Bula
item 408

011530

[Handwritten mark]

Cerumin[®]

(hidroxiquinolina/trolamina)

Novartis Biociências SA

Solução Otológica

0,4mg/mL / 140mg/mL

Bula Profissional

[Handwritten mark]

[Handwritten marks]

CERUMIN®

hidroxiquinolina e trolamina

APRESENTAÇÕES

Cerumin® 0,4mg/mL + 140mg/mL - embalagem contendo 1 frasco com 8 mL de solução otológica.

VIA TÓPICA OTOLÓGICA USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (31 gotas) contém:

0,4 mg de hidroxiquinolina e 140 mg de trolamina, ou seja, 4,5 mg de trolamina por gota.

Veículo constituído de: glicerol, ácido bórico, sulfito de sódio, edetato dissódico di-hidratado e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Cerumin® solução otológica é indicado para a remoção da rolha de cerume.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hidroxiquinolina: Na formulação do produto, é adicionada a base livre sendo adicionado ácido bórico formando-se in situ o borato de 8-hidroxiquinolina, sendo que na análise química observa-se o doseamento da base livre. A hidroxiquinolina é um agente quelante metálico com ação antimicrobiana, usado em medicina humana no tratamento de queimaduras suaves e hemorróidas, como agente anti-caspa, no tratamento da vaginite, em amebíase intestinal e em preparações dermatológicas.¹

Considerado não carcinogênico (categoria 3) 2, havendo referência de que mesmo a dose de 349 mg/kg de peso corporal (mg/kg bw) quando administrado diariamente por 2 anos não induz qualquer efeito observável, sendo considerado segura quando administrado diariamente, via oral, a concentrações de até 3000 ppm 90,3%) durante 2 anos.³

Trolamina: Quando aplicada topicamente sobre a pele intacta, usando água ou acetona como veículo, é rápida e intensamente absorvida, não apresentando, porém, efeitos sistêmicos e sendo eliminada pela urina sem ser metabolizada, com pequena meia-vida na corrente sanguínea.⁴

Observa-se que apenas em estudos crônicos em doses elevadas, realizados em animais durante 2 anos de tratamento tópico não foram observados quaisquer efeitos.^{5,6,7}

Empregada como agente emulsionante em diversas formulações tópicas, tendo sido observado um caso de alergia manifestada pelo uso de caneta cuja tinta continha trietanolamina.⁸

¹IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man: some miscellaneous Pharmaceutical substances, 13, 101 – 112 (1976).

²8-hydroxyquinoline. The carcinogenic potency project. Disponível em <<http://potency.berkeley.edu/chepages/8-hydroxyquinoline.html>>.

³National Toxicology Program Technical Report 276 (NTP TR 276).

⁴STOOT, W.T. e col. Food and Chemical toxicology, 38, 1043 – 1951 (2000).

⁵TOXLINE. Documento número: RISKLINE/1993120021.

⁶National Toxicology Program Tech REport Series, May (518), 5-163 92204).

⁷TRIETHANOLAMINE. The carcinogenic potency Project. Disponível em <<http://potency.berkeley.edu/chempages/triethanolamine.html>>.

⁸Hamilton, T.K.; Zug, K.A. Am J. Contact Dermatitis, 7 (3) 164-5 (1996).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Cerumin® solução otológica contém o ingrediente ativo trolamina, agente saponificante de gorduras e da cera, e hidroxiquinolina que atua como fungistático e desinfetante. Estas duas substâncias auxiliam na remoção de secreção do ouvido.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pessoas que tenham sensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento deve ser utilizado exclusivamente nos ouvidos.

O contato com os olhos e a pele pode causar irritação. Em caso de contato, lavar o local com água em abundância. A instilação acidental no nariz pode causar irritação da mucosa nasal. Se isso ocorrer, lavar as narinas com água em abundância.

CARCINOGÊSE, MUTAGÊNESE, DIMINUIÇÃO DA FERTILIDADE

Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico ou mutagênico do produto ou possível diminuição da fertilidade em machos e fêmeas.

GRAVIDEZ

Não foram realizados estudos de reprodução em animais com Cerumin® solução otológica. Não se sabe se a trolamina pode causar dano ao feto quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. A trolamina deve ser administrado a mulheres grávidas somente se for estritamente necessário. Este medicamento pertence à categoria C de risco de gravidez. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

LACTANTES

Não se sabe se a droga é excretada no leite materno. Como muitas drogas são excretadas no leite humano, deve-se ter cautela quando a trolamina for administrado a mulheres lactantes.

CRIANÇAS

A segurança e a eficácia do Cerumin® solução otológica foi estabelecida em pacientes pediátricos. O uso de trolamina é suportado pela evidência de estudos adequados e bem controlados em adultos e crianças com mais de doze anos de idade, e informações de segurança em recém-nascidos e demais pacientes da pediatria.

IDOSOS

Não foram observadas diferenças na eficácia e segurança entre pacientes idosos e outros pacientes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até o momento não foram observadas interações medicamentosas com o uso do Cerumin® solução otológica, entretanto não se recomenda utilizar outro medicamento em conjunto antes da remoção do excesso de cera no ouvido.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazene o frasco de CERUMIN® Solução Otológica em temperatura ambiente entre 15 e 30°C. A validade do produto é de 14 meses. **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. Após aberto, válido por 28 dias. CERUMIN® Solução Otológica é uma solução de coloração amarelo claro a âmbar. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

TODO O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Pingar 5 gotas de Cerumin® solução otológica no ouvido 3 vezes por dia. A aplicação deve ser feita com a pessoa deitada com o ouvido afetado para cima. Esta posição deve ser mantida por 5 minutos para facilitar a penetração do produto. A volta (saída ou refluxo) da solução de CERUMIN® Solução Otológica após a sua aplicação no ouvido é comum e absolutamente normal.

Além de evitá-la ou reduzi-la, o tamponamento do ouvido com algodão auxiliará a remoção dos acúmulos ceruminosos, pois o algodão ficará embebido com o cerume dissolvido.

A segurança de Cerumin® solução otológica com doses ou frequência de administração maiores não foi estabelecida.

A segurança do uso de Cerumin® solução otológica por outras vias de administração não foi estabelecida.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Assim como qualquer medicamento, podem ocorrer reações indesejáveis com a aplicação de Cerumin® solução otológica.

Reação incomum (ocorre entre 0,1 a 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): Pode ocorrer dermatite em pacientes sensíveis.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose o excesso de medicamento irá escorrer pelo conduto auditivo externo (orelha).

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.0068.1116

Farm. Resp.: Tatiana Torres Pubill – CRF-SP N° 41.752

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Novartis Biociências S.A., São Paulo, SP.

SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR, NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.



VPS4

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
17/05/2017	09198911/71	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/05/2017	09198911/71	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/05/2017	-Dizeres Legais	VP VPS	0,4 MG/ML + 140 MG/ML SOL OTO FR OPC GOT X 8 ML
27/06/2017	1299299/17-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2017	1299299/17-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2017	- Como devo usar este medicamento - Dizeres Legais	VP1 VPS1	0,4 MG/ML + 140 MG/ML SOL OTO FR OPC GOT X 8 ML
20/10/2017	2130854/17-3	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/10/2017	2130854/17-3	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/10/2017	-Dizeres Legais	VP1 VPS1	0,4 MG/ML + 140 MG/ML SOL OTO FR OPC GOT X 8 ML
18/07/2018	NA	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/07/2018	NA	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/07/2018	-Composição (DCB) - Onde, Como e Por Quanto Tempo Posso Guardar Este Medicamento? -Dizeres Legais -Composição (DCB) - Advertências e Precauções - Cuidados de Armazenamento do Medicamento - Reações Adversas - Dizeres Legais	VP4 VPS4	0,4 MG/ML + 140 MG/ML SOL OTO FR OPC GOT X 8 ML

Cerumin (hidroxiquinolina/ trolamina) / solução otológica / 0,4 mg/ml / 140 mg/ml



achē

011533

Bula
item 505
item 509

LEVOID

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Comprimido



BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

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

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LEVOID

levotiroxina sódica

APRESENTAÇÕES

Comprimidos 25 mcg:

embalagens com 15, 30 ou 100 comprimidos

Comprimidos 38 mcg:

embalagens com 15, 30 ou 100 comprimidos

Comprimidos 50 mcg:

embalagens com 15, 30 ou 100 comprimidos

Comprimidos 75 mcg:

embalagens com 15, 30 ou 100 comprimidos

Comprimidos 88 mcg:

embalagens com 15, 30 ou 100 comprimidos

Comprimidos 100 mcg:

embalagens com 15, 30 ou 100 comprimidos

Comprimidos 112 mcg:

embalagens com 15, 30 ou 100 comprimidos

Comprimidos 125 mcg:

embalagens com 15, 30 ou 100 comprimidos

Comprimidos 150 mcg:

embalagens com 15, 30 ou 100 comprimidos

Comprimidos 175 mcg:

embalagens com 15, 30 ou 100 comprimidos

Comprimidos 200 mcg:

embalagens com 15, 30 ou 100 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de LEVOID 25 mcg contém:

levotiroxina sódica 25 mcg

Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica e povidona.

Cada comprimido de LEVOID 38 mcg contém:

levotiroxina sódica 38 mcg

Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, povidona e corante amarelo lake blend LB 282.

Cada comprimido de LEVOID 50 mcg contém:

levotiroxina sódica 50 mcg

Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, povidona e corante azul FDC nº 2 laca de alumínio.

Cada comprimido de LEVOID 75 mcg contém:

levotiroxina sódica 75 mcg

Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, povidona, corante azul FDC nº 1 laca de alumínio e corante vermelho FDC nº 3 laca de alumínio.

Cada comprimido de LEVOID 88 mcg contém:

levotiroxina sódica 88 mcg

Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, povidona e corante amarelo lake blend LB 282.

Cada comprimido de LEVOID 100 mcg contém:

levotiroxina sódica 100 mcg

Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, povidona e corante amarelo FDC nº 6 laca de alumínio.

Cada comprimido de LEVOID 112 mcg contém:

levotiroxina sódica 112 mcg

Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, povidona e corante vermelho FDC nº 3 laca de alumínio.

Cada comprimido de LEVOID 125 mcg contém:

levotiroxina sódica 125 mcg

Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, povidona, corante azul FDC nº 1 laca de alumínio e corante amarelo lake blend LB 282.

Cada comprimido de LEVOID 150 mcg contém:

levotiroxina sódica 150 mcg

Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, povidona e corante vermelho ponceau 4R laca de alumínio.

Cada comprimido de LEVOID 175 mcg contém:

levotiroxina sódica 175 mcg

Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, povidona, corante azul FDC nº 2 laca de alumínio e corante amarelo lake blend LB 282.

Cada comprimido de LEVOID 200 mcg contém:

levotiroxina sódica 200 mcg

Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, povidona, corante vermelho ponceau 4R laca de alumínio e corante azul FDC nº 2 laca de alumínio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para terapia de reposição ou suplementação hormonal em pacientes com hipotireoidismo congênito ou adquirido de qualquer etiologia (exceto no hipotireoidismo transitório, durante a fase de recuperação de tireoidite subaguda). Nesta categoria, incluem-se: cretinismo, mixedema e hipotireoidismo comum em pacientes de qualquer idade (crianças, adultos e idosos) ou fase (por exemplo, gravidez); hipotireoidismo primário resultante de déficit funcional, atrofia primária da tireóide, ablação total ou parcial da glândula tireóide, com ou sem bócio; hipotireoidismo secundário (hipofisário) ou terciário (hipotalâmico), hipotireoidismo devido a medicamentos e outras substâncias exógenas.

LEVOID é indicado como terapia de supressão do TSH hipofisário no tratamento ou prevenção dos vários transtornos especificados da tireóide, inclusive nódulos tireoidianos, tireoidite linfocítica subaguda ou crônica (tireoidite de Hashimoto), bócio multinodular e na regressão de metástases de neoplasias malignas de tireóide tireotropino-dependentes como os carcinomas foliculares e papilares (o carcinoma medular de tireóide geralmente não responde a essa terapia).

Como agente diagnóstico nos testes de supressão, auxiliando no diagnóstico da suspeita de tireotoxicose não especificada ou de glândula tireóide autônoma.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

a) Hipotireoidismo subclínico:

A levotiroxina na dose de 0,05 mg por dia mostrou-se efetiva na melhora dos sintomas do hipotireoidismo subclínico em um estudo clínico controlado. Os sintomas melhoraram em 8 de 14 pacientes tratados com levotiroxina em comparação a 3 de 12 pacientes tratados com placebo.

b) Hipotireoidismo congênito:

Em estudo de avaliação de longo prazo, incluindo 49 adultos previamente tratados com reposição de tiroxina em virtude de hipotireoidismo congênito, verificou-se não terem ocorrido efeitos adversos posteriores decorrentes do tratamento nos parâmetros relacionados à memória, atenção e comportamento, utilizando-se doses altas de tiroxina.

Em um outro estudo avaliando, após seguimento de 5 anos e 9 meses, a utilização de altas doses de levotiroxina em 18 crianças portadoras de hipotireoidismo congênito tratadas com doses médias de 12 mcg/kg/dia, verificou-se que os pacientes tratados precocemente com doses altas de levotiroxina tiveram desenvolvimento global normal e entrada adequada no período escolar.

c) Terapia supressiva de TSH por estimulação com levotiroxina em pacientes com doença tireoidiana nodular:

A terapia supressiva de TSH com levotiroxina foi avaliada em diversos estudos clínicos, com resultados não uniformes.

Em três estudos randomizados prospectivos, incluindo 167 pacientes tratados durante 6 meses a 1,5 anos com levotiroxina para redução de tamanho de nódulo tireoidiano, o resultado final não mostrou efeito mais eficaz que o placebo.

Em estudo randomizado placebo-controlado, foi comparada a utilização de levotiroxina em diferentes doses a fim de propiciar supressão de TSH em nível alto ou baixo em 49 pacientes.

Na análise final, após 12 meses, reduções maiores que 50% no volume do nódulo foram observadas em 37,5% dos pacientes que tiveram um alto grau de supressão e em 41,6% daqueles que tiveram um menor grau de supressão, não havendo diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

Em outros dois estudos, utilizando a terapia de supressão do TSH verificou-se, no primeiro, resultado significativo na redução de volume do nódulo após 6 meses de tratamento e, no outro, decréscimo maior que 50% no tamanho do nódulo em 56% dos casos que receberam levotiroxina e em 37% daqueles que não tiveram o TSH suprimido.

Embora ambos estudos não tenham sido controlados por placebo, a porcentagem de pacientes onde houve redução no tamanho do nódulo foi maior que o percentual de 15 a 30% observado em caso de regressão espontânea.

d) Bócio multinodular não-tóxico:

A história natural do bócio multinodular não-tóxico é caracterizada por períodos não-previsíveis de estabilidade e de aumento de volume, tornando difícil avaliar a eficácia da utilização de levotiroxina nesses casos, uma vez que 5 a 10% dos casos, podem apresentar redução espontânea do tamanho da glândula.

Em estudo com 115 pacientes, uma redução maior que 13% no volume total da glândula tireóide foi conseguida em 58% dos pacientes tratados com doses supressivas de TSH por 9 meses, com o volume tireoídiano aumentando novamente após a cessação da terapia.

Uma resposta similar foi obtida em outro estudo com 40 pacientes, não sendo necessário, porém, a utilização de doses supressivas.

e) Bócio difuso:

Em um estudo clínico, o retorno aos níveis normais de TSH sérico com a utilização de levotiroxina, permitiu o decréscimo médio de 32% no volume tireoídiano, com cerca de 50% dos casos mantendo um tamanho normal da tireóide após 2 anos de terapia.

Em outro estudo, a utilização de levotiroxina isolada ou em combinação com iodo mostrou-se tão efetiva quanto o iodo isolado no tratamento do bócio endêmico. Nesse estudo 166 pacientes receberam tanto levotiroxina na dose de 150 mcg/dia como iodo 400 mcg/dia ou uma combinação de 75 mcg/dia de levotiroxina e 200 mcg de iodo durante 8 meses, obtendo-se uma redução comparável no volume do bócio em todos os grupos.

f) Pacientes com história de irradiação da tireóide:

Em pacientes que receberam na infância irradiação cervical ou craniana para condições benignas, a terapia profilática com levotiroxina pode ser efetiva para reduzir a recorrência após a ressecção cirúrgica de nódulos benignos, sendo que a dose empregada deve ser suficiente para reduzir o nível de TSH sérico para 0,5 a 1,0 $\mu\text{m/l}$. Pacientes que receberam irradiação cervical na infância para tratamento de condições como doença de Hodgkin, neuroblastoma, tumor de Wilms e leucemia, têm maior incidência de evolução para hipotireoidismo e para o surgimento de nódulos de tireóide, com maior risco de câncer de tireóide induzido por radiação, devendo a terapia com levotiroxina ser iniciada nos casos em que a concentração de TSH ultrapassa 3 $\mu\text{m/l}$. Pacientes que foram submetidos à irradiação quando adultos (exs: linfomas, câncer de mama), têm risco aumentado de desenvolver hipotireoidismo, devendo os níveis séricos de TSH serem monitorados a fim de possibilitar a oportuna reposição com levotiroxina.

g) Câncer de tireóide:

Nos tumores diferenciados de tireóide (papilar e folicular), os quais são responsáveis por 90% de todos os casos de câncer de tireóide, em virtude de sua história natural, caracterizada por crescimento lento, a monitoração clínica deve ser feita por várias décadas antes do câncer ser declarado como curado e, durante tal período, o tratamento recomendado é a utilização de doses suprafisiológicas de levotiroxina para suprimir a secreção de TSH, sendo aceita, na prática clínica a manutenção de níveis de TSH menores do que 0,1 $\mu\text{m/l}$.

Em estudo retrospectivo, avaliando o uso de hormônio de tireóide em pacientes operados de câncer papilífero de tireóide, a recorrência naqueles que fizeram uso da supressão hormonal, foi de 17% em 10 anos, comparada a 34% naqueles não-tratados com hormônios.

h) Hipotireoidismo primário:

Em um estudo clínico randomizado comparativo utilizando LEVOID para avaliação de eficácia e segurança no controle do hipotireoidismo primário, comparou-se o efeito de LEVOID e de outra preparação comercial de L-tiroxina em parâmetros de função tireóidea (TSH e T₄-livre sérico) avaliando-se pacientes portadores de hipotireoidismo primário devido à tireoidectomia total prévia por carcinoma diferenciado de tireóide ou por bócio multinodular exercendo compressão sobre estruturas cervicais.

Nesse estudo, 61 pacientes foram divididos em 2 grupos aleatórios: grupo I (n=31) recebendo 100 microgramas/dia de LEVOID diariamente e grupo II (n=30) recebendo 100 microgramas/dia de outra preparação comercial aprovada de levotiroxina.

As amostras foram coletadas no tempo basal (sem levotiroxina) e após 15, 30 e 45 dias de terapêutica com os hormônios.

Os valores basais de TSH basais (média ± DP) foram de 46,26 ± 26,18 µU/ml (grupo I) e 41,9 ± 23,1 µU/ml (grupo II).

Os valores de TSH declinaram significativamente (F=120,3, p<0,001) com o tempo de uso da levotiroxina, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos I e II.

Da mesma forma, elevou-se significativamente o nível de T₄ sérico nos dois grupos, sem diferença significativa (F=221,9, p<0,001) entre os grupos, demonstrando nítida e crescente ação corretiva em pacientes portadores de hipotireoidismo primário.

Cooper, D.S.; et al: L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Ann Intern Med*, 101: 18-24, 1984

Oerbeck, B.; et al: Congenital hypothyroidism: no adverse effects of high dose thyroxine treatment on adult memory, attention and behaviour. *Arch Dis Child*, 9092:132-7, 2005

Simoneau-Roy, J.; et al: Cognition and behaviour at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pediatr*, 144(6): 747-52, 2004

Koc, M.; Ersoz, H; Akpınar, I; et al: Effect of low-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol* 57:621-628,2002.

Mandel, S.J. et al: Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med*, 119: 492-502, 1993

Hintze, G.; Emrich, D.; Kobberling, J.; et al: Treatment of endemic goiter due to iodine deficiency with iodine, levothyroxine or both: results of a multicentre trial. *Eur J Clin Invest* 19:527-534, 1989.

Neves, SC; Seidenberg, K.; Li C.S; Diz, A; Zanini, A.C; Medeiros-Neto, G.: Ensaio clínico randomizado, aberto, comparativo entre duas formulações de levo-tiroxina para avaliação da eficácia e segurança no controle do Hipotireoidismo primário, 2006.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A glândula tireóide produz triiodotironina (T_3) e tiroxina (T_4) utilizando para tal o iodo que é obtido a partir de fontes dietéticas ou através do metabolismo dos hormônios de tireóide ou de outros componentes iodados.

Cerca de 100 mcg de iodo diários são requeridos para gerar quantidades suficientes de hormônio tireoidiano, sendo que a produção individual normal é de aproximadamente 90 a 100 mcg de T_4 e 30 a 35 mcg de T_3 diariamente.

Estima-se que cerca de 80% do T_3 é derivado do metabolismo periférico e apenas cerca de 20% é produzido diretamente pela glândula tireóide.

A função glandular e a síntese hormonal são reguladas por um sistema de *feedback*, de forma que, as quantidades de levotiroxina, liberadas na circulação por uma glândula tireóide funcionante, são reguladas pela quantidade de hormônio tireoestimulante (TSH) secretada pela parte anterior da glândula hipófise.

A síntese de TSH é, por sua vez regulada tanto pelos níveis de levotiroxina e triiodotironina circulantes como pelo hormônio de liberação da tireotropina (TRH), secretada pelas células tireotrópicas localizadas na porção anterior da glândula pituitária.

A secreção do TSH e do TRH é regulada por um *feedback* negativo a partir do hormônio da tireóide, predominantemente do T_3 circulante ou do T_3 produzido a partir da conversão do T_4 .

Tanto o T_4 como o T_3 circulam ligados primariamente à proteínas carreadoras, sendo que o T_4 liga-se fortemente à globulina ligadora de tiroxina (TBG) e fracamente à pré-albumina tironina-ligadora (TBPA) e albumina (~5%) e o T_3 liga-se fortemente à TBG e fracamente à albumina e em menor escala, à TBPA.

O hipotireoidismo é a mais comum patologia relacionada às deficiências hormonais, apresentando uma ampla variedade de efeitos sobre os órgãos-alvo e uma ampla variedade de repercussões clínicas.

O hipotireoidismo provoca um amplo espectro de manifestações levando, em última análise, a um estado hipometabólico caracterizado principalmente por fadiga, letargia, intolerância ao frio, lentidão de fala e de funções intelectuais, diminuição de reflexos, edema periorbital, secura e espessamento da pele.

Nas crianças com tal estado de deficiência, podem ocorrer atraso de crescimento e da maturação esquelética, além de uma falha de ossificação das epífises e do desenvolvimento do sistema nervoso central.

O principal efeito dos hormônios tireoidianos exógenos é o aumento do índice metabólico dos tecidos, sendo também relacionados com o crescimento e diferenciação dos tecidos.

Propriedades Farmacocinéticas

A absorção da levotiroxina é variável, girando em torno de 48% a 80% das doses administradas. Esta variação de absorção é dependente de vários fatores, tais como: veículos utilizados em sua preparação, conteúdo intestinal, flora intestinal e fatores dietéticos.

A levotiroxina apresenta uma afinidade maior de ligação que a triiodotironina, tanto na circulação, como nas células, o que explica o seu maior tempo de ação.

Diariamente, cerca de 70% de tiroxina (T_4) metabolizada é deiodinada, sendo que após a deiodinação, cerca de 50% da tiroxina é convertida em triiodotironina (T_3).

A meia-vida da levotiroxina (T_4) no plasma normal é de 5,3 a 9,5 dias e em relação à excreção, cerca de 50% é feita através dos rins e 50% se dá pelas fezes.

Parâmetros farmacocinéticos de LEVOID:

Média de IC (90%) dos parâmetros farmacocinéticos de LEVOID:

T _{max} (h) Média (Valor n) (IC 90%)	5,94 (24) (2,67 – 9,21)
C _{max} (ng*ml-1) Média (Valor n) (IC 90%)	115,74 (24) (109,12 – 122,36)
ASC _{0-uth} (ng*h*ml-1) Média (Valor n) (IC 90%)	3865,25 (24) (3474,93 – 4255,56)
ASC _{0-∞} (ng*h*ml-1) Média (Valor n) (IC 90%)	15895,30 (21) (11107,50 – 20683,09)

Ref.: Estudo de biodisponibilidade comparativa entre uma formulação contendo levotiroxina produzida pelo Achē Laboratórios Farmacêuticos (comprimido de 150 mcg) versus formulação comercial de referência (150 mcg) em voluntários sadios. UNIFAC, 2005.

O início da ação da levotiroxina varia em função da gravidade da doença. O tempo médio estimado para início da ação terapêutica após a administração de LEVOID é de algumas semanas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos componentes da fórmula, infarto do miocárdio recente, tireotoxicose não-tratada de qualquer etiologia, insuficiência da supra-renal não-compensada, angina pectoris e hipertensão arterial não tratadas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os hormônios tireoidianos devem ser usados com cautela em pacientes portadores de hipertensão arterial, insuficiência da supra-renal, anorexia acompanhada de desnutrição e tuberculose. A utilização da levotiroxina pode modificar o equilíbrio glicêmico do diabético, levando à necessidade de um aumento da posologia do hipoglicemiante.

Deve-se investigar, antes do início do tratamento, se o paciente faz uso de efedrina, epinefrina ou isoproterenol para tratamento da asma.

Em pacientes com bócio difuso não-tóxico ou doença nodular da tireóide (particularmente o idoso) ou aqueles com doença cardiovascular subjacente, a terapia com levotiroxina sódica é contraindicada se o nível sérico de TSH já estiver suprimido devido ao risco de precipitar tireotoxicose franca (vide item “contraindicações”).

Deve-se ter cautela quando administrar a levotiroxina a pacientes com doenças cardiovasculares e a idosos nos quais há um risco aumentado de doença cardíaca oculta. Nestes pacientes, a terapia com LEVOID deve ser iniciada com doses baixas, devendo ser realizada uma monitoração rigorosa da terapêutica com levotiroxina. Se houver desenvolvimento de sintomas cardíacos ou piora de sintomas já existentes, a dose de levotiroxina deve ser reduzida ou contida por uma semana e então, cautelosamente reiniciada com uma dose menor. A obesidade sem hipotireoidismo não constitui uma indicação para os hormônios tireoidianos usados isoladamente ou em associação. Em doses pequenas são desprovidos de ação e em doses elevadas tornam-se perigosos, especialmente quando associados a substâncias do tipo anfetamina (anorexígenos). A atividade e os eventuais sinais de intolerância só aparecem após um período de latência de 15 dias a 1 mês. Também não se justifica o uso no tratamento da infertilidade masculina ou feminina, a menos que esta seja causada pelo hipotireoidismo.

A levotiroxina tem um índice terapêutico estreito e a respeito da indicação para uso, titulação cuidadosa da dosagem é necessária para evitar as consequências de supertratamento ou subtratamento. Estas

consequências incluem, entre outros, efeitos sobre o crescimento e desenvolvimento, função cardiovascular, metabolismo ósseo, função reprodutiva, função cognitiva, estado emocional, função gastrointestinal e sobre o metabolismo da glicose e dos lipídios. Muitas drogas interagem com levotiroxina sódica, necessitando ajustes na dosagem para manter a resposta terapêutica (vide item “interações medicamentosas”).

Efeitos sobre a densidade mineral óssea:

Em mulheres, a terapia a longo prazo com levotiroxina sódica foi associada com reabsorção óssea aumentada e diminuição da densidade mineral óssea. Tal observação foi mais importante em mulheres pós-menopáusicas utilizando doses de reposição maiores ou em mulheres que estejam recebendo doses supressivas de levotiroxina sódica. Portanto, é recomendado que para esse grupo de pacientes deve ser empregada a dose mínima necessária para atingir a resposta clínica e bioquímica desejada.

Distúrbios endócrinos associados:

Deficiências hormonais hipotalâmicas/pituitárias: em pacientes com hipotireoidismo secundário ou terciário, deficiências hormonais hipotalâmicas/pituitárias adicionais devem ser consideradas e, tratadas quando necessário.

Síndrome poliglandular auto-imune: ocasionalmente, tireoidite auto-imune crônica pode ocorrer em associação com outras doenças auto-imunes, tais como insuficiência adrenal, anemia perniciosa e *diabetes mellitus* insulina-dependente. Pacientes com insuficiência adrenal concomitante devem ser tratados com reposição de glicocorticóides antes do início do tratamento com levotiroxina sódica. Falha ao fazer desta maneira, pode precipitar uma crise adrenal aguda quando a terapia hormonal tireoidiana for iniciada devido ao “clearance” metabólico aumentado de glicocorticóides pelo hormônio tireoidiano.

Outras condições médicas associadas: neonatos com hipotireoidismo congênito parecem ter um risco aumentado para outras anomalias congênitas, com anomalias cardiovasculares (estenose pulmonar, defeito atrial e ventricular septal), sendo a associação mais comum.

Testes laboratoriais:

Gerais:

O diagnóstico de hipotireoidismo é confirmado, medindo-se os níveis de TSH, usando-se um teste de alta sensibilidade (sensibilidade do teste de segunda geração $\leq 0,1$ mIU/l ou sensibilidade do teste de terceira geração $\leq 0,01$ mIU/l) e os níveis de T_4 livre.

A adequação da terapia é determinada pela avaliação periódica de testes laboratoriais apropriados e pela avaliação clínica. A escolha dos testes laboratoriais depende de vários fatores, incluindo a etiologia da doença tireoidiana subjacente, a presença de situações médicas concomitantes como gravidez e o uso de medicações simultâneas. A evidência clínica e laboratorial persistente de hipotireoidismo, apesar de uma dose de reposição de LEVOID aparentemente adequada, pode ser uma indicação de absorção inadequada, pouca aderência, interações medicamentosas ou potência diminuída de T_4 do medicamento.

Adultos:

Em pacientes adultos com hipotireoidismo primário (tireoidal), os níveis séricos de TSH (usando um teste sensível) isolados podem ser utilizados para monitorar a terapia. A frequência da monitoração do TSH durante a titulação da dose de levotiroxina depende da situação clínica, porém é geralmente recomendada em intervalos de 6-8 semanas até a normalização. Para pacientes que tenham recentemente iniciado a terapia com levotiroxina e cujo TSH sérico tenha-se normalizado ou em pacientes que tenham tido sua dosagem ou tipo de levotiroxina alterada, a concentração sérica de TSH deve ser medida após 8-12 semanas. Quando a dose de reposição ótima tiver sido atingida, a monitoração clínica (exame físico) e bioquímica pode ser realizada a cada 6-12 meses, dependendo da situação clínica.

Pediatria:

Em pacientes com hipotireoidismo congênito, a adequação da terapia de reposição deve ser avaliada, medindo-se tanto o TSH sérico (usando um teste sensível) como o T₄ livre ou total. Durante os três primeiros anos de vida, o T₄ sérico livre ou total deve ser mantido, em todos os períodos, em um limite superior à metade da concentração normal. Embora o objetivo da terapia seja, também, normalizar o nível sérico do TSH, isto não é sempre possível em uma pequena porcentagem de pacientes, particularmente nos primeiros meses de terapia, sendo que o TSH pode não normalizar devido a um reestabelecimento do limiar do “feedback” tireoidiano-pituitário como um resultado do hipotireoidismo “intra-útero”. Falha do T₄ sérico ao aumentar o limite acima da metade da concentração normal, dentro de 2 semanas do início da terapia com LEVOID e/ou do TSH sérico ao diminuir abaixo de 20 mU/l dentro de 4 semanas, deve alertar o médico para a possibilidade de que a criança não esteja recebendo terapia adequada, devendo ser realizada uma averiguação cautelosa quanto à aderência, dose da medicação administrada e método de administração antes de aumentar a dose de LEVOID.

A frequência recomendada de monitoração de TSH e T₄ livre ou total em crianças é como se segue: em 2 e 4 semanas após o início do tratamento; a cada 1-2 meses durante o primeiro ano de vida; a cada 2-3 meses entre 1 e 3 anos de idade e a cada 3 a 12 meses depois disso, até o crescimento ser completado. Os intervalos mais frequentes de monitoração podem ser necessários se for suspeita pouca aderência ou se valores anormais forem obtidos. É recomendado que os níveis de TSH e T₄ e um exame físico, se indicados, sejam realizados 2 semanas após qualquer alteração na dosagem de LEVOID. Exame clínico de rotina, incluindo avaliação do crescimento físico, desenvolvimento intelectual e maturação óssea, deve ser realizado em intervalos regulares (vide item “posologia”).

Hipotireoidismo secundário (pituitário) e terciário (hipotalâmico):

A adequação da terapia deve ser avaliada, medindo-se os níveis séricos de T₄ livre, que devem ser mantidos em um limite superior à metade da concentração normal nestes pacientes.

Carcinogênese, mutagênese e dano da fertilidade:

Estudos com animais foram realizados para avaliar os potenciais carcinogênico e mutagênico ou os efeitos da levotiroxina sobre a fertilidade. O T₄ sintético no LEVOID é idêntico àquele produzido naturalmente pela glândula tireoidiana humana. Embora tenha havido uma associação relatada entre terapia hormonal prolongada da tireóide e câncer de mama, isto não foi confirmado. Pacientes recebendo LEVOID para indicações clínicas apropriadas, devem ser titulados à uma dose de reposição eficaz mais baixa.

Gravidez e Lactação:

A levotiroxina atravessa a barreira placentária em quantidade limitada, mas seu uso na prática médica não mostrou efeitos adversos no feto. Assim, o tratamento com LEVOID não precisa ser modificado durante a gravidez, pois não oferece risco para o feto.

O hipotireoidismo durante a gravidez está associado com um índice maior de complicações, incluindo aborto espontâneo, pré-eclâmpsia, natimorto e partos prematuros. O hipotireoidismo materno pode ter um efeito adverso sobre o crescimento e desenvolvimento fetal e infantil.

A quantidade de levotiroxina excretada pelo leite materno é mínima e não está associada a nenhum efeito colateral ou potencial tumorogênico. Quantidades adequadas de levotiroxina são necessárias para manter a lactação normal.

Categoria de risco de gravidez: A

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

Populações especiais

Uso em idosos e outros grupos de risco:

Devido à prevalência aumentada de doença cardiovascular entre os idosos, a terapia com levotiroxina não deve ser iniciada com doses de reposição plenas. Em pacientes cardiopatas e/ou idosos, a terapia com LEVOID deve ser iniciada com doses baixas, por exemplo, 25-50 mcg de levotiroxina. Nesses pacientes, deve ser realizada uma monitoração rigorosa da terapêutica com levotiroxina (vide item "posologia").

A utilização da levotiroxina pode modificar o equilíbrio glicêmico do diabético, levando à necessidade de um aumento da posologia do hipoglicemiante.

Uso em crianças:

O objetivo do tratamento em pacientes pediátricos com hipotireoidismo é atingir e manter o crescimento físico e o desenvolvimento intelectual normais. A dose inicial de levotiroxina varia com a idade e peso corpóreo (vide item "posologia"). Ajustes nas dosagens são baseados na avaliação dos parâmetros clínicos e laboratoriais individuais do paciente. Em crianças nas quais um diagnóstico de hipotireoidismo permanente não tenha sido estabelecido, é recomendado que a administração de levotiroxina seja descontinuada por um período-teste de 30 dias, mas somente após a criança ter no mínimo 3 anos de idade. Os níveis séricos de T_4 e TSH devem ser, então, obtidos. Se o T_4 for baixo e TSH alto, o diagnóstico de hipotireoidismo permanente é estabelecido e a terapia com levotiroxina deve ser reinstituída.

Se os níveis de T_4 e TSH forem normais, eutireoidismo pode ser suposto e, portanto, o hipotireoidismo pode ser considerado ter sido transitório. Neste caso, entretanto, o médico deve cuidadosamente monitorar a criança e repetir os testes de função da tireóide, se quaisquer sinais ou sintomas de hipotireoidismo se desenvolverem. Neste cenário, o médico deve ter um alto índice de suspeita de relapso. Se os resultados do teste de retirada da levotiroxina não forem conclusivos, acompanhamento cauteloso e teste subsequente serão necessários uma vez que crianças mais severamente afetadas podem se tornar clinicamente hipotireoidianas quando o tratamento for descontinuado por 30 dias. Um caminho alternativo é reduzir a dose de reposição da levotiroxina pela metade durante o período-teste de 30 dias.

Se, após 30 dias, o TSH sérico estiver elevado acima de 20 mU/l, o diagnóstico de hipotireoidismo permanente é confirmado e a terapia plena de reposição deve ser recomeçada. Contudo, se o TSH sérico não tiver aumentado mais que 20 mU/l, o tratamento com levotiroxina deve ser descontinuado por um outro período-teste de 30 dias seguido pela repetição do teste de T_4 e TSH. A presença de condições médicas concomitantes devem ser consideradas em certas circunstâncias clínicas e, se presentes, tratadas apropriadamente.

No caso de hipotireoidismo congênito, recuperação rápida das concentrações séricas normais de T_4 é essencial para prevenir os efeitos adversos desta doença sobre o desenvolvimento intelectual bem como sobre o crescimento e maturação física total. Portanto, a terapia com LEVOID deve ser iniciada imediatamente após o diagnóstico e é geralmente continuada por toda a vida.

Durante as primeiras 2 semanas de terapia com LEVOID, neonatos devem ser rigorosamente monitorados devido à sobrecarga cardíaca, arritmias e aspiração do lactente ávido. O paciente deve ser monitorado rigorosamente para evitar subtratamento ou supertratamento. O subtratamento pode ter efeitos deletérios sobre o desenvolvimento intelectual e crescimento linear. O supertratamento foi associado com craniosinostose em neonatos e pode afetar adversamente o tempo da maturação cerebral e acelerar a idade óssea com conseqüente fechamento prematuro das epífises e estatura adulta comprometida.

No caso de hipotireoidismo adquirido em pacientes pediátricos, o paciente deve ser monitorado rigorosamente para evitar subtratamento e supertratamento. O subtratamento pode resultar baixo desempenho escolar devido à concentração prejudicada e atividade mental lenta e em estatura adulta reduzida. O supertratamento pode acelerar a idade óssea e resultar em fechamento epifisário prematuro e estatura adulta comprometida. As crianças tratadas podem manifestar um período de parada do crescimento, que pode ser adequada em alguns casos para normalizar a altura adulta. Em crianças com hipotireoidismo severo ou prolongado, a parada do crescimento pode não ser adequada para normalizar a altura adulta.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Muitas drogas afetam a farmacocinética e o metabolismo do hormônio tireoidiano (por exemplo: absorção, síntese, secreção, catabolismo, ligação protéica e resposta do tecido-alvo) e podem alterar a resposta terapêutica ao LEVOID. Além disto, os hormônios e a condição tireoidiana têm efeitos variados sobre a farmacocinética e ações de outras drogas.

Os alimentos podem interferir com a absorção da levotiroxina. Assim, recomenda-se a administração de LEVOID com estômago vazio (meia a 1 hora antes do café da manhã), a fim de aumentar sua absorção. Uma relação de interações está demonstrada abaixo.

Interação Medicamento-Medicamento:

Contraindicado para uso em conjunto:

Medicamento: amifampridina

- Gravidade: Maior

Efeito da interação: aumento de concentração e risco de toxicidade para ambos medicamentos.

Medicamentos: antidepressivos tetracíclicos e tricíclicos.

Efeito da interação: aumento de concentração dos substratos UGT1A1.

Medicamentos: dasabuvir e substratos UGT1A1.

Efeito da interação: risco de hipertensão e taquicardia.

Medicamentos:quetamina.

- Gravidade: Moderada

Efeito da interação: diminuição da absorção de levotiroxina.

Medicamentos: antiácidos (hidróxido de alumínio e magnésio), simeticona, sequestrantes de ácidos biliares (colestipol), carbonato de cálcio, acetato de cálcio, citrato de cálcio, carbonato de lantanum, resinas de troca catiônica (caixalato), sulfato ferroso, sucralfato, magaldrato, colesevelam, cromo, sevelamer,.

Efeito da interação: alteração do transporte de T₄ e T₃ sérico – mas concentração de FT₄ permanece normal, e portanto, o paciente permanece em eutireoidismo

Medicamentos: clofibrato, contraceptivos orais contendo estrógeno, estrógenos (oral), metadona, 5-fluorouracil, mitotano, tamoxifeno, andrógenos/esteróides anabólicos, asparaginase, glicocorticóides, ácido nicotínico.

Efeito da interação: pode resultar em redução da absorção de levotiroxina.

Medicamentos: carbamazepina, hidantoínas, fenobarbital, rifampicina.

Efeito da interação: risco aumentado de sangramento.

Medicamentos: anticoagulantes (orais): derivados da cumarina, derivados da indandiona.

Efeito da interação: diminuição da efetividade do agente antidiabético.

Medicamentos: agentes antidiabéticos (biguanidas, metiglinidas, sulfonilureas, Tiazolidinedionas), insulina, acarbose, sitagliptina.

Efeito da interação: diminuição da efetividade dos glicosídeos cardíacos.

Medicamentos: glicosídeos cardíacos (como a digoxina).

Efeito da interação: diminuição na concentração de tiroxina sérica livre (no sangue).

Medicamentos: estradiol, estriol, estrona.

Efeito da interação: diminuição na efetividade da levotiroxina

Medicamento: imatinibe, ciprofloxacino fenitoína, colestiramina, ácido acetilsalicílico, orlistate.

Efeito da interação: perda de eficácia da levotiroxina.

Medicamento: ritonavir, rifapentina, lopinavir,

Efeito da interação: ocorrência de hipotireoidismo.

Medicamento: ferro

Efeito da interação: aumento dos níveis de TSH.

Medicamento: inibidores de bomba de prótons.

Efeito da interação: aumento de absorção

Medicamentos: teduglutide.

Efeito da interação: aumento da necessidade de levotiroxina

Medicamentos: Inibidores seletivos da receptação de serotonina.

- Gravidade: Menor

Efeito da interação: aumento no nível de hormônio estimulador de tiroxina e diminuição da efetividade da levotiroxina.

Medicamento: cloroquina.

Efeito da interação: diminuição da eficácia da levotiroxina.

Medicamento: raloxifeno.

- Outras interações descritas com medicamentos

Efeito da interação: redução da secreção do TSH

Medicamentos: dopamina/agonistas da dopamina, litio, octreotida.

Efeito da interação: diminuição da secreção do hormônio tireoidiano

Medicamentos: aminoglutetimida, amiodarona, iodo (incluindo agentes de contraste radiográfico contendo iodo), lítio, metimazol, propiltiouracil (PTU),

Efeito da interação: aumento da secreção do hormônio tireoidiano

Medicamentos: amiodarona, iodo (incluindo agentes de contraste radiográfico contendo iodo).

Efeito da interação: redução da atividade T4 5'-deiodinase (dificultando a formação do hormônio da tireóide).

Medicamentos: amiodarona, antagonistas beta-adrenérgicos (ex.: propranolol > 160 mg/dia).

Efeito da interação: redução da ação da levotiroxina.

Medicamentos: contraceptivos orais.

A literatura cita ainda as seguintes interações: citocinas: interferon- α , interleucina-2; hormônios de crescimento: somatrem, somatropina; metilxantina; broncodilatadores (ex.: teofilina); hidrato de cloral; diazepam; etionamida; lovastatina; metoclopramida; 6-mecaptopurina; nitroprussiato; para-aminosalicilato sódico; resorcinol (uso tópico excessivo); diuréticos tiazídicos;

- Interações Medicamento-Alimento:

Farinha de soja (fórmula pediátrica), cereais de semente de algodão, nozes e dieta à base de fibras podem se ligar e diminuir a absorção da levotiroxina sódica do trato gastrointestinal.

- Interações Medicamento-Exames Laboratoriais

Alterações com aumento na concentração de tireoglobulina devem ser consideradas ao analisar-se os níveis séricos de T₄ e T₃ em situações como gravidez, hepatite infecciosa, uso de estrógenos, contraceptivos orais contendo estrógenos e porfiria aguda intermitente. Diminuição da tireoglobulina pode ocorrer em nefrose, hipoproteinemia severa, doença hepática severa, hiponatremia severa, acromegalia e após terapia com andrógenos e corticosteroides.

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 um prazo de 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.

Os comprimidos de LEVOID são todos redondos, de superfície plana e livres de defeitos visíveis, sendo diferentes apenas na cor, conforme sua concentração:

Comprimidos de 25 mcg: brancos.

Comprimidos de 38 mcg: amarelos.

Comprimidos de 50 mcg: azuis.

Comprimidos de 75 mcg: lilás.

Comprimidos de 88 mcg: amarelos.

Comprimidos de 100 mcg: alaranjados.

Comprimidos de 112 mcg: róseos.

Comprimidos de 125 mcg: verdes.

Comprimidos de 150 mcg: vermelhos.

Comprimidos de 175 mcg: verde escuros.

Comprimidos de 200 mcg: roxos.

LEVOID tem sabor e odor característicos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O objetivo da terapia de reposição é atingir e manter um estado eutireoidiano clínico e bioquímico. Na terapia supressiva, o objetivo é inibir o crescimento e/ou função do tecido tireoidiano anormal.

A adequação da dose de LEVOID para atingir estes objetivos, depende de uma variedade de fatores, tais como: a idade do paciente, peso corpóreo, condição cardiovascular, situações médicas concomitantes, incluindo gravidez, medicações simultâneas e a natureza específica da condição a ser tratada. Portanto, as seguintes recomendações servem somente como diretrizes posológicas. A dose deve ser individualizada e ajustes devem ser realizados com base na avaliação periódica da resposta clínica e parâmetros laboratoriais do paciente.

Os alimentos podem interferir com a absorção da levotiroxina. LEVOID é administrado como uma dose única diária, preferencialmente com o estômago vazio, meia a uma hora antes do café da manhã, a fim de aumentar sua absorção. LEVOID deve ser tomado no mínimo com um intervalo de 4 horas das drogas e alimentos que são conhecidas por interferir com sua absorção (vide item "interações medicamentosas"). Tomar os comprimidos com um pouco de água, por via oral.

Devido à meia-vida longa da levotiroxina, o efeito terapêutico máximo em uma dada dose de levotiroxina sódica pode não ser atingido em período inferior de 4-6 semanas.

Deve-se ter cautela quando administrar LEVOID em pacientes com doença cardiovascular subjacente, idosos e aqueles pacientes com insuficiência adrenal concomitante.

As doses administradas de LEVOID variam de acordo com o grau de hipotireoidismo, a idade do paciente e a tolerabilidade individual. A fim de se adaptar a posologia, é recomendável antes de iniciar o tratamento, efetuar as dosagens radioimunológicas do (T_3), (T_4) e do TSH.

Uso em Adultos:

Hipotireoidismo: LEVOID deve ser instituído em doses baixas (50 mcg/dia), que serão aumentadas de acordo com as condições cardiovasculares do paciente.

Dose inicial: 50 mcg/dia, aumentando-se 25 mcg a cada 2 ou 3 semanas, até que o efeito desejado seja atingido. Em pacientes com hipotireoidismo de longa data, particularmente com suspeita de alterações cardiovasculares, a dose inicial deverá ser ainda mais baixa (25 mcg/dia).

Manutenção: 75 a 125 mcg diários sendo que alguns pacientes, com má absorção, podem necessitar de até 200 mcg/dia. A dose de manutenção média é 170 mcg/dia. A falta de resposta às doses de 200 mcg/dia, sugere má absorção, não obediência ao tratamento ou erro de diagnóstico.

Supressão do TSH (câncer de tireóide) / nódulos / bóciolos eutireoidianos em adultos: Dose supressiva média de levotiroxina (T_4) - 2,6 mcg/kg/dia, durante 7 a 10 dias.

Uso em Crianças:

Hipotireoidismo: doses usuais por via oral:

De 1 a 5 anos: 5 a 6 mcg/kg/dia

De 6 a 10 anos: 4 a 5 mcg/kg/dia

Acima de 10 anos: 2 a 3 mcg/kg/dia, até que a dose de adulto seja atingida (usualmente de 150 mcg/dia).

A posologia é em geral estabelecida em função dos resultados das dosagens hormonais.

A dose recomendada é de 2 a 3 mcg/kg/dia.

O esquema posológico para crianças com hipotireoidismo congênito encontra-se sumarizado na tabela 1. Nestes pacientes a terapia com doses plenas deve ser instituída tão logo o diagnóstico seja feito.

Tabela 1 – Doses sugeridas para hipotireoidismo congênito*

Idade	Dose diária	Dose diária / kg peso corporal
0-6 meses	25 – 50 mcg	8-10 mcg
6-12 meses	50 – 75 mcg	6-8 mcg
1-5 anos	75 – 100 mcg	5-6 mcg
6-12 anos	100 – 150 mcg	4-5 mcg
Crianças acima de 12 anos	> 150 mcg	2-3 mcg

* Devem ser ajustadas com base na resposta clínica e testes laboratoriais

Para as crianças com dificuldade de ingerir os comprimidos deve-se proceder da seguinte maneira: triturar o comprimido e dissolvê-lo em pequena quantidade de água. A suspensão pode ser dada em colher ou conta-gotas. Os comprimidos triturados, podem também ser administrados com pequenas quantidades de alimentos (cereais, sucos etc), devendo-se, porém, evitar alimentos que sabidamente diminuem a absorção da levotiroxina, tais como as fórmulas pediátricas ou outras preparações com soja, fibras, sementes, pois esses tipos de alimentos podem interferir na absorção de LEVOID. A suspensão preparada não pode ser estocada para outra dose.

A segurança e eficácia de LEVOID somente é garantida na administração por via oral. Os riscos de uso por via de administração não-recomendada são: a não-obtenção do efeito desejado e ocorrência de reações adversas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em caso de subdosagem, podem reaparecer sintomas de hipotireoidismo, tais como: apatia, cansaço, sonolência, cefaléia, fraqueza, ganho de peso e outros.

As reações adversas associadas com a terapia de levotiroxina são primariamente aquelas de hipertireoidismo devido à superdosagem terapêutica. A seguir são listadas as principais reações adversas:

Frequência das Reações Adversas	
> 1/10 (> 10%)	muito comum
>1/100 e < 1/10 (> 1% e < 10%)	comum (frequente)
> 1/1.000 e < 1/100 (> 0,1% e < 1%)	incomum (infrequente)
> 1/10.000 e < 1.000 (> 0,01% e < 0,1%)	rara
< 1/10.000 (< 0,01%)	muito rara

Relatos com frequência não estimada:

- Gerais: fadiga, aumento do apetite, perda de peso, intolerância ao calor, sudorese, diarreia.
- Sistema nervoso central: cefaléia, hiperatividade, nervosismo, irritabilidade, ansiedade, labilidade emocional, insônia, convulsão, crise epiléptica parcial, pseudotumor cerebral em pacientes pediátricos,

- Cardiovasculares: arritmias (fibrilação atrial), desenvolvimento de cardiopatia hipertrófica, disfunção ventricular esquerda, agravamento de cardiopatias pré-existentes (ex.: angina, infarto do miocárdio e arritmias), palpitações, taquicardia, , aumento da pulsação e da pressão arterial, angina.
- Respiratórias: dispnéia.
- Gastrointestinais: diarreia, vômito, espasmos abdominais e elevações nos testes de função hepática.
- Dermatológicas: alopecia, rubor.
- Endócrinas e Metabólicas: hiponatremia e sintomas relacionados à insuficiência adrenocortical podem ocorrer durante o ajuste ou após a suspensão de uso da levotiroxina, perda de peso
- Reprodutivas: irregularidades menstruais, fertilidade prejudicada.
- Efeitos Imunológicos: reação de hipersensibilidade, diminuição de IgA sérica
- Efeitos Osteomusculares: A longo prazo, o uso de levotiroxina pode provocar redução da densidade mineral óssea, particularmente nas situações em que não é realizado um monitoramento cuidadoso das doses empregadas, fratura óssea, tremores, fraqueza muscular, pseudotumores cerebrais e epífise femoral primária com luxação foram relatados em crianças recebendo terapia com levotiroxina. O supertratamento pode resultar em craniosinostose em neonatos e fechamento prematuro das epífises em crianças com altura adulta comprometida. Em função da ocorrência de reações adversas, a redução ou ajuste de doses deverá ser cuidadosamente avaliada pelo médico.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10.SUPERDOSE

No adulto, a superdose manifesta-se por tireotoxicose, caracterizada, entre outros sintomas, por cefaléia, irritabilidade, taquicardia, sudorese, podendo também ocorrer confusão mental e desorientação. Embolia cerebral, choque, coma e morte também foram relatados nessa situação.

Os sintomas podem não ser aparentes ou podem não ser evidentes até vários dias após a ingestão da levotiroxina sódica.

Na criança, além da tireotoxicose, uma dosagem alta prolongada pode dar origem a uma precocidade da maturação óssea e até mesmo, durante os primeiros meses de vida, a uma craniosinostose prematura.

Superdose aguda maciça:

Trata-se de uma situação de emergência com risco de vida, devendo a instituição de medidas de suporte e o tratamento sintomático, serem tomadas em caráter imediato. Caso não haja contra-indicações (coma, perda de reflexo de deglutição, convulsões), deve ser feito o esvaziamento gástrico para reduzir a absorção gastrointestinal da droga, podendo ser utilizados também o carvão ativado e a colestiramina para tal finalidade.

Medicamentos capazes de antagonizar os efeitos centrais e periféricos dos hormônios, principalmente os decorrentes da atividade simpática aumentada, devem ser utilizados caso não haja contra-indicação (em geral, propranolol).

O suporte respiratório deve ser realizado, devendo-se manter o controle de possível insuficiência cardíaca e de arritmias cardíacas. Febre, hipoglicemia e desidratação devem ser controladas.

Drogas de ação antitireoidiana (ex: metimazol ou propiltiouracil), seguidas após uma ou duas horas por doses altas de iodo, podem ser utilizadas para inibir a síntese e liberação dos hormônios tireoidianos.

Glicocorticóides podem ser utilizados para inibir a conversão de T₄ para T₃.

Outras medidas como plasmaferese, hemoperfusão e transfusão sanguínea devem ser reservadas para casos onde a deterioração clínica persista após o uso das medidas convencionais.

Em virtude da forte ligação do T₄ às proteínas, o uso de diálise é capaz de remover uma quantidade muito pequena da medicação.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0366

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann CRF-SP nº 30.138

Fabricado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Guarulhos - SP

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/10/2016



CAC

Central de Atendimento
a Clientes

0800 701 6900

cac@ache.com.br

8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)



achē

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
11/10/2016	-	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	Adequação a RDC 47/09	VP/VPS	Comprimidos: 25 mcg, 38 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg,

Bula
item 537

011543

[Handwritten signature]

Duo-travatan[®]
(travoprostá + Maleato de Timolol)

Novartis Biociências S.A.
Solução Oftálmica Estéril
0,04 mg/mL + 5,0 mg/mL

Bula Profissional de Saúde

(M)

[Handwritten signatures]

COMERCIAL

DUO-TRAVATAN®

 travoprostá
maleato de timolol

APRESENTAÇÕES

Solução oftálmica estéril

Frasco plástico conta-gotas contendo 2,5 mL ou 5 mL de solução oftálmica

VIA TÓPICA OCULAR
USO ADULTO
COMPOSIÇÃO

Cada mL (36 gotas) contém:

0,04 mg de travoprostá e 6,8 mg de maleato de timolol (equivalente a 5 mg de maleato base), ou seja, 1,12 µg de travoprostá e 0,140 mg de timolol base por gota.

Veículo constituído de: manitol, óleo de rícino polioxil 40 hidrogenado, propilenoglicol, cloreto de sódio, ácido bórico, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico, poliquaternium-1 como conservante e água purificada q.s.p. 1 mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÕES

DUO-TRAVATAN® é indicado para a redução da pressão intraocular elevada em pacientes adultos com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular, nos quais a terapia com um único agente (betabloqueadores ou análogos da prostaglandina) não é suficiente para reduzir a pressão intraocular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Efeitos clínicos

 Em um estudo clínico de 12 meses, em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular e pressões intraoculares basais médias de 25 a 27 mmHg, o efeito médio de redução da PIO quando DUO-TRAVATAN® foi administrado uma vez ao dia, pela manhã, foi de 8 a 10 mmHg. A não-inferioridade do DUO-TRAVATAN® em comparação com latanoprostá 50 µg / ml + timolol 5 mg / ml na redução média da PIO foi demonstrada em todos os pontos temporais em todas as visitas.¹

 Em um estudo clínico de 3 meses, em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular e pressões intraoculares basais médias de 27 a 30 mmHg, o efeito redutor da PIO média gerado por DUO-TRAVATAN®, aplicado uma vez por dia, pela manhã, foi de 9 a 12 mmHg, 1 a 2 mmHg maior que TRAVATAN® (Solução Oftálmica de travoprostá 0,004%), aplicado uma vez por dia à noite, e 2 a 3 mmHg maior que a Solução Oftálmica de Timolol 0,5%, aplicada 2 vezes por dia. O efeito redutor máximo da PIO gerado por DUO-TRAVATAN® foi observado às 8:00 h da manhã (24 horas após a aplicação) foi observada em relação ao travoprostá em todas as visitas ao longo do estudo.¹

 Em dois estudos clínicos controlados de 3 meses em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular e pressões intraoculares basais médias de 23 a 26 mmHg, o efeito redutor da PIO média gerado pelo DUO-TRAVATAN®, aplicado uma vez por dia pela manhã, foi de 7 a 9 mmHg. As reduções médias da PIO foram similares àquelas alcançadas pela terapia concomitante de Solução Oftálmica de travoprostá 0,004%, aplicado uma vez por dia à noite e a Solução Oftálmica de Timolol 0,5% aplicada uma vez por dia pela manhã.¹

 Os critérios de inclusão foram similares entre os estudos, com a exceção dos critérios de PIO de entrada e resposta a prévio tratamento da PIO. O desenvolvimento clínico de DUO-TRAVATAN® incluiu tanto os pacientes sem tratamento e pacientes em terapia. Capacidade insuficiente de resposta à monoterapia não foi um critério de inclusão. Os dados existentes sugerem que a dose à noite pode ter algumas vantagens na redução média da PIO. Apreciação deve ser dada a conveniência do paciente e seu provável cumprimento ao se recomendar a administração manhã vs noite.¹
Dados de segurança pré-clínico

Em macacos, a administração de DUO-TRAVATAN® duas vezes por dia foi mostrado para induzir um aumento fenda palpebral e aumento da pigmentação da íris semelhante ao observado com a administração ocular de prostanoídes.

Travoprostá

A administração ocular tópica de travoprostá em macacos em concentrações de até 0,012% no olho direito, duas vezes diariamente por um ano não resultou em toxicidade sistêmica.

Estudos de toxicidade reprodutiva com travoprostá foram realizados em ratos, camundongos e coelhos por via sistêmica. Os resultados estão relacionados com a atividade agonista do receptor FP no útero, com morte embrionária precoce, perda pós-implantação, fetotoxicidade. Em ratos fêmeas grávidas, administração sistêmica de travoprostá em doses maiores de 200 vezes a dose clínica durante o período de organogênese resultou em um aumento da incidência de malformações. Os baixos níveis de radioatividade foram medidos no líquido amniótico e tecidos fetais de ratas grávidas administrados ³H-Travoprostá. Estudos de reprodução e desenvolvimento demonstraram um potente efeito sobre a perda fetal com uma elevada taxa observada em ratos e camundongos (180 pg / ml e 30 pg plasma / ml, respectivamente), com exposições 1,2-6 vezes a exposição clínica (até 25 pg / ml).²

Timolol

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano baseados em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, carcinogênico potencial. Estudos de toxicidade reprodutiva com timolol revelaram atraso na ossificação fetal em ratos, sem efeitos adversos sobre o desenvolvimento pós-natal (7.000 vezes a dose clínica) e aumento da reabsorção fetal em coelhos (14.000 vezes a dose clínica).²

Referências bibliográficas

- 1 - Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS)/Product Information – Safety sections – Adverse reactions, Pregnancy, lactation and males of reproductive potential and clinical studies. TDOC-0053622 v.1.0. July-2017.
- 2 - Non-Clinical Overview – PCS Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Non-clinical safety section. v.1.0 , July-2017.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos oftalmológicos, antiglaucomatoso e mióticos. **ATC código:** S01ED51

Mecanismo de ação

DUO-TRAVATAN[®] contém dois componentes ativos, travoprostá e maleato de timolol, que reduzem a pressão intraocular por mecanismos de ação complementares e o efeito combinado resulta numa redução adicional da PIO em comparação com qualquer composto sozinho.

Travoprostá, um análogo de prostaglandina F_{2α}, é um agonista altamente seletivo do receptor prostanoide FP, que reduz a pressão intraocular pelo aumento do escoamento do humor aquoso pela malha trabecular e via uveoescleral. A redução da pressão intraocular inicia-se dentro de aproximadamente 2 horas após a administração e o efeito máximo é atingido após 12 horas. Uma redução significativa da pressão intraocular pode ser mantida por períodos que excedem 24 horas com uma única dose. Timolol é um agente não-adrenérgico seletivo, que não apresenta atividade simpatomimética intrínseca, depressora miocárdica direta ou anestésica local (estabilizadora de membrana) significativas. Estudos tonográficos e fluorofotométricos no homem indicam que sua ação predominante está relacionada à formação reduzida de humor aquoso e um leve aumento na facilidade do escoamento.

Propriedades farmacodinâmicas

Travoprostá aumentou significativamente o fluxo sanguíneo do nervo óptico em coelhos, após 7 dias de administração tópica ocular (1,4 microgramas uma vez por dia).

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Travoprostá e timolol são absorvidos através da córnea, onde a travoprostá sofre rápida hidrólise do éster para o ácido livre ativo. Após a aplicação tópica ocular de DUO-TRAVATAN[®] Solução Oftálmica, uma vez por dia, em indivíduos saudáveis, durante 5 dias, as concentrações plasmáticas de ácido livre de travoprostá foram abaixo do limite de quantificação do ensaio de 0,010 ng/mL na maioria das amostras.. As concentrações de ácido livre quantificáveis foram observáveis em alguns casos dentro de uma hora pós-dose, variando de 0,010 a 0,030 ng/mL. A C_{max} estacionária de timolol foi de 1,34 ng/mL e o T_{max} foi de aproximadamente de 0,69 horas após aplicação tópica ocular de DUO-TRAVATAN[®]. O tempo de meia-vida de eliminação de timolol é de aproximadamente 4 horas.

Distribuição

Travoprostá ácido livre pode ser medida no humor aquoso durante as primeiras horas nos animais e no plasma humano somente durante 1 hora após a aplicação tópica ocular de DUO-TRAVATAN[®] solução oftálmica. Timolol pode ser medido no humor aquoso após aplicação tópica ocular de timolol e no plasma por até 12 horas após a aplicação tópica ocular de DUO-TRAVATAN[®] Solução Oftálmica.

Metabolismo

O metabolismo é a principal via de eliminação de travoprostá e o ácido livre ativo. As vias metabólicas sistêmicas são similares às da prostaglandina endógena F_{2α}, que se caracterizam pela redução da ligação dupla 13-14, oxidação do 15-hidroxi e clivagens β-oxidativas da cadeia lateral superior. Nos humanos, timolol é primeiramente metabolizado pelo CYP2D6 por duas rotas envolvendo oxidação por abertura do anel da morfolina. Uma rota produz uma cadeia lateral de etanolamina no anel tiadiazol e a outra uma cadeia lateral no nitrogênio da morfolina e uma segunda cadeia lateral similar com um grupo carbonil adjacente ao nitrogênio. O CYP2C19 desempenhou um papel menor no timolol. O T_{1/2} de eliminação terminal aparente do timolol no plasma é de aproximadamente 4 horas após a aplicação tópica ocular de DUO-TRAVATAN® Solução Oftálmica.

Excreção

Travoprostá ácido livre e seus metabólitos são excretados principalmente pelos rins, menos de 2% da dose tópica ocular de travoprostá foi recuperada na urina como ácido livre. Timolol e seus metabólitos são principalmente excretados pelos rins. Aproximadamente 20% de uma dose de timolol é excretada intacta na urina e o restante é excretada na urina como metabólitos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade aos princípios ativos ou qualquer outro componente deste produto.
- Doença respiratória reativa, incluindo asma brônquica ou histórico de asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica severa.
- Bradicardia sinusal, doença do nó sinusal (incluindo bloqueio sinoatrial), bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau, insuficiência cardíaca manifesta ou choque cardiogênico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**Gerais**

- Como outros agentes oftálmicos aplicados topicamente, travoprostá e timolol são absorvidos sistemicamente. Devido ao componente beta-adrenérgico no timolol oftálmico, os mesmos tipos de doenças cardiovasculares, pulmonares e outras reações adversas podem ocorrer como observado com bloqueadores beta-adrenérgicos sistêmicos.
- Ao usar oclusão nasolacrimal ou fechar as pálpebras durante 2 minutos, a absorção sistêmica é reduzida. Isso pode resultar em uma diminuição das reações adversas sistêmicas e um aumento na atividade local.

Distúrbios cardíacos

- Em pacientes com doenças cardiovasculares (por exemplo, doença coronária cardíaca, angina de Prinzmetal e insuficiência cardíaca) e hipotensão, a terapia com betabloqueadores deve ser criticamente avaliada e a terapia com outras substâncias ativas deve ser considerada. Pacientes com doenças cardiovasculares devem ser observados em relação a sinais de deterioração dessas doenças e de reações adversas.

Distúrbios vasculares

- Os pacientes com graves distúrbios/doenças circulatórias periféricas (ou seja, as formas graves da doença de Raynaud ou síndrome de Raynaud) devem ser tratados com precaução.

Distúrbios respiratórios

- Reações respiratórias, incluindo morte devido a broncoespasmo em pacientes com asma têm sido relatadas após a administração de alguns betabloqueadores oftálmicos.

Hipoglicemia / diabetes

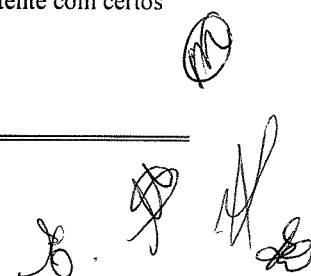
- Os betabloqueadores devem ser administrados com precaução em pacientes sujeitos a hipoglicemia espontânea ou a pacientes com diabetes lábil, uma vez que os betabloqueadores podem mascarar os sinais e sintomas da hipoglicemia aguda.

Hipertireoidismo

- Os betabloqueadores podem também mascarar os sinais do hipertireoidismo.

Fraqueza muscular

- Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos têm sido relatados potencializar a fraqueza muscular consistente com certos sintomas miastênicos (por exemplo, diplopia, ptose e fraqueza generalizada).

Outros agentes betabloqueadores

- O efeito sobre a pressão intraocular ou os efeitos conhecidos dos betabloqueadores sistêmicos podem ser potencializados quando timolol é administrado a pacientes que já recebem um agente betabloqueador por via sistêmica. A resposta destes pacientes deve ser cuidadosamente observada. A utilização de dois agentes bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos não é recomendado (vide “Interações Medicamentosas”).

Reações anafiláticas

- Enquanto estiver utilizando agentes betabloqueadores, os pacientes com história de atopia ou história de reações anafiláticas graves a uma variedade de alérgenos, podem ser mais reativos às doses repetidas com alguns alérgenos e podem não responder às doses usuais de adrenalina utilizadas no tratamento de reações anafiláticas.

Efeitos oculares

- A travoprostá pode alterar gradualmente a cor dos olhos devido ao aumento do número de melanossomas (grânulos de pigmento) nos melanócitos. Antes do tratamento ser instituído, deve-se informar os pacientes da possibilidade de uma mudança permanente na cor dos olhos. A mudança na cor da íris ocorre lentamente e não pode ser notada durante meses ou anos.
- O escurecimento da pele periorbital e/ou palpebral tem sido relatado em associação à utilização de travoprostá.
- A travoprostá poderá alterar gradualmente os cílios do (s) olho (s) tratado (s); essas alterações incluem aumento do comprimento, espessura, pigmentação e/ou número de cílios.
- Edema macular tem sido relatado durante o tratamento com análogos da prostaglandina F2a. Utilize travoprostá com precaução em pacientes afácicos, pacientes pseudofácicos com danos na cápsula posterior ou anterior do cristalino, ou em pacientes com fatores de risco conhecidos para edema macular.
- DUO-TRAVATAN® Solução Oftálmica deve ser usado com precaução em pacientes com inflamação intraocular ativa, bem como pacientes com fatores de risco com predisposição para uveíte.
- Alterações periorbital e na pálpebra incluindo o aprofundamento dos sulcos palpebrais foram observados com análogos de prostaglandinas.
- Descolamento da coroide foi relatado com a administração de terapia supressora de humor aquoso (por exemplo, timolol, acetazolamida) após procedimentos de filtração.

Anestesia cirúrgica

- Preparações oftalmológicas betabloqueadoras podem bloquear os efeitos beta-agonistas sistêmicos, por exemplo, da adrenalina. O anestesiologista deve ser informado quando o paciente está recebendo timolol.

Interações

O efeito sobre a pressão intraocular ou os efeitos conhecidos do bloqueio beta sistêmico pode ser potencializado quando timolol é administrado aos pacientes que já utilizam um agente betabloqueador sistêmico. A resposta destes pacientes deve ser observada de perto. Não é recomendado o uso de dois agentes betabloqueadores beta-adrenérgico tópico.

Fertilidade, gravidez e lactação

- Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de DUO-TRAVATAN® Solução Oftálmica sobre a fertilidade humana. Os estudos em animais não mostraram efeito de travoprostá ou timolol sobre a fertilidade com doses maiores que 250 vezes a dose máxima ocular recomendada para humanos.

- Gravidez

Não existem, ou existe em quantidade limitada, dados sobre a utilização de DUO-TRAVATAN® solução oftálmica em mulheres grávidas. Estudos em ratos e camundongos com travoprostá revelaram toxicidade reprodutiva. Estudos epidemiológicos não revelaram efeitos de malformações mas mostram um risco de retardo no crescimento intrauterino, quando o betabloqueador é administrado por via oral. Além disso, os sinais e sintomas do betabloqueio (por exemplo, bradicardia, hipotensão, dificuldades respiratórias e hipoglicemia) foram observados no recém-nascido quando betabloqueadores sistêmicos foram administrados à mãe até ao parto.

DUO-TRAVATAN® Solução Oftálmica não deve ser usado durante a gravidez a menos que claramente necessário. No entanto, se DUO-TRAVATAN® Solução Oftálmica for administrado durante a gravidez até o momento do parto, o recém-nascido deve ser cuidadosamente monitorado durante os primeiros dias de vida.

Este medicamento pertence à categoria C de risco de gravidez, e, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

- Lactação

Desconhece-se se o travoprostano proveniente do colírio é excretado no leite materno humano. Estudos em animais mostraram excreção de travoprostano e/ou metabólitos no leite materno. Timolol é excretado no leite materno após administração tópica. Os betabloqueadores orais têm potencial para causar efeitos indesejáveis graves no lactante. No entanto, no caso de administração ocular em doses terapêuticas, as quantidades de timolol presentes no leite materno não são suscetíveis de produzir sintomas clínicos de bloqueio beta na criança. O uso de DUO-TRAVATAN® na amamentação não é recomendado.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Turvação transitória da visão ou outros distúrbios visuais podem afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Se a visão turvar após a instilação, o paciente deve esperar até que a visão normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As seguintes interações são esperadas com DUO-TRAVATAN® devido ao potencial de interações medicamentosas com o mono-componente:

- Betabloqueio sistêmico potencializado (por exemplo, diminuição do batimento cardíaco, depressão), foi relatado durante o tratamento combinado com inibidores da CYP2D6 (por exemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina) e timolol.
- Existe um potencial para efeitos aditivos resultando em hipotensão e/ou bradicardia acentuada quando o colírio com betabloqueador é administrado concomitantemente com bloqueadores dos canais cálcio por via oral, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluindo amiodarona), glicosídeos digitálicos, parassimpaticomiméticos.
- Betabloqueadores podem diminuir a resposta à adrenalina utilizada no tratamento de reações anafiláticas. Cuidado especial deve ser tomado caso você tenha histórico de atopia (tendência hereditária a desenvolver manifestações alérgicas) ou anafilaxia (reação alérgica) (vide "Advertências e Precauções").
- Midríase resultante do uso concomitante de betabloqueadores oftálmicos e adrenalina (epinefrina) tem sido relatada ocasionalmente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento DUO-TRAVATAN® Solução Oftálmica deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). A validade do produto é de 18 meses.

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.

Após aberto, a apresentação 5 mL é válida por 120 dias e as apresentações 1,5 mL e 2,5 mL válidas por 30 dias.

O medicamento DUO-TRAVATAN® Solução Oftálmica é uma solução incolor a amarelo claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada é uma gota no (s) olho (s) afetado (s) uma vez por dia pela manhã ou à noite. Deve ser administrado na mesma hora todos os dias. A dose de DUO-TRAVATAN® Solução Oftálmica não deve exceder uma vez por dia, visto que foi demonstrado que a aplicação com maior frequência de análogos da prostaglandina pode diminuir o efeito redutor da PIO.

Método de administração

Somente para uso ocular.

Se uma dose for perdida, o tratamento deve continuar normalmente com a próxima dose. Se mais de um medicamento estiver sendo usado, os medicamentos devem ser administrados com pelo menos 5 minutos de intervalo. Ao substituir outro medicamento antiglaucomatoso oftálmico por DUO-TRAVATAN®, o outro medicamento deve ser descontinuado e DUO-TRAVATAN® deve ser iniciado no dia seguinte.

Ao usar oclusão nasolacrimal ou fechar as pálpebras durante 2 minutos, a absorção sistêmica é reduzida. Isso pode resultar em uma diminuição dos efeitos colaterais sistêmicos e um aumento na atividade local.

Os pacientes devem ser instruídos para remover as lentes de contatos macias antes da aplicação de DUO-TRAVATAN® e aguardar 15 minutos após instilação da dose antes da reinserção.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram reportadas durante estudos clínicos com DUO-TRAVATAN® solução oftálmica e são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), ou muito rara ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classificação por sistema de órgão	Termo preferido MedDRA (v. 15.1)
Distúrbios do sistema imunológico	Incomum: hipersensibilidade
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum: tontura, cefaleia
Distúrbios oculares	Muito comum: hiperemia ocular Comum: ceratite ponteadada, visão turva, olho seco, dor nos olhos, prurido ocular, desconforto ocular, irritação ocular Incomum: ceratite, irite, conjuntivite, inflamação na câmara anterior, blefarite, fotofobia, acuidade visual reduzida, astenopia, inchaço nos olhos, aumento de lágrimas, eritema da pálpebra, crescimento de cílios. Raro: erosão da córnea, meibomianite (inflamação das glândulas meibomianas, um grupo de glândulas nas pálpebras), hemorragia da conjuntiva, crosta na margem da pálpebra, triquíase, distiquíase
Distúrbios cardíacos	Incomum: bradicardia
Distúrbios vasculares	Incomum: hipertensão, hipotensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Incomum: dispneia Rara: disfonia, broncoespasmo, tosse, irritação na garganta
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Incomum: dermatite de contato, hipertricose, hiperpigmentação da pele, pigmentação periorbital ou da pálpebra Rara: urticária, alteração da cor da pele

Reações adversas a partir de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas foram derivadas da experiência pós-comercialização com DUO-TRAVATAN® através de relatos de casos espontâneos e casos de literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de forma confiável sua frequência, portanto, é categorizado como

desconhecido. As reações adversas a medicamentos são listadas de acordo com as classes de sistema de órgãos (MedDRA).

Classificação por sistema de órgão	Termo preferido MedDRA (v. 15.1)
Distúrbios psiquiátricos	Depressão
Distúrbios oculares	Edema macular, ptose palpebral (queda da pálpebra), sulco de cobertura aprofundado, hiperpigmentação da íris
Distúrbios cardíacos	Dor no peito, palpitações
Distúrbios vasculares	Edema periférico
Distúrbios gastrointestinais	Disgeusia
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Asma
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Erupção cutânea, alopecia

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não se esperam reações específicas com uma superdose ocular do produto. Em caso de ingestão acidental, sintomas de superdose de um betabloqueio sistêmico podem incluir bradicardia, hipotensão, insuficiência cardíaca e broncoespasmo. O tratamento de uma ingestão acidental deve ser sintomático e de suporte.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.1104

Farm. Resp.: Tatiana Torres Pubill – CRF-SP 41.752

Fabricado por:

Alcon Laboratories, Inc., Texas, EUA.

Registrado e importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

® = Marca Novartis AG, Basileia, Suíça

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



GLC 16.05.17
TDOC-0016604 v.2.0
VPS2

011548

[Handwritten mark]

INSTITUCIONAL

[Handwritten mark]

[Handwritten marks]

DUO-TRAVATAN®

travoprostá
maleato de timolol

APRESENTAÇÕES

Solução oftálmica estéril

Frasco plástico conta-gotas contendo 2,5 mL ou 5 mL de solução oftálmica

VIA TÓPICA OCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (36 gotas) contém:

0,04 mg de travoprostá e 6,8 mg de maleato de timolol (equivalente a 5 mg de maleato base), ou seja, 1,12 µg de travoprostá e 0,140 mg de timolol base por gota.

Veículo constituído de: manitol, óleo de rícino polioxil 40 hidrogenado, propilenoglicol, cloreto de sódio, ácido bórico, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico, poliquaternium-1 como conservante e água purificada q.s.p. 1 mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DUO-TRAVATAN® é indicado para a redução da pressão intraocular elevada em pacientes adultos com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular, nos quais a terapia com um único agente (betabloqueadores ou análogos da prostaglandina) não é suficiente para reduzir a pressão intraocular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Efeitos clínicos

Em um estudo clínico de 12 meses, em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular e pressões intraoculares basais médias de 25 a 27 mmHg, o efeito médio de redução da PIO quando DUO-TRAVATAN® foi administrado uma vez ao dia, pela manhã, foi de 8 a 10 mmHg. A não-inferioridade do DUO-TRAVATAN® em comparação com latanoprostá 50 µg / ml + timolol 5 mg / ml na redução média da PIO foi demonstrada em todos os pontos temporais em todas as visitas.¹

Em um estudo clínico de 3 meses, em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular e pressões intraoculares basais médias de 27 a 30 mmHg, o efeito redutor da PIO média gerado por DUO-TRAVATAN®, aplicado uma vez por dia, pela manhã, foi de 9 a 12 mmHg, 1 a 2 mmHg maior que TRAVATAN® (Solução Oftálmica de travoprostá 0,004%), aplicado uma vez por dia à noite, e 2 a 3 mmHg maior que a Solução Oftálmica de Timolol 0,5%, aplicada 2 vezes por dia. O efeito redutor máximo da PIO gerado por DUO-TRAVATAN® foi observado às 8:00 h da manhã (24 horas após a aplicação) foi observada em relação ao travoprostá em todas as visitas ao longo do estudo.¹

Em dois estudos clínicos controlados de 3 meses em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular e pressões intraoculares basais médias de 23 a 26 mmHg, o efeito redutor da PIO média gerado pelo DUO-TRAVATAN®, aplicado uma vez por dia pela manhã, foi de 7 a 9 mmHg. As reduções médias da PIO foram similares àquelas alcançadas pela terapia concomitante de Solução Oftálmica de travoprostá 0,004%, aplicado uma vez por dia à noite e a Solução Oftálmica de Timolol 0,5% aplicada uma vez por dia pela manhã.¹

Os critérios de inclusão foram similares entre os estudos, com a exceção dos critérios de PIO de entrada e resposta a prévio tratamento da PIO. O desenvolvimento clínico de DUO-TRAVATAN® incluiu tanto os pacientes sem tratamento e pacientes em terapia. Capacidade insuficiente de resposta à monoterapia não foi um critério de inclusão. Os dados existentes sugerem que a dose à noite pode ter algumas vantagens na redução média da PIO. Apreciação deve ser dada a conveniência do paciente e seu provável cumprimento ao se recomendar a administração manhã vs noite.¹

Dados de segurança pré-clínico

Em macacos, a administração de DUO-TRAVATAN® duas vezes por dia foi mostrado para induzir um aumento fenda palpebral e aumento da pigmentação da íris semelhante ao observado com a administração ocular de prostanoídes.

Travoprostá

A administração ocular tópica de travoprostá em macacos em concentrações de até 0,012% no olho direito, duas vezes diariamente por um ano não resultou em toxicidade sistêmica.

Estudos de toxicidade reprodutiva com travoprostá foram realizados em ratos, camundongos e coelhos por via sistêmica. Os resultados estão relacionados com a atividade agonista do receptor FP no útero, com morte embrionária precoce, perda pós-implantação, fetotoxicidade. Em ratos fêmeas grávidas, administração sistêmica de travoprostá em doses maiores de 200 vezes a dose clínica durante o período de organogênese resultou em um aumento da incidência de malformações. Os baixos níveis de radioatividade foram medidos no líquido amniótico e tecidos fetais de ratas grávidas administrados ^{H3}Travoprostá. Estudos de reprodução e desenvolvimento demonstraram um potente efeito sobre a perda fetal com uma elevada taxa observada em ratos e camundongos (180 pg / ml e 30 pg plasma / ml, respectivamente), com exposições 1,2-6 vezes a exposição clínica (até 25 pg / ml).²

Timolol

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano baseados em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, carcinogênico potencial. Estudos de toxicidade reprodutiva com timolol revelaram atraso na ossificação fetal em ratos, sem efeitos adversos sobre o desenvolvimento pós-natal (7.000 vezes a dose clínica) e aumento da reabsorção fetal em coelhos (14.000 vezes a dose clínica).²

Referências bibliográficas

- 1 - Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS)/Product Information – Safety sections – Adverse reactions, Pregnancy, lactation and males of reproductive potential and clinical studies. TDOC-0053622 v.1.0. July-2017.
- 2 - Non-Clinical Overview – PCS Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Non-clinical safety section. v.1.0 , July-2017.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos oftalmológicos, antiglaucomatoso e mióticos. **ATC código:** S01ED51

Mecanismo de ação

DUO-TRAVATAN[®] contém dois componentes ativos, travoprostá e maleato de timolol, que reduzem a pressão intraocular por mecanismos de ação complementares e o efeito combinado resulta numa redução adicional da PIO em comparação com qualquer composto sozinho.

Travoprostá, um análogo de prostaglandina F2 α , é um agonista altamente seletivo do receptor prostanoide FP, que reduz a pressão intraocular pelo aumento do escoamento do humor aquoso pela malha trabecular e via uveoescleral. A redução da pressão intraocular inicia-se dentro de aproximadamente 2 horas após a administração e o efeito máximo é atingido após 12 horas. Uma redução significativa da pressão intraocular pode ser mantida por períodos que excedem 24 horas com uma única dose. Timolol é um agente não-adrenérgico seletivo, que não apresenta atividade simpatomimética intrínseca, depressora miocárdica direta ou anestésica local (estabilizadora de membrana) significativas. Estudos tonográficos e fluorofotométricos no homem indicam que sua ação predominante está relacionada à formação reduzida de humor aquoso e um leve aumento na facilidade do escoamento.

Propriedades farmacodinâmicas

Travoprostá aumentou significativamente o fluxo sanguíneo do nervo óptico em coelhos, após 7 dias de administração tópica ocular (1,4 microgramas uma vez por dia).

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Travoprostá e timolol são absorvidos através da córnea, onde a travoprostá sofre rápida hidrólise do éster para o ácido livre ativo. Após a aplicação tópica ocular de DUO-TRAVATAN[®] Solução Oftálmica, uma vez por dia, em indivíduos saudáveis, durante 5 dias, as concentrações plasmáticas de ácido livre de travoprostá foram abaixo do limite de quantificação do ensaio de 0,010 ng/mL na maioria das amostras.. As concentrações de ácido livre quantificáveis foram observáveis em alguns casos dentro de uma hora pós-dose, variando de 0,010 a 0,030 ng/mL. A C_{max} estacionária de timolol foi de 1,34 ng/mL e o T_{max} foi de aproximadamente de 0,69 horas após aplicação tópica ocular de DUO-TRAVATAN[®]. O tempo de meia-vida de eliminação de timolol é de aproximadamente 4 horas.

Distribuição

Travoprostá ácido livre pode ser medida no humor aquoso durante as primeiras horas nos animais e no plasma humano somente durante 1 hora após a aplicação tópica ocular de DUO-TRAVATAN[®] solução oftálmica. Timolol pode ser medido no humor aquoso após aplicação tópica ocular de timolol e no plasma por até 12 horas após a aplicação tópica ocular de DUO-TRAVATAN[®] Solução Oftálmica.

Metabolismo

O metabolismo é a principal via de eliminação de travoprostá e o ácido livre ativo. As vias metabólicas sistêmicas são similares às da prostaglandina endógena F_{2α}, que se caracterizam pela redução da ligação dupla 13-14, oxidação do 15-hidroxi e clivagens β-oxidativas da cadeia lateral superior. Nos humanos, timolol é primeiramente metabolizado pelo CYP2D6 por duas rotas envolvendo oxidação por abertura do anel da morfolina. Uma rota produz uma cadeia lateral de etanolamina no anel tiadiazol e a outra uma cadeia lateral no nitrogênio da morfolina e uma segunda cadeia lateral similar com um grupo carbonil adjacente ao nitrogênio. O CYP2C19 desempenhou um papel menor no timolol. O T_{1/2} de eliminação terminal aparente do timolol no plasma é de aproximadamente 4 horas após a aplicação tópica ocular de DUO-TRAVATAN® Solução Oftálmica.

Excreção

Travoprostá ácido livre e seus metabólitos são excretados principalmente pelos rins, menos de 2% da dose tópica ocular de travoprostá foi recuperada na urina como ácido livre. Timolol e seus metabólitos são principalmente excretados pelos rins. Aproximadamente 20% de uma dose de timolol é excretada intacta na urina e o restante é excretada na urina como metabólitos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade aos princípios ativos ou qualquer outro componente deste produto.
- Doença respiratória reativa, incluindo asma brônquica ou histórico de asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica severa.
- Bradicardia sinusal, doença do nó sinusal (incluindo bloqueio sinoatrial), bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau, insuficiência cardíaca manifesta ou choque cardiogênico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

- Como outros agentes oftálmicos aplicados topicamente, travoprostá e timolol são absorvidos sistemicamente. Devido ao componente beta-adrenérgico no timolol oftálmico, os mesmos tipos de doenças cardiovasculares, pulmonares e outras reações adversas podem ocorrer como observado com bloqueadores beta-adrenérgicos sistêmicos.
- Ao usar oclusão nasolacrimal ou fechar as pálpebras durante 2 minutos, a absorção sistêmica é reduzida. Isso pode resultar em uma diminuição das reações adversas sistêmicas e um aumento na atividade local.

Distúrbios cardíacos

- Em pacientes com doenças cardiovasculares (por exemplo, doença coronária cardíaca, angina de Prinzmetal e insuficiência cardíaca) e hipotensão, a terapia com betabloqueadores deve ser criticamente avaliada e a terapia com outras substâncias ativas deve ser considerada. Pacientes com doenças cardiovasculares devem ser observados em relação a sinais de deterioração dessas doenças e de reações adversas.

Distúrbios vasculares

- Os pacientes com graves distúrbios/doenças circulatórias periféricas (ou seja, as formas graves da doença de Raynaud ou síndrome de Raynaud) devem ser tratados com precaução.

Distúrbios respiratórios

- Reações respiratórias, incluindo morte devido a broncoespasmo em pacientes com asma têm sido relatadas após a administração de alguns betabloqueadores oftálmicos.

Hipoglicemia / diabetes

- Os betabloqueadores devem ser administrados com precaução em pacientes sujeitos a hipoglicemia espontânea ou a pacientes com diabetes lábil, uma vez que os betabloqueadores podem mascarar os sinais e sintomas da hipoglicemia aguda.

Hipertireodismo

- Os betabloqueadores podem também mascarar os sinais do hipertireoidismo.

Fraqueza muscular

- Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos têm sido relatados potencializar a fraqueza muscular consistente com certos sintomas miastênicos (por exemplo, diplopia, ptose e fraqueza generalizada).

Outros agentes betabloqueadores

- O efeito sobre a pressão intraocular ou os efeitos conhecidos dos betabloqueadores sistêmicos podem ser potencializados quando timolol é administrado a pacientes que já recebem um agente betabloqueador por via sistêmica. A resposta destes pacientes deve ser cuidadosamente observada. A utilização de dois agentes bloqueadores beta-adrenérgicos tópicos não é recomendado (vide "Interações Medicamentosas").

Reações anafiláticas

- Enquanto estiver utilizando agentes betabloqueadores, os pacientes com história de atopia ou história de reações anafiláticas graves a uma variedade de alérgenos, podem ser mais reativos às doses repetidas com alguns alérgenos e podem não responder às doses usuais de adrenalina utilizadas no tratamento de reações anafiláticas.

Efeitos oculares

- A travoprostá pode alterar gradualmente a cor dos olhos devido ao aumento do número de melanossomas (grânulos de pigmento) nos melanócitos. Antes do tratamento ser instituído, deve-se informar os pacientes da possibilidade de uma mudança permanente na cor dos olhos. A mudança na cor da íris ocorre lentamente e não pode ser notada durante meses ou anos.

- O escurecimento da pele periorbital e/ou palpebral tem sido relatado em associação à utilização de travoprostá.

- A travoprostá poderá alterar gradualmente os cílios do (s) olho (s) tratado (s); essas alterações incluem aumento do comprimento, espessura, pigmentação e/ou número de cílios.

- Edema macular tem sido relatado durante o tratamento com análogos da prostaglandina F2a. Utilize travoprostá com precaução em pacientes afáticos, pacientes pseudofácicos com danos na cápsula posterior ou anterior do cristalino, ou em pacientes com fatores de risco conhecidos para edema macular.

- DUO-TRAVATAN® Solução Oftálmica deve ser usado com precaução em pacientes com inflamação intraocular ativa, bem como pacientes com fatores de risco com predisposição para uveíte.

- Alterações periorbital e na pálpebra incluindo o aprofundamento dos sulcos palpebrais foram observados com análogos de prostaglandinas.

- Descolamento da coroide foi relatado com a administração de terapia supressora de humor aquoso (por exemplo, timolol, acetazolamida) após procedimentos de filtração.

Anestesia cirúrgica

- Preparações oftalmológicas betabloqueadoras podem bloquear os efeitos beta-agonistas sistêmicos, por exemplo, da adrenalina. O anestesiologista deve ser informado quando o paciente está recebendo timolol.

Interações

O efeito sobre a pressão intraocular ou os efeitos conhecidos do bloqueio beta sistêmico pode ser potencializado quando timolol é administrado aos pacientes que já utilizam um agente betabloqueador sistêmico. A resposta destes pacientes deve ser observada de perto. Não é recomendado o uso de dois agentes betabloqueadores beta-adrenérgico tópico.

Fertilidade, gravidez e lactação

- Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de DUO-TRAVATAN® Solução Oftálmica sobre a fertilidade humana. Os estudos em animais não mostraram efeito de travoprostá ou timolol sobre a fertilidade com doses maiores que 250 vezes a dose máxima ocular recomendada para humanos.

- Gravidez

Não existem, ou existe em quantidade limitada, dados sobre a utilização de DUO-TRAVATAN® solução oftálmica em mulheres grávidas. Estudos em ratos e camundongos com travoprostá revelaram toxicidade reprodutiva. Estudos epidemiológicos não revelaram efeitos de malformações mas mostram um risco de retardo no crescimento intrauterino, quando o betabloqueador é administrado por via oral. Além disso, os sinais e sintomas do betabloqueio (por exemplo, bradicardia, hipotensão, dificuldades respiratórias e hipoglicemia) foram observados no recém-nascido quando betabloqueadores sistêmicos foram administrados à mãe até ao parto.

DUO-TRAVATAN® Solução Oftálmica não deve ser usado durante a gravidez a menos que claramente necessário. No entanto, se DUO-TRAVATAN® Solução Oftálmica for administrado durante a gravidez até o momento do parto, o recém-nascido deve ser cuidadosamente monitorado durante os primeiros dias de vida.

Este medicamento pertence à categoria C de risco de gravidez, e, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Lactação

Desconhece-se se o travoprostano proveniente do colírio é excretado no leite materno humano. Estudos em animais mostraram excreção de travoprostano e/ou metabolitos no leite materno. Timolol é excretado no leite materno após administração tópica. Os betabloqueadores orais têm potencial para causar efeitos indesejáveis graves no lactante. No entanto, no caso de administração ocular em doses terapêuticas, as quantidades de timolol presentes no leite materno não são suscetíveis de produzir sintomas clínicos de bloqueio beta na criança. O uso de DUO-TRAVATAN® na amamentação não é recomendado.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Turvação transitória da visão ou outros distúrbios visuais podem afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Se a visão turvar após a instilação, o paciente deve esperar até que a visão normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As seguintes interações são esperadas com DUO-TRAVATAN® devido ao potencial de interações medicamentosas com o mono-componente:

- Betabloqueio sistêmico potencializado (por exemplo, diminuição do batimento cardíaco, depressão), foi relatado durante o tratamento combinado com inibidores da CYP2D6 (por exemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina) e timolol.
- Existe um potencial para efeitos aditivos resultando em hipotensão e/ou bradicardia acentuada quando o colírio com betabloqueador é administrado concomitantemente com bloqueadores dos canais cálcio por via oral, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, antiarrítmicos (incluindo amiodarona), glicosídeos digitálicos, parassimpaticomiméticos.
- Betabloqueadores podem diminuir a resposta à adrenalina utilizada no tratamento de reações anafiláticas. Cuidado especial deve ser tomado caso você tenha histórico de atopia (tendência hereditária a desenvolver manifestações alérgicas) ou anafilaxia (reação alérgica) (vide "Advertências e Precauções").
- Midríase resultante do uso concomitante de betabloqueadores oftálmicos e adrenalina (epinefrina) tem sido relatada ocasionalmente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento DUO-TRAVATAN® Solução Oftálmica deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). A validade do produto é de 18 meses.

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.

Após aberto, a apresentação 5 mL é válida por 120 dias e as apresentações 1,5 mL e 2,5 mL válidas por 30 dias.

O medicamento DUO-TRAVATAN® Solução Oftálmica é uma solução incolor a amarelo claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada é uma gota no (s) olho (s) afetado (s) uma vez por dia pela manhã ou à noite. Deve ser administrado na mesma hora todos os dias. A dose de DUO-TRAVATAN® Solução Oftálmica não deve exceder uma vez por dia, visto que foi demonstrado que a aplicação com maior frequência de análogos da prostaglandina pode diminuir o efeito redutor da PIO.

Método de administração

Somente para uso ocular.

Se uma dose for perdida, o tratamento deve continuar normalmente com a próxima dose. Se mais de um medicamento estiver sendo usado, os medicamentos devem ser administrados com pelo menos 5 minutos de intervalo. Ao substituir outro medicamento antiglaucomatoso oftálmico por DUO-TRAVATAN®, o outro medicamento deve ser descontinuado e DUO-TRAVATAN® deve ser iniciado no dia seguinte.

Ao usar oclusão nasolacrimal ou fechar as pálpebras durante 2 minutos, a absorção sistêmica é reduzida. Isso pode resultar em uma diminuição dos efeitos colaterais sistêmicos e um aumento na atividade local.

Os pacientes devem ser instruídos para remover as lentes de contatos macias antes da aplicação de DUO-TRAVATAN® e aguardar 15 minutos após instilação da dose antes da reinserção.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram reportadas durante estudos clínicos com DUO-TRAVATAN® solução oftálmica e são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), ou muito rara ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classificação por sistema de órgão	Termo preferido MedDRA (v. 15.1)
Distúrbios do sistema imunológico	Incomum: hipersensibilidade
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum: tontura, cefaleia
Distúrbios oculares	Muito comum: hiperemia ocular Comum: ceratite ponteadada, visão turva, olho seco, dor nos olhos, prurido ocular, desconforto ocular, irritação ocular Incomum: ceratite, irite, conjuntivite, inflamação na câmara anterior, blefarite, fotofobia, acuidade visual reduzida, astenopia, inchaço nos olhos, aumento de lágrimas, eritema da pálpebra, crescimento de cílios. Raro: erosão da córnea, meibomianite (inflamação das glândulas meibomianas, um grupo de glândulas nas pálpebras), hemorragia da conjuntiva, crosta na margem da pálpebra, triquíase, distiquíase
Distúrbios cardíacos	Incomum: bradicardia
Distúrbios vasculares	Incomum: hipertensão, hipotensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Incomum: dispneia Rara: disfonia, broncoespasmo, tosse, irritação na garganta
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Incomum: dermatite de contato, hipertricose, hiperpigmentação da pele, pigmentação periorbital ou da pálpebra Rara: urticária, alteração da cor da pele

Reações adversas a partir de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas foram derivadas da experiência pós-comercialização com DUO-TRAVATAN® através de relatos de casos espontâneos e casos de literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de forma confiável sua frequência, portanto, é categorizado como

desconhecido. As reações adversas a medicamentos são listadas de acordo com as classes de sistema de órgãos (MedDRA).

Classificação por sistema de órgão	Termo preferido MedDRA (v. 15.1)
Distúrbios psiquiátricos	Depressão
Distúrbios oculares	Edema macular, ptose palpebral (queda da pálpebra), sulco de cobertura aprofundado, hiperpigmentação da íris
Distúrbios cardíacos	Dor no peito, palpitações
Distúrbios vasculares	Edema periférico
Distúrbios gastrointestinais	Disgeusia
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Asma
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Erupção cutânea, alopecia

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não se esperam reações específicas com uma superdose ocular do produto. Em caso de ingestão acidental, sintomas de superdose de um betabloqueio sistêmico podem incluir bradicardia, hipotensão, insuficiência cardíaca e broncoespasmo. O tratamento de uma ingestão acidental deve ser sintomático e de suporte.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.1104

Farm. Resp.: Tatiana Torres Pubill – CRF-SP 41.752

Fabricado por:

Alcon Laboratories, Inc., Texas, EUA.

Registrado e importado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

® = Marca Novartis AG, Basileia, Suíça

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO



GLC 16.05.17
TDOC-0016604 v.2.0
VPS2

(Handwritten marks and signatures)

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
17/08/2015	0728407/15-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	0728407/15-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	Todos	VP VPS	0,04 mg/mL + 5,0 mg/ML SUS OFT X 2,5 ML 0,04 mg/mL + 5,0 mg/ML SUS OFT X 5,0 ML
13/09/2017	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/09/2017	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	Todos	VP VPS	0,04 mg/mL + 5,0 mg/ML SUS OFT X 2,5 ML 0,04 mg/mL + 5,0 mg/ML SUS OFT X 5,0 ML

Duo-travatan (travaprost + maleato de timolol) / Suspensão Oftálmica Estéril / 0,04 mg/mL + 5,0 mg/mL

Bula
item 584


011553



Nevanac[®]
(nepafenaco)

Novartis Biociências S.A.
Suspensão Oftálmica Estéril
1 mg/mL

Bula Profissional



NEVANAC®
Nepafenaco

APRESENTAÇÕES

Nevanac 1mg/mL de suspensão oftálmica estéril – embalagem contendo 5 mL.

VIA TÓPICA OCULAR USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (26 gotas) contém:

1,0 mg de nepafenaco, ou seja, 0,04 mg de nepafenaco por gota.

Veículo constituído de: manitol, carbômer 974P, cloreto de sódio, tiloxapol, edetato dissódico di-hidratado, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico, cloreto de benzalcônio como conservante e água purificada q.s.p. 1 mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NEVANAC® Suspensão Oftálmica é indicado para o tratamento da dor e inflamação associadas à cirurgia de catarata.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em dois estudos clínicos duplo-cegos e randomizados, nos quais os pacientes foram tratados 3 vezes por dia, começando o tratamento no dia anterior a cirurgia de catarata e continuando no dia da cirurgia e pelas 2 primeiras semanas após o período pós-operatório, NEVANAC® Suspensão Oftálmica demonstrou eficácia clínica quando comparado ao seu placebo no tratamento da inflamação pósoperatória. Os pacientes tratados com a NEVANAC® Suspensão Oftálmica foram menos propensos a apresentarem dor ocular e sinais mensuráveis de inflamação (células e “flare”) no período anterior ao pós-operatório e até o final do tratamento, quando comparado com os pacientes tratados com o placebo. Em relação a dor ocular, em ambos os estudos uma porcentagem significativamente maior de pacientes (aproximadamente 80%) do grupo tratado com nepafenaco não reportou dor ocular no dia seguinte após a cirurgia de catarata (Dia 1), em comparação aos pacientes do grupo tratado com placebo (aproximadamente 50%). Os resultados de estudos clínicos indicaram que a NEVANAC® Suspensão Oftálmica não possui efeito significativo sobre a pressão intraocular, entretanto, alterações na pressão intraocular podem ocorrer após a cirurgia de catarata.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

NEVANAC® Suspensão Oftálmica é uma pró-droga anti-inflamatória não-esteróide de uso tópico oftálmico, e possui um pH e uma osmolalidade de aproximadamente 7,4 e 305 mOsm/kg, respectivamente.

Propriedades farmacodinâmicas

NEVANAC® Suspensão Oftálmica contém nepafenaco (0,1%), um anti-inflamatório não-esteroidal e pró-droga analgésica. Após aplicação tópica ocular, o nepafenaco penetra a córnea e é convertido pelas hidrolases do tecido ocular a anfenaco, uma droga anti-inflamatória não-esteroidal. O anfenaco inibe a ação da prostaglandina H sintetase (ciclooxigenase), uma enzima requerida para a produção da prostaglandina.

Propriedades farmacocinéticas

Interação medicamentosa: O nepafenaco em concentrações de até 300 ng/mL não inibiu o metabolismo in vitro de 6 marcadores específicos de substratos das isoenzimas do citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4). Portanto, interações medicamentosas, envolvendo o metabolismo mediado pelo citocromo P450 de drogas administradas concomitantemente são improváveis. Interações medicamentosas mediadas por ligações com proteínas também são improváveis. Os dados obtidos de indivíduos saudáveis não indicam diferenças clinicamente relevantes ou significativas relacionadas ao sexo, no estado de equilíbrio farmacocinético do anfenaco, após doses de 3 vezes por dia do NEVANAC® Suspensão Oftálmica. Concentrações plasmáticas baixas, mas quantificáveis de nepafenaco e anfenaco foram observadas na maioria dos indivíduos, 2 e 3 horas pós dose, respectivamente, após dose tópica ocular bilateral de 3 vezes por dia da suspensão oftálmica de nepafenaco 0,1%. As concentrações máximas (C_{max}) do estado de equilíbrio para o nepafenaco e para o anfenaco foram 0,310 +/- 0,104 ng/mL e 0,422 +/- 0,121 ng/mL, respectivamente, após administração ocular.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NEVANAC® Suspensão Oftálmica é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes, ou a qualquer outro anti-inflamatório não-esteróide (AINE).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- O uso de AINES tópicos pode resultar em ceratite. Em alguns pacientes susceptíveis, o uso contínuo de AINES tópicos pode resultar em perda da função epitelial, afinamento da córnea, erosão, ulceração ou perfuração da córnea. Estes eventos podem comprometer a visão. Pacientes com evidência de perda da função epitelial da córnea devem interromper imediatamente o uso de NEVANAC® Suspensão Oftálmica e ter a saúde da córnea monitorada de perto.

- Os medicamentos AINES tópicos podem retardar ou atrasar o processo de cicatrização. Os corticosteróides tópicos também são conhecidos por retardar ou atrasar o processo de cicatrização. O uso concomitante de AINES tópicos e esteróides tópicos pode aumentar o potencial de problemas no processo de cicatrização.

- As experiências pós-comercialização com AINES tópicos sugerem que pacientes com cirurgias oculares complicadas e/ou repetidas, denervação da córnea, defeitos epiteliais da córnea, diabetes mellitus, doenças da superfície ocular, olho seco ou artrite reumatóide, podem ter maior risco de reações adversas na córnea, o que pode comprometer a visão. Os AINES tópicos devem ser usados com cautela nestes pacientes. O uso prolongado de AINES tópicos pode aumentar o potencial de risco da ocorrência e a gravidade de reações adversas na córnea.

- Existem relatos de que a aplicação oftálmica de medicamentos AINES pode causar sangramento aumentado nos tecidos oculares (incluindo hifemas) conjuntamente com cirurgia ocular. NEVANAC® Suspensão Oftálmica deve ser usado com precaução em pacientes com tendências conhecidas a sangramento ou que estejam em tratamento com outros medicamentos que prolongam o tempo de sangramento.

- NEVANAC® Suspensão Oftálmica contém cloreto de benzalcônio que pode causar irritação ocular e é conhecido por alterar a coloração lentes de contato gelatinosas. Os pacientes devem ser aconselhados a não usar lentes de contato durante o tratamento com NEVANAC® Suspensão Oftálmica.

- O cloreto de benzalcônio foi relatado causar ceratite punteada e/ou ceratite ulcerativa tóxica. É necessário um monitoramento próximo com o uso frequente e/ou prolongado.

- Existe um potencial para sensibilidade cruzada ao ácido acetilsalicílico, derivados do ácido fenilacético e outros agentes anti-inflamatórios não-esteróides.

Fertilidade, gravidez e amamentação

- Gravidez

Não existem estudos adequados com o uso de nepafenaco em mulheres grávidas. Não foram observados efeitos teratogênicos significativos em ratos e coelhos com doses de nepafenaco administradas por via oral em até 2500 vezes maior que o máximo da dose ocular humana recomendada. Uma vez que a exposição sistêmica (no organismo) em mulheres não grávidas após o tratamento com NEVANAC® Suspensão Oftálmica é insignificante (<1ng/mL), o risco durante a gravidez pode ser considerado baixo. Porém, a inibição da síntese de prostaglandina pode afetar negativamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrionário/fetal e/ou parto e/ou desenvolvimento pós-natal. NEVANAC® Suspensão Oftálmica não é recomendado durante a gravidez, a menos que o benefício supere o risco potencial.

Este medicamento pertence à categoria C de risco de gravidez e, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

- Lactação

Não se sabe se o nepafenaco é excretado no leite humano após administração tópica ocular. Estudos em animais demonstraram excreção de nepafenaco no leite de ratas após administração oral. Apesar de nenhum efeito no bebê que está sendo amamentado é esperado uma vez que a exposição sistêmica ao nepafenaco da mulher que está amamentando é insignificante (<1ng/mL), deve-se ter cautela na administração de NEVANAC® Suspensão Oftálmica para as mulheres lactantes.

- Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de NEVANAC® Suspensão Oftálmica sobre a fertilidade humana. Não foram observados efeitos significativos na fertilidade em estudos em ratos com doses até 2500 vezes maior do que a dose máxima recomendada no olho humano.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Visão turva temporária ou outros distúrbios visuais podem afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Se ocorrer visão turva após a aplicação, o paciente deve esperar até que a visão normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de AINES tópicos e esteróides tópicos pode aumentar o potencial de problemas no processo de cicatrização. O uso concomitante de NEVANAC® Suspensão Oftálmica com medicamentos que prolongam o tempo de sangramento pode aumentar o risco de hemorragia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazene o frasco de NEVANAC® Suspensão Oftálmica em temperatura ambiente (15° a 30°C). A validade do produto (5 mL) é de 14 meses e da amostra grátis (2,5 mL) é de 18 meses.

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.

Após aberto, válido por 28 dias.

NEVANAC® Suspensão Oftálmica é uma suspensão de uma suspensão de coloração amarelo claro a amarelo escuro. **Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Agite bem antes de usar. Uma gota de NEVANAC® Suspensão Oftálmica deve ser aplicada no(s) olho(s) afetado(s) 3 vezes por dia, começando um dia antes da cirurgia de catarata e continuando no dia da cirurgia e pelas próximas 2 semanas do período pós-operatório. Após remoção da tampa, se houver perda do lacre de segurança, o remova antes de usar produto. Se mais do que um medicamento tópico oftálmico estiver sendo utilizado, estes devem ser administrados com pelo menos 5 minutos de intervalo. As pomadas oftálmicas devem ser administradas por último.

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia do nepafenaco em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. O seu uso não é recomendado nestes pacientes até que informações adicionais estejam disponíveis.

Insuficiência hepática e renal

O nepafenaco não foi estudado em pacientes com doença hepática ou renal. Nenhum ajuste da dose é necessário nesses pacientes, pois a exposição sistêmica é muito baixa após a administração tópica ocular.

População geriátrica

Não foram observadas diferenças globais na segurança e eficácia entre idosos e pacientes mais jovens.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram reportadas durante estudos clínicos com NEVANAC® Suspensão Oftálmica e são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), ou muito rara ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classificação por sistema de órgão	MedDRA (v. 18.0)
Distúrbio do sistema nervoso	Raro: tontura, dor de cabeça.
Distúrbios oculares	Incomum: ceratite, ceratite punteada, defeito no epitélio da córnea, conjuntivite alérgica, dor ocular, sensação de corpo estranho nos olhos, crosta na margem da pálpebra.
	Raro: visão turva, fotofobia, olho seco, blefarite, olho irritado, prurido ocular, secreção ocular, aumento do

	lacrimejamento.
Distúrbios do sistema imunológico	Raro: hipersensibilidade
Distúrbios gastrointestinais	Raro: náusea
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	Raro: dermatite alérgica

Reações adversas adicionais identificadas a partir da vigilância pós-comercialização incluem o seguinte. As frequências não puderam ser estimadas a partir dos dados disponíveis. Dentro de cada grupo de classificação por sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classificação por sistema de órgão	MedDRA (v. 18.0)
Distúrbios oculares	Perfuração da córnea, ceratite ulcerativa, afinamento da córnea, opacificação da córnea, cicatriz na córnea, cicatrização prejudicada (córnea), acuidade visual reduzida, inchaço ocular, irritação ocular, hiperemia ocular.
Distúrbios gastrointestinais	Vômitos.
Laboratoriais	Aumento da pressão sanguínea.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Nenhum efeito tóxico é previsto em caso de superdose ocular, nem em caso de ingestão oral acidental.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.1105

Farm. Resp.: Tatiana Torres Pubill – CRF-SP N° 41.752

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Novartis Biociências S.A., São Paulo, SP

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



VPS4
TDOC-0051366_version 2.0,
23.mar.16

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

Nevanac[®] UNO
(nepafenaco)

Novartis Biociências S.A.
Suspensão Oftálmica Estéril
3 mg/mL

Bula Profissional

NEVANAC® UNO
nepafenaco

APRESENTAÇÕES

Suspensão oftálmica estéril.

Frasco plástico conta-gotas contendo 3 mL de suspensão oftálmica.

VIA TÓPICA OCULAR
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (aproximadamente 19 gotas) contém:

3,0 mg de nepafenaco, ou seja, 0,159 mg de ativo por gota

Veículo constituído de: ácido bórico, propilenoglicol, carbômer 974P, cloreto de sódio, goma guar, carboximetilcelulose sódica, edetato dissódico, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico, cloreto de benzalcônio como conservante e água purificada q.s.p. 1mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NEVANAC® UNO Suspensão Oftálmica é indicado para o tratamento da dor e inflamação associadas à cirurgia de catarata.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em dois estudos clínicos duplo-cegos e randomizados, NEVANAC® UNO, administrado uma vez ao dia, demonstrou ser superior ao placebo e tão efetivo quanto NEVANAC®, administrado 3 vezes ao dia, no tratamento da dor e da inflamação associada à cirurgia de catarata. Os estudos mostraram que o uso de NEVANAC® UNO o grau de resolução da inflamação foi de aproximadamente 70% e do alívio da dor de aproximadamente 90%. NEVANAC® UNO demonstrou ser efetivo no alívio da dor e inflamação pós-operatória em todas as consultas do paciente, incluindo o dia após a cirurgia de catarata.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

NEVANAC® UNO Suspensão Oftálmica é uma pró-droga antiinflamatória não-esteróide de uso tópico oftálmico, e possui um pH e uma osmolaridade de aproximadamente 6,8 e 300 mOsm/kg, respectivamente.

Farmacodinâmica

O nepafenaco é um pró-fármaco do anfenaco, um potente fármaco anti-inflamatório não esteróide (AINE) indicado para a prevenção e tratamento da dor e da inflamação associada com a cirurgia de catarata.

Após a administração tópica ocular, o nepafenaco penetra na córnea e sofre hidrólise pela hidrolase do tecido ocular para formar o anfenaco que é mais potente que o nepafenaco na inibição das atividades funcionais da ciclooxigenase, uma enzima requerida para a produção de prostaglandina.

Farmacocinética

Após a administração tópica ocular bilateral de 01 gota de NEVANAC® UNO, uma vez ao dia, as concentrações plasmáticas de nepafenaco e anfenaco foram medidas em um tempo médio de 0,5 e 0,75 horas, nos dias 01 e 04, respectivamente. As concentrações de nepafenaco e anfenaco obtidas no estado estacionário foram de $0,847 \pm 0,269$ ng/mL e $1,13 \pm 0,491$ ng/mL, respectivamente. O nepafenaco em concentrações de até 3000 ng/mL e o anfenaco em concentrações de até 1000 ng/mL não inibiram o metabolismo in vitro de 6 marcadores específicos de substratos das isoenzimas do citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4). Portanto, interações medicamentosas, envolvendo o metabolismo mediado pelo citocromo P450 de drogas administradas concomitantemente são improváveis. Os dados obtidos de indivíduos saudáveis não indicam diferenças clinicamente relevantes ou significativas relacionadas ao sexo, no estado de equilíbrio farmacocinético do anfenaco, após doses de uma vez ao dia do NEVANAC® UNO Suspensão Oftálmica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NEVANAC® UNO Suspensão Oftálmica é contraindicado em pacientes que apresentaram previamente hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação ou a qualquer outro antiinflamatório não esteróide (AINE).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Existe um potencial para sensibilidade cruzada ao ácido acetilsalicílico, derivados do ácido fenilacético e outros agentes antiinflamatórios não-esteroides. Portanto, deve-se ter cautela no tratamento de pacientes que apresentaram previamente sensibilidade a estas drogas.

Aumento no tempo de sangramento: Com o uso de algumas drogas antiinflamatórias não-esteroidais, incluindo NEVANAC® UNO Suspensão Oftálmica, existe um potencial para aumentar o tempo de sangramento devido à interferência com a agregação de plaquetas. É recomendável que NEVANAC® UNO Suspensão Oftálmica seja usado com precaução em pacientes com tendências conhecidas a sangramento ou que estejam em tratamento com outros medicamentos que prolongam o tempo de sangramento. Existem relatos de que a aplicação ocular de drogas antiinflamatórias não-esteroidais pode causar sangramento aumentado nos tecidos oculares (hifemas) conjuntamente com cirurgia ocular.

Retardo no processo de cicatrização: As drogas antiinflamatórias tópicas não-esteroidais (AINES), incluindo NEVANAC® UNO, podem retardar ou atrasar o processo de cicatrização. O uso concomitante de AINES e esteróides tópicos pode aumentar o potencial de problemas no processo de cicatrização.

Efeitos na córnea: O uso de AINES tópicos pode resultar em ceratite. Em alguns pacientes susceptíveis, o uso contínuo de AINES tópicos pode resultar em colapso epitelial, afinamento da córnea, ulceração ou perfuração da córnea. Estes eventos podem ameaçar a visão. Pacientes com evidência de colapso epitelial da córnea devem interromper imediatamente o uso de AINES tópicos incluindo NEVANAC® UNO Suspensão Oftálmica e ter a saúde da córnea monitorada de perto.

As experiências pós-mercado com AINES tópicos sugerem que pacientes com cirurgias oculares recorrentes ou complicadas, denervação da córnea, defeitos epiteliais da córnea, diabetes mellitus, doenças da superfície ocular (olho seco) ou artrite reumatóide podem ter maior risco de eventos adversos na córnea, o que pode comprometer a visão. Os AINES tópicos devem ser usados com cautela nestes pacientes. O uso prolongado de AINES tópicos pode aumentar o risco do paciente da ocorrência e severidade das reações adversas da córnea.

Lentes de contato: NEVANAC® UNO contém o conservante cloreto de benzalcônio e não deve ser aplicado quando as lentes de contato estiverem olhos. As lentes de contato devem ser retiradas do olho antes da aplicação do produto e podem ser recolocadas 15 minutos após a aplicação.

A experiência pós-mercado com AINES tópicos sugere que o uso por mais de um dia antes da cirurgia ou superior aos 14 dias pós-cirúrgicos pode elevar o risco e a severidade dos eventos adversos na córnea.

Fertilidade, gravidez e amamentação

- Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de NEVANAC® UNO Suspensão Oftálmica sobre a fertilidade humana. Não foram observados efeitos significativos na fertilidade em estudos em ratos com doses até 2500 vezes maior do que a dose máxima recomendada no olho humano.

- Gravidez

Não existem estudos adequados com o uso de nepafenaco em mulheres grávidas. Não foram observados efeitos teratogênicos significativos em ratos e coelhos com doses de nepafenaco administradas por via oral em até 2500 vezes maior que o máximo da dose ocular humana recomendada. Uma vez que a exposição sistêmica (no organismo) em mulheres não grávidas após o tratamento com NEVANAC® UNO Suspensão Oftálmica é insignificante (<1ng/mL), o risco durante a gravidez pode ser considerado baixo. Porém, a inibição da síntese de prostaglandina pode afetar negativamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrionário/fetal e/ou parto e/ou desenvolvimento pós-natal.

NEVANAC® Suspensão Oftálmica não é recomendado durante a gravidez, a menos que o benefício supere o risco potencial. Este medicamento pertence à categoria C de risco de gravidez e, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

- Lactação

Não se sabe se o nepafenaco é excretado no leite humano após administração tópica ocular. Estudos em animais demonstraram excreção de nepafenaco no leite de ratas após administração oral. Apesar de nenhum efeito no bebê que está sendo amamentado é esperado uma vez que a exposição sistêmica ao nepafenaco da mulher que está amamentando é insignificante (<1ng/mL), deve-se ter cautela na administração de NEVANAC® Suspensão Oftálmica para as mulheres lactantes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

NEVANAC® UNO Suspensão Oftálmica pode ser administrado juntamente com outros medicamentos oftálmicos tópicos como beta-bloqueadores, inibidores da anidrase carbônica, alfa-agonistas, cicloplégicos e midriáticos. Interações medicamentosas, envolvendo o metabolismo mediado pelo citocromo P450 de drogas administradas concomitantemente são improváveis. Interações medicamentosas mediadas por ligações com proteínas também são

improváveis. O uso concomitante com esteróides tópicos pode aumentar o potencial de problemas no processo de cicatrização.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A apresentação 3 mL do medicamento NEVANAC® UNO deve ser armazenado em temperatura entre 2° a 8°C (refrigerador) enquanto fechado e em temperatura ambiente (15°-30°C), durante 30 dias, após aberto. A apresentação amostra grátis deve ser armazenada em temperatura ambiente (15°-30°C). A validade do produto é de 18 meses e, amostra grátis, 9 meses.

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.

Após aberto, válido por 30 dias.

O medicamento NEVANAC® UNO é uma suspensão de cor que varia do amarelo claro ao laranja escuro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

- Após remoção da tampa, se houver perda do lacre de segurança, o remova antes de usar produto.
 - Se mais do que um medicamento tópico oftálmico estiver sendo utilizados, estes devem ser administrados com pelo menos 5 minutos de intervalo. As pomadas oftálmicas devem ser administradas por último.
 - Este medicamento deve ser utilizado exclusivamente nos olhos.
 - Antes de utilizar o medicamento, confira o nome no rótulo, para não haver enganos. Não utilize o medicamento NEVANAC® UNO caso haja sinais de violação e/ou danificações do frasco.
 - O medicamento já vem pronto para uso. Não encoste a ponta do frasco nos olhos, nos dedos e nem em outra superfície qualquer, para evitar a contaminação do frasco e do colírio.
 - Agite bem antes de usar.
 - Você deve aplicar o número de gotas da dose recomendada pelo seu médico em um ou ambos os olhos.
- A dose usual é de 1 gota aplicada no olho afetado, 1 vez ao dia, com intervalo de aproximadamente 24 horas entre as doses. Você deve iniciar o uso de NEVANAC® UNO um dia antes da cirurgia de catarata e continuar utilizando por 2 semanas após a cirurgia. Uma gota adicional deve ser administrada de 30 a 120 minutos antes da cirurgia.
- Feche bem o frasco depois de usar.

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia do nepafenaco em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. O seu uso não é recomendado nestes pacientes até que informações adicionais estejam disponíveis.

Insuficiência hepática e renal

O nepafenaco não foi estudado em pacientes com doença hepática ou renal. Nenhum ajuste da dose é necessário nesses pacientes, pois a exposição sistêmica é muito baixa após a administração tópica ocular.

População geriátrica

Não foram observadas diferenças globais na segurança e eficácia entre idosos e pacientes mais jovens.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram reportadas durante estudos clínicos com NEVANAC® UNO Suspensão Oftálmica e são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento), rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento), ou muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classificação por sistema de órgão	MedDRA (v. 18.0)
------------------------------------	------------------

Distúrbio do sistema nervoso	Raro: tontura, dor de cabeça
Distúrbios oculares	Incomum: ceratite (inflamação da córnea), ceratite punteada (úlceras na córnea), defeito no epitélio da córnea, conjuntivite alérgica, dor nos olhos, sensação de corpo estranho nos olhos, crosta na margem da pálpebra. Raro: visão turva, fotofobia (sensibilidade à luz), olho seco, blefarite (inflamação das pálpebras), olho irritado, prurido ocular (coceira nos olhos), secreção nos olhos, aumento do lacrimejamento.
Distúrbios do sistema imunológico	Raro: hipersensibilidade (alergia)
Distúrbios gastrointestinais	Raro: náusea
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	Raro: dermatite alérgica

Reações adversas adicionais identificadas a partir da vigilância pós-comercialização, incluem o seguinte. As frequências não puderam ser estimadas a partir dos dados disponíveis. Dentro de cada grupo de classificação por sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classificação por sistema de órgão	MedDRA (v.18.0)
Distúrbios oculares	Perfuração da córnea, ceratite ulcerativa (infecção na córnea), afinamento da córnea, opacificação da córnea, cicatriz na córnea, cicatrização prejudicada (córnea), acuidade visual reduzida, inchaço nos olhos, irritação ocular, hiperemia ocular (vermelhidão nos olhos)
Distúrbios gastrointestinais	Vômitos
Laboratoriais	Aumento da pressão sanguínea

Atenção: Este produto é um medicamento que possui nova concentração 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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose, lavar os olhos com água ou soro fisiológico em abundância. Nenhum efeito tóxico é susceptível de ocorrer no caso de superdose com o uso ocular, ou no caso de ingestão oral acidental.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.1105.003-8

Farm. Resp.: Tatiana Torres Pubill – CRF-SP N° 41.752

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Alcon Laboratories, Inc., Texas, EUA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

© 2016 Novartis.

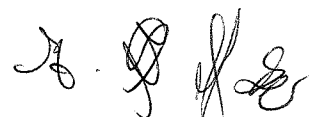


® = Marca Novartis AG, Basileia, Suíça

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 12/05/2017.



VPS3
TDOC-0051366_version 2.0, Effective Date 23.mar.16



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
17/08/2015	0729904/15-4	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	0729904/15-4	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2015	- Todos	VP	1,0 MG/ML SUS OFT CT FR PI AS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Todos	VPS	
08/10/2015	0897971/15-5	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/10/2015	0897971/15-5	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/10/2015	- Dizeres legais	VP	1,0 MG/ML SUS OFT CT FR PI AS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Dizeres legais	VPS	
25/05/2016	1810717/16-6	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2016	1810717/16-6	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2016	- Todos	VP	1,0 MG/ML SUS OFT CT FR PI AS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Todos	VPS	
27/06/2017	1300118/17-3	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2017	1300118/17-3	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2017	- Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP	1,0 MG/ML SUS OFT CT FR PI AS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	
27/09/2017	2021411/17-1	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/09/2017	2021411/17-1	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2017	- Dizeres legais	VP3	1,0 MG/ML SUS OFT CT FR PI AS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Dizeres legais	VPS3	
21/05/2018	NA	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/05/2018	NA	NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/05/2018	- Onde, Como e Por Quanto Tempo Posso Guardar Este Medicamento?	VP4	1,0 MG/ML SUS OFT CT FR PI AS TRANS GOT X 5,0 ML
							- Dizeres legais	VPS4	

Nevanac (nepafenaco) / Suspensão Oftálmica Estéril / 1 mg/mL

Bula
item 607

011559



OLMETECANLO[®]

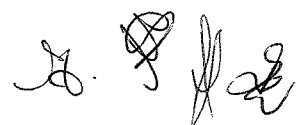
Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

20 mg + 5 mg

40 mg + 5 mg

40 mg + 10 mg





OlmotecANLO[®]
olmesartana medoxomila/besilato de anlodipino

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: OlmetecANLO[®]

Nome genérico: olmesartana medoxomila/besilato de anlodipino

APRESENTAÇÕES

OlmotecANLO[®] 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg ou 40 mg/10 mg em embalagens contendo 7 ou 30 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de OlmetecANLO[®] 20 mg/5 mg contém 20 mg de olmesartana medoxomila, besilato de anlodipino equivalente a 5 mg de anlodipino base e ingredientes não ativos^a q.s.p. 1 comprimido.

^a amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina silicificada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol e talco.

Cada comprimido revestido de OlmetecANLO[®] 40 mg/5 mg contém 40 mg de olmesartana medoxomila, besilato de anlodipino equivalente a 5 mg de anlodipino base e ingredientes não ativos^b q.s.p. 1 comprimido.

^b amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina silicificada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido férrico amarelo.

Cada comprimido revestido de OlmetecANLO[®] 40 mg/10 mg contém 40 mg de olmesartana medoxomila, besilato de anlodipino equivalente a 10 mg de anlodipino base e ingredientes não ativos^c q.s.p. 1 comprimido.

^c amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina silicificada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido férrico vermelho e óxido férrico amarelo.

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

OlmotecANLO® (olmesartana medoxomila/besilato de anlodipino) é indicado para o tratamento da hipertensão arterial essencial (primária). Pode ser usado isoladamente ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, foi realizado durante 8 semanas em grupos paralelos de 1.940 pacientes com hipertensão leve a grave para determinar se o tratamento com OlmetecANLO® estava associado à redução clinicamente significativa da pressão arterial em comparação à respectiva monoterapia. Os pacientes foram distribuídos em um dos 12 grupos de tratamento: placebo, tratamento em monoterapia com anlodipino (ANLO) 5 mg ou 10 mg, tratamento em monoterapia com olmesartana (OM) 10 mg, 20 mg ou 40 mg ou terapia em associação com OM/ANLO nas doses de 10/5 mg, 20/5 mg, 40/5 mg, 10/10 mg, 20/10 mg e 40/10 mg.

Foram observadas as seguintes reduções médias de PA casual sistólica/diastólica (mm Hg): placebo (-4,8/-3,1); OM 10 mg (-11,5/-8,3); OM 20 mg (-13,8/-9,2); OM 40 mg (-16,1/-10,2); ANLO 5 mg (-14,9/-9,4); ANLO 10 mg (-19,7/-12,7); OM/ANLO 10/5 mg (-24,2/-13,8); OM/ANLO 10/10 mg (-25,3/-16,0); OM/ANLO 20/5 mg (-23,6/-14,0); OM/ANLO 20/10 mg (-29,2/-17,0); OM/ANLO 40/5 mg (-25,4/-15,5) e OM/ANLO 40/10 mg (-30,1/-19,0). As porcentagens de alcance da meta foram: placebo = 8,8%; OM 10 mg = 20,0%; OM 20 mg = 26,4%; OM 40 mg = 36,3%; ANLO 5 mg = 21,1%; ANLO 10 mg = 32,5%; OM/ANLO 10/5 mg = 35,0%; OM/ANLO 10/10 mg = 49,1%; OM/ANLO 20/5 mg = 42,5%; OM/ANLO 20/10 mg = 53,2%; OM/ANLO 40/5 mg = 51,0% e OM/ANLO 40/10 mg = 49,1%.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação: OlmetecANLO® é uma associação de dois anti-hipertensivos: um bloqueador dos canais lentos de cálcio, o besilato de anlodipino, e um bloqueador dos receptores de angiotensina II, a olmesartana medoxomila. A combinação dessas duas substâncias promove um efeito anti-hipertensivo aditivo, e é mais eficaz na redução da pressão arterial do que cada componente isolado. Com a administração crônica uma vez ao dia, o efeito anti-hipertensivo é mantido por pelo menos 24 horas.

O efeito anti-hipertensivo de OlmetecANLO® foi similar independentemente de idade ou sexo e foi similar em pacientes com ou sem diabetes. Em estudos clínicos o efeito anti-hipertensivo foi mantido durante a terapia prolongada.

olmesartana medoxomila: é um pró-fármaco que, durante a absorção pelo trato gastrointestinal, é completamente convertido, por hidrólise, no composto biologicamente ativo, a olmesartana. É um bloqueador seletivo dos receptores de angiotensina II do subtipo AT₁.

A angiotensina II é formada a partir da angiotensina I em uma reação catalisada pela enzima conversora da angiotensina (ECA, cininase II). A angiotensina II é o principal agente pressórico do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com efeitos que incluem vasoconstrição, estimulação da síntese e liberação de aldosterona, estimulação cardíaca e reabsorção renal de sódio. A olmesartana liga-se de forma competitiva e seletiva ao receptor AT₁ e impede os efeitos vasoconstritores da angiotensina II, bloqueando seletivamente sua ligação ao receptor AT₁ no músculo liso vascular. Sua ação é independente da via de síntese da angiotensina II. O bloqueio do receptor AT₁ de angiotensina II inibe o *feedback* negativo regulador sobre a secreção de renina; entretanto, o aumento resultante na atividade de renina plasmática e nos níveis de angiotensina II circulante não suprime o efeito da olmesartana sobre a pressão arterial.

Não é esperado o aparecimento de tosse devido à alteração da resposta à bradicinina pelo fato da olmesartana medoxomila não inibir a ECA.

Receptores AT₂ também são encontrados em outros tecidos, mas se desconhece a sua associação com a homeostasia cardiovascular. A olmesartana tem uma afinidade 12.500 vezes superior ao receptor AT₁ quando comparada ao receptor AT₂. Doses de 2,5 a 40 mg de olmesartana medoxomila inibem o efeito pressórico da infusão de angiotensina I. A duração do efeito inibitório está relacionada com a dose.

As concentrações plasmáticas de angiotensina I, angiotensina II e a atividade de renina plasmática aumentaram após a administração única e repetida de olmesartana medoxomila a indivíduos saudáveis e pacientes hipertensos. A administração repetida de até 80 mg de olmesartana medoxomila teve influência mínima sobre os níveis de aldosterona e nenhum efeito sobre o potássio sérico.

besilato de anlodipino: é um bloqueador dos canais de cálcio que inibe o influxo transmembrana dos íons cálcio no músculo liso vascular e no músculo cardíaco. Dados experimentais indicaram que o anlodipino liga-se aos sítios de ligação diidropiridina e não diidropiridina com um efeito maior sobre as células de músculo liso vascular do que sobre aquelas do músculo cardíaco.

O efeito anti-hipertensivo do anlodipino resulta do efeito relaxante direto sobre o músculo liso vascular que leva à diminuição da resistência periférica e, por conseguinte, da pressão sanguínea.

Em pacientes hipertensos o anlodipino promove a redução prolongada e dose-dependente da pressão arterial. Não foram observadas hipotensão após a primeira dose, taquifilaxia durante o tratamento prolongado e nem hipotensão rebote após a interrupção abrupta da terapia.

Após a administração de doses terapêuticas a pacientes com hipertensão, o anlodipino promoveu redução da pressão arterial nas posições supina, sentada e em pé. As diminuições da pressão arterial não foram acompanhadas por uma alteração significativa da frequência cardíaca ou dos níveis plasmáticos de catecolamina com a administração crônica. Em pacientes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de anlodipino reduziram a resistência vascular renal e aumentaram a taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático efetivo, sem alterar a fração de filtração ou a proteinúria.

Estudos epidemiológicos mostraram que o tratamento prolongado com o anlodipino em monoterapia reduz a mortalidade e a morbidade cardiovascular.

Farmacocinética

Absorção, distribuição, metabolismo e excreção

A farmacocinética do anlodipino e da olmesartana em OlmetecANLO[®] é equivalente à farmacocinética das duas substâncias administradas separadamente. A presença de alimentos não altera a farmacocinética dessas substâncias ativas quando se administra OlmetecANLO[®] a indivíduos saudáveis.

Após a administração oral de OlmetecANLO[®], as concentrações plasmáticas de olmesartana e anlodipino foram atingidas após 1,5-2 horas e 6-8 horas, respectivamente.

olmesartana medoxomila: a olmesartana medoxomila é rápida e completamente bioativada por hidrólise do éster para a olmesartana durante a absorção pelo trato gastrointestinal. A olmesartana parece ser eliminada de maneira bifásica, com uma meia-vida de eliminação de 6 a 15 horas. A farmacocinética da olmesartana é linear após doses orais únicas e doses orais múltiplas maiores do que as doses terapêuticas. Os níveis no estado de equilíbrio são atingidos após as primeiras doses (dentro de 3 a 5 dias) e não ocorre nenhum acúmulo no plasma com a administração única diária.

Após a administração, a biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 26%. A concentração plasmática máxima (C_{max}) após administração oral é atingida após aproximadamente 2 horas. Os alimentos não afetam a sua biodisponibilidade. Após a rápida e completa conversão da olmesartana medoxomila em olmesartana durante a absorção não há aparentemente nenhum metabolismo adicional da olmesartana. O *clearance* plasmático total é de 1,3 l/h, com um *clearance* renal de 0,5-0,7 l/h. Aproximadamente, de 30% a 50% da dose absorvida é recuperada na urina, enquanto o restante é eliminado nas fezes, por intermédio da bile.

O volume de distribuição da olmesartana é de 16 a 29 litros. A olmesartana possui alta ligação a proteínas plasmáticas (99%) e não penetra nas hemácias. A ligação proteica é constante mesmo com concentrações plasmáticas de olmesartana muito acima da faixa atingida com as doses recomendadas.

Estudos em ratos mostraram que a olmesartana atravessa em quantidades mínimas a barreira hematoencefálica e a barreira placentária, alcançando o feto, e é detectada no leite materno em níveis baixos.

besilato de anlodipino: após a administração oral de doses terapêuticas do anlodipino, a absorção resulta em concentrações plasmáticas máximas entre 6 e 12 horas. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64% e 80%. A biodisponibilidade do anlodipino não é alterada pela presença de alimentos. O volume de distribuição é de aproximadamente 20 l/Kg e o p_{ka} do anlodipino é 8,6.

A eliminação plasmática é bifásica com meia-vida de eliminação de cerca de 35 a 50 horas. O anlodipino é extensivamente convertido em metabólitos inativos. Aproximadamente 60% da dose administrada é excretada na urina, e 10% na forma inalterada de anlodipino.

Estudos *in vitro* demonstraram que aproximadamente 98% do fármaco circulante se liga às proteínas plasmáticas. Os níveis plasmáticos do estado de equilíbrio do anlodipino são atingidos após 7 a 8 dias de administração diária consecutiva.

Populações especiais

Pediatria: em um estudo com anlodipino que incluiu 62 pacientes hipertensos entre seis e 17 anos, o *clearance* ajustado ao peso e o volume de distribuição foram semelhantes aos valores observados em adultos. A farmacocinética da olmesartana não foi investigada em menores de 18 anos.

Geriatria: pacientes idosos apresentaram *clearance* diminuído do anlodipino com aumento resultante da ASC de aproximadamente 40% a 60%. Uma dose inicial inferior pode ser necessária. A farmacocinética de olmesartana foi estudada em idosos com 65 anos ou mais. Em geral, as concentrações plasmáticas máximas foram similares entre os adultos jovens e os idosos, sendo que nestes foi observado um pequeno acúmulo com a administração de doses repetidas (a ASC foi 33% maior em pacientes idosos, correspondendo a aproximadamente 30% de redução no *clearance* renal).

Sexo: a análise da farmacocinética populacional indicou que as mulheres apresentaram *clearance* da olmesartana aproximadamente 15% menor do que o observado em homens. Não houve diferença entre os sexos sobre o *clearance* do anlodipino.

Insuficiência renal: a farmacocinética do anlodipino não é influenciada significativamente pela insuficiência renal. Em pacientes com insuficiência renal, as concentrações séricas de olmesartana mostraram-se elevadas quando comparadas a indivíduos com função renal normal. Em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 20 ml/min), a ASC foi aproximadamente triplicada após doses repetidas. A farmacocinética da olmesartana em pacientes sob hemodiálise ainda não foi estudada.

Insuficiência hepática: pacientes com insuficiência hepática apresentaram *clearance* de anlodipino diminuído com aumento da ASC de aproximadamente 40 a 60%. Nesse grupo de pacientes foi observado um aumento na ASC da olmesartana de cerca de 60%. **Insuficiência cardíaca:** pacientes com insuficiência cardíaca apresentaram diminuição do *clearance* do anlodipino, com aumento da ASC de aproximadamente 40% a 60%.

Pacientes utilizando sequestradores de ácidos biliares: a administração concomitante de 40 mg de olmesartana medoxomila e 3750 mg de colestevlam em pacientes saudáveis resultou em 28% de redução do C_{max} e 39% de redução da AUC da olmesartana. Efeitos mais brandos, 4% e 15% de redução em C_{max} e AUC respectivamente, foi observado quando a olmesartana é administrada 4 horas antes do colestevlam.

4. CONTRAINDICAÇÕES

OlmetecANLO[®] é contraindicado a pacientes hipersensíveis aos componentes da fórmula ou a outros medicamentos pertencentes à mesma classe do anlodipino (diidropiridinas) e durante a gestação.

A coadministração de OlmetecANLO[®] e alisquireno é contraindicada em pacientes com diabetes (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Categoria de risco na gravidez: C (primeiro trimestre). Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Categoria de risco na gravidez: D (segundo e terceiros trimestres). Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipotensão em pacientes com depleção de volume ou de sal: em pacientes cujo sistema renina-angiotensina estiver ativado, como aqueles com depleção de volume e/ou sal (por exemplo, pacientes em tratamento com doses altas de diuréticos), pode ocorrer hipotensão sintomática após o início do tratamento decorrente, sobretudo do componente olmesartana.

Vasodilatação: como acontece com qualquer vasodilatador periférico, deve-se ter cautela ao administrar OlmetecANLO[®], particularmente em pacientes com estenose aórtica grave.

Pacientes com doença arterial coronariana obstrutiva grave: raramente esses pacientes desenvolveram aumento de frequência, duração e/ou gravidade de angina ou infarto agudo do miocárdio no início da terapia com bloqueador do canal de cálcio ou quando a dose foi aumentada. O mecanismo desse efeito ainda não foi elucidado.

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva: em geral, os bloqueadores do canal de cálcio devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca.

Função renal comprometida: em pacientes cuja função renal possa depender da atividade desse sistema (por exemplo, ICC), o tratamento com inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores de angiotensina é associado com azotemia, oligúria ou, raramente, com insuficiência renal aguda. Há um risco elevado de insuficiência renal quando pacientes com estenose unilateral ou bilateral de artéria renal, são tratados com medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, como a olmesartana.

Insuficiência hepática: o anlodipino é amplamente metabolizado pelo fígado. Deve-se ter cautela ao administrar OlmetecANLO® a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. O uso em pacientes com insuficiência hepática grave não é recomendado.

Enteropatia semelhante à doença celíaca: foi reportada diarreia crônica severa em pacientes tomando olmesartana medoxomila meses ou anos após o início do tratamento. Biopsias intestinais de pacientes frequentemente revelaram atrofia das vilosidades. Se o paciente apresentar esses sintomas durante o tratamento com olmesartana medoxomila considere descontinuar o tratamento em casos em que nenhuma outra etiologia é identificada.

Desequilíbrio eletrolítico: OlmetecANLO® contém olmesartana, um composto inibidor do sistema renina-angiotensina (BRA) que pode causar hipercalcemia. Os níveis eletrolíticos séricos devem ser monitorados periodicamente.

Estudos Clínicos: Dados de um estudo clínico controlado – ROADMAP (Randomised Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention) - e de um estudo epidemiológico conduzido nos EUA sugeriram que altas doses de olmesartana podem aumentar o risco cardiovascular em pacientes diabéticos, mas os dados gerais não são conclusivos.

O estudo clínico ROADMAP incluiu 4447 pacientes com diabetes tipo 2, normoalbuminúricos e com pelo menos um risco cardiovascular adicional. Os pacientes foram randomizados com olmesartana 40mg, uma vez ao dia, ou placebo. O estudo alcançou seu desfecho primário, o aumento no tempo para o início de microalbuminúria. Para os desfechos secundários, os quais o estudo não foi desenhado para avaliar formalmente, eventos cardiovasculares ocorreram em 96 pacientes (4,3%) com olmesartana e em 94 pacientes (4,2%) com placebo. A incidência de mortalidade cardiovascular foi maior com olmesartana comparada com o tratamento utilizando placebo (15 pacientes [0,67%] vs. 3 pacientes [0,14%] [HR=4,94, IC 95% = 1,43-17,06]), mas o risco para infarto do miocárdio não fatal foi menor com olmesartana (HR 0,64, IC 95% = 0,35, 1,18).

O estudo epidemiológico incluiu pacientes com 65 anos ou mais, com exposição geral de >300.000 pacientes por ano. No subgrupo de pacientes diabéticos recebendo altas doses de olmesartana (40mg/dia) por 6 meses ou mais, houve um aumento no risco de morte (HR 2,0, IC 95% = 1,1, 3,8) em comparação aos pacientes que receberam outros bloqueadores do receptor de angiotensina. Por outro lado, o uso de altas doses de olmesartana em pacientes não diabéticos está associado a um menor risco de morte (HR 0,46, IC 95% = 0,24, 0,86) comparado a pacientes em condições semelhantes tomando outros bloqueadores do receptor de angiotensina. Não foi observada diferença entre os grupos que receberam doses inferiores de olmesartana em comparação com outros bloqueadores do receptor de angiotensina ou entre os grupos que receberam a terapia por menos de 6 meses.

Morbidade e mortalidade fetal/neonatal: os medicamentos que agem diretamente sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona podem causar morbidade e morte fetal e neonatal quando administrados a gestantes. Não foram observados efeitos teratogênicos quando as substâncias ativas isoladas foram administradas a ratas e coelhas prenhes. No entanto, observou-se diminuição do peso dos filhotes, atraso de desenvolvimento e aumento da incidência de dilatação da pelve renal (ratos) com a administração de olmesartana medoxomila e diminuição do tamanho da ninhada, aumento de óbitos intrauterinos e prolongamento do período gestacional e da duração do trabalho de parto (ratos) com o anlodipino.

Gravidez - categorias de risco C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres): pacientes do sexo feminino em idade fértil devem ser informadas sobre as consequências da exposição no segundo e terceiro trimestres de gravidez a medicamentos que atuam sobre o sistema renina-angiotensina. Quando diagnosticada a gravidez, a administração de OlmetecANLO® deve ser interrompida o mais rapidamente possível. Como não há experiência clínica com seu uso em gestantes, o medicamento é contraindicado durante a gestação e deve ser substituído por outra(s) classe(s) de anti-hipertensivos.

Lactantes: o anlodipino é excretado no leite materno. A proporção da dose materna recebida pelo bebê foi estimada com um intervalo interquartil entre 3-7%, com um máximo de 15%. O efeito do anlodipino em bebês é desconhecido. Não se sabe se a olmesartana é excretada no leite humano, mas a olmesartana é secretada em baixa concentração no leite de ratas lactantes. Devido ao potencial para eventos adversos sobre o lactente, cabe ao médico decidir entre interromper a amamentação ou interromper o uso de OlmetecANLO®, levando em conta a importância do medicamento para a mãe.

Enteropatia semelhante à doença celíaca: Foi reportada diarreia crônica severa em pacientes tomando olmesartana medoxomila meses ou anos após o início do tratamento. Biopsias intestinais de pacientes frequentemente revelaram atrofia das vilosidades. Se o paciente apresentar esses sintomas durante o tratamento com olmesartana medoxomila considere descontinuar o tratamento em casos em que nenhuma outra etiologia é identificada.

Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade

Não foram realizados estudos de carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade com a associação de olmesartana medoxomila e besilato de anlodipino, pois em estudos com as substâncias isoladas nenhum desses efeitos foi observado.

Uso em crianças e idosos

Não foram estabelecidas a segurança nem a eficácia em crianças. Do número total de pacientes no estudo clínico de OlmetecANLO®, 20% tinham 65 anos ou mais e 3% tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças na eficácia nem na segurança entre os idosos e os mais jovens. Porém, não pode ser descartada a maior sensibilidade de alguns indivíduos mais idosos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos de interação medicamentosa com OlmetecANLO® e outros medicamentos. No entanto, em estudos com a olmesartana e o anlodipino isolados nenhuma interação medicamentosa significativa foi observada.

olmesartana medoxomila: não foram relatadas interações medicamentosas significativas em estudos nos quais a olmesartana medoxomila foi coadministrada com digoxina ou varfarina em voluntários saudáveis. A biodisponibilidade da olmesartana não foi significativamente alterada pela coadministração de antiácidos (hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio). A olmesartana medoxomila não é metabolizada pelo sistema do citocromo P450; portanto, não são esperadas interações com medicamentos que inibem, induzem ou são metabolizados por essas enzimas.

- lítio: foi relatado aumento nas concentrações de lítio sérico e toxicidade ocasionada por lítio durante o uso concomitante com bloqueadores dos receptores de angiotensina II, incluindo olmesartana. Aconselha-se o monitoramento do lítio sérico durante o uso concomitante.

- bloqueio duplo do sistema renina angiotensina (SRA): o bloqueio duplo do sistema renina angiotensina com o uso de bloqueadores dos receptores de angiotensina II, inibidores da ECA e alisquireno está associado a maior risco de hipotensão, hiperpotassemia e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) comparado à monoterapia. Aconselha-se o monitoramento da pressão arterial, função renal e eletrólitos em pacientes sendo tratados com olmesartana ou outros medicamentos que afetam o sistema renina angiotensina.

- alisquireno: não coadministrar o alisquireno com olmesartana medoxomila em pacientes diabéticos. O uso concomitante foi associado a um aumento no risco de hipotensão, hipercalemia, e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal aguda).

- anti-inflamatórios não esteroidais (AINES): bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) podem agir sinergicamente com AINES e reduzir a filtração glomerular. O uso concomitante desses medicamentos pode levar a um maior risco de piora da função renal. Adicionalmente, o efeito anti-hipertensivo dos BRAs, incluindo a olmesartana, pode ser atenuado pelos AINES, inclusive inibidores seletivos da COX-2.

- colesevelam: uso concomitante com o sequestrador de ácidos biliares, colesevelam reduz a exposição sistêmica e concentração de pico plasmático da olmesartana. A administração de olmesartana por no mínimo 4 horas antes do colesevelam reduz a interação medicamentosa.

anlodipino: deve-se ter precaução no uso concomitante com as seguintes substâncias:

- Inibidores do CYP3A4 (cetoconazol, itraconazol, ritonavir e outros): em um estudo com pacientes idosos o diltiazem inibiu o metabolismo do anlodipino, provavelmente via CYP3A4, uma vez que as concentrações

plasmáticas de anlodipino aumentaram aproximadamente 50% e o seu efeito foi aumentado. Assim, inibidores do CYP3A4 mais potentes como os descritos acima podem promover maior aumento da concentração plasmática de anlodipino.

- indutores do CYP3A4 (anticonvulsivantes como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína e primidona, rifampicina, *Hypericum perforatum*): podem variar a concentração plasmática de anlodipino. A pressão sanguínea deve ser monitorada e o ajuste da dose do anlodipino deve ser considerado durante o tratamento com a co-administração especialmente de indutores potentes do CYP3A4 e após o término do tratamento.

- sinvastatina: a coadministração de doses múltiplas de 10 mg de anlodipino com 80 mg de sinvastatina resultou em aumento de 77% na exposição à sinvastatina comparada com a sinvastatina isolada. Limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg em pacientes em uso de anlodipino.

- Tacrolimo: A coadministração de anlodipino com tacrolimo pode aumentar a exposição de tacrolimo. Como OlmetecANLO® contém anlodipino, o nível de tacrolimo no sangue deve ser monitorado durante o uso concomitante de anlodipino.

- Ciclosporina: Em um estudo prospectivo realizado em pacientes que passaram por transplantes renais, foi observado um aumento de 40 % nos níveis de ciclosporina na presença de anlodipino. A coadministração de anlodipino com ciclosporina deve aumentar a exposição de ciclosporina. Como OlmetecANLO® contém anlodipino, o nível de ciclosporina no sangue deve ser monitorado durante o uso concomitante de anlodipino.

Alterações em exames laboratoriais

Observou-se queda nos valores de hemoglobina e hematócrito durante a terapia com a associação de olmesartana medoxomila e anlodipino em comparação com os componentes isolados.

Verificou-se ainda durante o estudo clínico realizado com OlmetecANLO®, aumento do número de plaquetas em grupos tratados com a associação ou com os componentes ativos em monoterapia, sendo que a menor alteração foi observada nos grupos tratados com a olmesartana medoxomila em monoterapia. Os maiores aumentos ocorreram com o anlodipino 10 mg e nos grupos com terapia de associação com o anlodipino 10 mg. Nenhum dos aumentos das contagens de plaquetas foi considerado clinicamente significativo.

Outras alterações laboratoriais podem ser atribuídas aos componentes em monoterapia

anlodipino: nos estudos pós-comercialização foram relatadas elevações das enzimas hepáticas.

olmesartana medoxomila: nos estudos pós-comercialização foram relatados aumentos nos níveis sanguíneos de creatinina e potássio (hiperpotassemia).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

OlmetecANLO® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C) e pode ser utilizado por 24 meses a partir da 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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características organolépticas:

OlmetecANLO® 20 mg/5 mg: comprimidos revestidos brancos, redondos, com cerca de 6 mm de diâmetro, com a inscrição "C73" em baixo relevo, em uma das faces.

OlmetecANLO® 40 mg/5 mg: Comprimidos revestidos cor creme, redondos, com cerca de 8 mm de diâmetro, com a inscrição "C75" em baixo relevo, em uma das faces.

OlmetecANLO® 40 mg/10 mg: Comprimidos revestidos vermelho amarronzados, redondos, com cerca de 8 mm de diâmetro, com a inscrição "C77" em baixo relevo, em uma das faces.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

OlmetecANLO® deve ser administrado por via oral, devendo o comprimido ser engolido inteiro, com água, uma vez ao dia.

Em geral, pode-se iniciar a terapia com OlmetecANLO® em pacientes cuja pressão arterial estiver inadequadamente controlada por monoterapia com olmesartana medoxomila (ou outro bloqueador dos receptores de angiotensina) ou com anlodipino (ou outra diidropiridina) ou em pacientes em que o anlodipino, ao reduzir a pressão arterial, causou edema intenso.

Dependendo da resposta ao tratamento, a dose de OlmetecANLO® pode ser titulada em intervalos de pelo menos duas semanas, até a dose máxima de 40 mg/10 mg de OM/ANLO.

OlmotecANLO® deve ser administrado uma vez ao dia, por via oral, com ou sem alimentos. Não se recomenda a administração de mais de um comprimido ao dia.

Substituição: a dose equivalente de OlmetecANLO® pode ser substituída por seus princípios ativos isolados.

Pacientes com insuficiência renal: não é necessário ajustar a dose inicial. Em pacientes com insuficiência renal grave, o tratamento deve ser iniciado sob cuidadosa supervisão e uma dose inicial inferior deve ser considerada.

Pacientes com insuficiência hepática: deve-se ter cautela ao administrar OlmetecANLO® a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. O uso em pacientes com insuficiência hepática grave não é recomendado.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos com OlmetecANLO®, a incidência de eventos adversos foi semelhante à do placebo. Os eventos adversos mais frequentes (> 1/100 e < 1/10) foram cefaleia, tontura, fadiga e edema. As possíveis reações adversas ocorridas (> 1/1000 e < 1/100) foram hipotensão, hipotensão ortostática, rash, palpitação, aumento da frequência urinária e noctúria.

Eventos adversos previamente relatados com um dos componentes individuais podem ser potencialmente eventos adversos com OlmetecANLO®, mesmo que não tenham sido observados nos estudos clínicos com este produto. Nos estudos clínicos com anlodipino os eventos adversos relatados (> 1/100 e < 1/10) foram tontura, cefaleia, edema, palpitação e rubor facial. Nos estudos com olmesartana medoxomila relatou-se tontura.

Após a comercialização das substâncias isoladas, foram relatadas as seguintes reações adversas:

anlodipino (> 1/1000 e < 1/100): icterícia, elevação das enzimas hepáticas e ginecomastia.

olmesartana medoxomila (< 1/10000): dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, aumento das enzimas hepáticas, enteropatia semelhante à doença celíaca, tosse, insuficiência renal aguda, aumento dos níveis de creatinina sérica, exantema, prurido, edema angioneurótico, edema periférico, cefaleia, hiperpotassemia, mialgia, astenia, fadiga, letargia, indisposição e reação anafilática.

Edema

Edema é um evento adverso conhecido e dose-dependente do anlodipino. No estudo randomizado de OlmetecANLO®, o relato de edema foi levantado ativamente, mediante um método de averiguação/verificação especificado pelo protocolo. Como consequência, as taxas observadas nos grupos placebo, anlodipino e olmesartana foram todas maiores do que as descritas na bula do anlodipino ou da olmesartana. Conforme observado na tabela a seguir:

Incidência subtraída de placebo de edema durante o período de tratamento duplo-cego

		olmesartana medoxomila		
		Placebo	20 mg	40 mg
anlodipino	Placebo	0%*	(-2,4%)	6,2%
	5 mg	0,7%	5,7%	6,2%
	10 mg	24,5%	13,3%	11,2%
*12,3%= incidência real com placebo				

A incidência (subtraída de placebo) de edema durante o período de tratamento randomizado e duplo-cego de oito semanas de duração foi maior com anlodipino 10 mg em monoterapia. A incidência diminuiu significativamente quando se adicionou 20 mg ou 40 mg de olmesartana à dose de 10 mg de anlodipino.

Em todos os grupos de tratamento, a frequência de edema foi, em geral, maior em mulheres do que em homens, igualmente observada em outros estudos com anlodipino.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação 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 de Notificações da Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE



Não há informação disponível sobre os efeitos ou tratamento em casos de superdose após a administração de OlmetecANLO® em humanos.

Os dados disponíveis com relação à superdose em seres humanos após a administração de olmesartana medoxomila isolada são limitados. A manifestação mais provável é a hipotensão. Não se sabe ainda se a olmesartana medoxomila é passível de remoção por diálise. Com base nos dados de estudos em animais com o anlodipino, espera-se que a superdose cause vasodilatação periférica excessiva com hipotensão acentuada e possivelmente taquicardia reflexa. Em caso de superdose, deve-se instituir monitoração cardíaca e respiratória. No caso de hipotensão, iniciar suporte cardiovascular e, se necessário, administrar vasopressores. Gluconato de cálcio intravenoso pode ajudar a reverter os efeitos do bloqueio da entrada de cálcio. Como o anlodipino é altamente ligado a proteínas, a hemodiálise provavelmente não apresentará benefícios.

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

Wyeth

011564



III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0399

Farmacêutica Responsável: Edina S. M. Nakamura – CRF-SP nº 9258

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 - São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado e Embalado por:

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.
Alameda Xingu, 766
Alphaville – Barueri – SP

Indústria Brasileira

Marca registrada sob licença da Daiichi Sankyo Co. – Tóquio – Japão

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

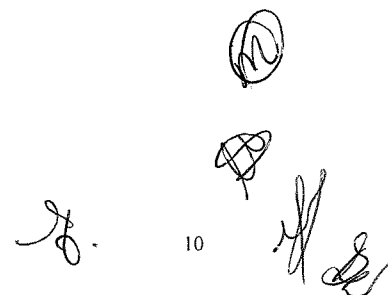
OLACOR_07

S@C
08000-160625

A Wyeth é uma empresa do Grupo



Wyeth®



Wyeth

Grupo 

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
10/10/2018		SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2018		SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula -- RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	20 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 20 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 40 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 40 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
20/10/2017	2131704176	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/02/2017	0282388179	SIMILAR - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	17/07/2017	<ul style="list-style-type: none">• DIZERES LEGAIS	VP e VPS	20 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 20 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 40 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 40 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
15/08/2016	2183383164	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2016	2183383164	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula		<ul style="list-style-type: none">• O QUE DEVO FAZER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	20 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 20 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG + 5 MG COM



					- RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 		REV CT BL AL/AL X 7 40 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 40 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
20/04/16	1587930165	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/16	1249762/16-2	Alteração da AFE/AE por modificação na extensão do CNPJ DA MATRIZ, exclusivament e em virtude do Ato Declaratório Executivo nº 34/2007 da receita federal do brasil	04/04/2016	<ul style="list-style-type: none"> • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	20 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 20 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 40 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 40 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
21/08/15	0747100159	SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	21/08/15	0747100159	SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialid ade		<ul style="list-style-type: none"> • IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 	VP/VPS	20 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL X 10 20 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG + 25 MG COM REV CT BL AL/AL X 30



21/08/2015	0746589/15-1	SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/08/2015	0746589/15-1	SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	<ul style="list-style-type: none"> • IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	20 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 20 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 40 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 40 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 30
23/10/2014	0957476140	SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula– RDC 60/12	23/10/2014	0957476140	SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula– RDC 60/12	<ul style="list-style-type: none"> • IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	20 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 20 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 40 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 40 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 7 40 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 30

011566

achē

mais vida para você

*Bula
item 616*

EXODUS

ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A.
Comprimidos revestidos
10 mg, 15 mg e 20 mg

Handwritten signatures and initials

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

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

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

EXODUS

oxalato de escitalopram

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 10 mg: embalagens com 7, 30 ou 60 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 15 mg: embalagens com 7 ou 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 20 mg: embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 10 mg contém:

oxalato de escitalopram 12,77 mg (equivalente a 10,00 mg de escitalopram)

Excipientes: celulose microcristalina, amido, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada, talco, dióxido de titânio, álcool polivinílico e macrogol.

Cada comprimido revestido de 15 mg contém:

oxalato de escitalopram 19,155 mg (equivalente a 15,00 mg de escitalopram)

Excipientes: celulose microcristalina, amido, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada, talco, dióxido de titânio, álcool polivinílico e macrogol.

Cada comprimido revestido de 20 mg contém:

oxalato de escitalopram 25,54 mg (equivalente a 20,00 mg de escitalopram)

Excipientes: celulose microcristalina, amido, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada, talco, dióxido de titânio, álcool polivinílico e macrogol.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O Exodus é indicado para:

- Tratamento e prevenção da recaída ou recorrência da depressão;
- Tratamento do transtorno do pânico, com ou sem agorafobia;
- Tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG);
- Tratamento do transtorno de ansiedade social (fobia social);
- Tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos em animais

Nenhum protocolo convencional de estudos pré-clínicos foi conduzido com o escitalopram, já que estudos de similaridade quanto à toxicologia e toxicidade cinética, conduzidos em ratos com o escitalopram e o citalopram, demonstraram um perfil similar. Portanto, todas as informações do citalopram podem ser extrapoladas para o escitalopram.

Em estudos toxicológicos comparativos em ratos, o escitalopram e o citalopram causaram toxicidade cardíaca, inclusive falência cardíaca, após algumas semanas de tratamento, com doses que causavam toxicidade generalizada.

A cardiotoxicidade parece estar mais relacionada aos picos de concentrações plasmáticas do que à exposição sistêmica AUC (área sobre a curva). Os picos de concentrações plasmáticas nos quais ainda não se observavam efeitos, eram aproximadamente 8 vezes maiores do que os clinicamente observados enquanto a AUC, para o escitalopram, estava apenas 3 a 4 vezes maior que a observada durante o uso clínico. Na avaliação do citalopram (mistura racêmica), os valores da AUC para o S-enantiômero (escitalopram) foram 6 a 7 vezes maiores que os valores clinicamente observados. Estes achados estão provavelmente relacionados a uma influência exagerada sobre as aminas biogênicas, isto é, são secundários aos efeitos farmacológicos primários, resultando em repercussões hemodinâmicas (redução do fluxo coronário) e isquemia. No entanto, o mecanismo exato de cardiotoxicidade em ratos não é claro. A experiência clínica com o citalopram, e os dados disponíveis para o escitalopram, não indicam que estes achados tenham correlação clínica.

Foi observado um aumento dos fosfolípidios em alguns tecidos, como os pulmões, testículos e fígado, após o tratamento por períodos mais prolongados com escitalopram e citalopram em ratos. O efeito é reversível após o término do tratamento. Achados no epidídimo e no fígado foram observados com exposições semelhantes ao do homem. O acúmulo de fosfolípidios (fosfolipidose) em animais tem sido observado e relacionado a muitos medicamentos anfífilos catiônicos. Não se sabe se este fato possui algum significado clínico relevante para o homem.

No estudo de toxicidade do desenvolvimento em ratos, efeitos embriotóxicos (redução do peso fetal e retardo de ossificação reversível), foram observados após exposições AUC excessivas às encontradas no uso clínico, porém não foi observado um aumento na frequência de malformações. Estudos peri e pós-natal apresentaram uma diminuição da sobrevivência durante o período de lactação, em exposições AUC excessivas às exposições observadas clinicamente.

Dados de estudos em animais demonstraram que o citalopram, em níveis de exposição bem acima da exposição humana, induz uma redução nos índices de fertilidade e de gravidez, redução do número de implantações e de anormalidades do esperma. Não há dados animais relativos a esse aspecto disponíveis para o escitalopram.

Estudos em humanos

Episódios depressivos

Em um estudo de dose fixa, placebo-controlado, duplo-cego, de 8 semanas de duração, o escitalopram apresentou taxas de resposta e de remissão significativamente maiores que o placebo (55,3% contra 41,8%; $p=0,01$ e 47,3% contra 34,9%, respectivamente)¹.

Em outro estudo de dose fixa, duplo-cego, placebo controlado, de 8 semanas, pacientes que foram tratados com escitalopram 10 mg/dia (n=118), escitalopram 20 mg/dia (n=123), citalopram 40 mg/dia (n=125) ou placebo (n=119)². As doses de 10 e 20 mg de escitalopram foram significativamente melhores do que o placebo na redução da pontuação na Escala de Depressão de Montgomery Asberg (MADRS) a partir da segunda semana ($p < 0,05$ nas semanas 2 e 4; $p < 0,01$ nas semanas 6 e 8)².

Um resultado semelhante foi obtido usando a Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton (HAM) e nas medidas de melhora e gravidade na Impressão Clínica Global (CGI). Na Impressão Clínica de Melhora (CGI-I), uma superioridade significativa do escitalopram sobre o placebo já foi vista a partir da primeira semana para a dose de 10mg/dia e a partir da segunda semana para a dose de 20 mg/dia². Na escala de Hamilton – 24 itens (HAM-D), o escitalopram na dose de 20mg/dia foi significativamente superior ao citalopram na dose de 40 mg/dia ao final do estudo. Estes resultados sugerem que o escitalopram está associado a uma melhora precoce dos sintomas depressivos². A taxa de remissão foi significativamente maior para o escitalopram 10 mg/dia (40%) e 20 mg/dia (41%), do que para o placebo (24%)². A taxa geral de abandono no estudo foi de 24%, sem diferenças significativas entre os grupos que receberam escitalopram 10 mg/dia (20%), escitalopram 20 mg/dia (25%), citalopram 40 mg/dia (25%) ou placebo (25%)².

Na análise unificada de eficácia, o escitalopram produziu efeitos rápidos e duradouros num subgrupo de pacientes com transtorno depressivo maior (pontuação inicial na MADRS \geq a 30). O escitalopram proporcionou uma redução estatisticamente significativa dos sintomas já a partir da primeira semana de tratamento comparado ao placebo (análise LOCF), e mostrou-se significativamente superior ao placebo ao longo de todo o estudo, exceto na segunda semana, onde apresentou, no entanto, superioridade numérica ($p=0,07$)³.

Em um estudo de extensão de 36 semanas, multicêntrico, duplo-cego, com doses flexíveis do escitalopram 10 - 20 mg/dia (n=181) e placebo (n=93), realizado com pacientes respondedores (MADRS \leq 12) que realizaram estudo prévio de 8 semanas, duplo-cego, o tempo para recaída foi significativamente maior para o grupo escitalopram ($p=0,13$) e o número total de pacientes que recaíram foi significativamente menor para o grupo

escitalopram (26% contra 40% do placebo; $p=0,01$). Neste estudo, o escitalopram se mostrou eficaz na prevenção de recaídas e proporcionou melhora continuada no tratamento de manutenção da depressão⁴.

- 1) Wade A et al. Escitalopram 10 mg-day is Effective and Well Tolerated in a Placebo-Controlled Study in Depression in Primary Care. *Int Clin Psychopharmacol* 2002, 17:95-102.
- 2) Burke WJ et al. Fixed-Dose Trial of the Single Isomer SSRI Escitalopram in Depressed Outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(4):331-336.
- 3) Gorman JM et al. Efficacy Comparison of Escitalopram and Citalopram in the Treatment of Major Depressive Disorder: Pooled Analysis of Placebo-Controlled Trials. *CNS Spectrums* 2002; 7:40-44.
- 4) Rapaport MH et al. Escitalopram Continuation Treatment Prevents Relapse of Depressive Episodes. *J Clin Psychiatry*, 2004. 65 (1):44-49.

Transtorno de Pânico com ou sem Agorafobia

Um total de 366 pacientes foi randomizado (placebo $n=114$, citalopram $n=112$ e escitalopram $n=125$) em um estudo duplo-cego de 10 semanas¹. No grupo tratado com escitalopram, a diminuição na frequência de ataques de pânico na semana 10, em comparação ao início (afetada pela Escala Modificada de Pânico e Ansiedade Antecipatória de Sheehan), foi significativamente superior ao placebo ($p=0,04$), bem como a diminuição do percentual de horas diárias de ansiedade antecipatória¹. Escitalopram e citalopram reduziram significativamente a gravidade e os sintomas de transtorno de pânico em comparação ao placebo ao final do estudo ($p \geq 0,05$). O índice de descontinuação por efeitos adversos foi de 6,3% para o escitalopram, 8,4% para o citalopram e 7,6% para o placebo.

- 1) Stahl S, Gergel I, Li D. Escitalopram in the Treatment of Panic Disorder. –A Randomized, Double-Blind, Placebo -Controlled Trial; *J Clin Psychiatry*. 2003, 64(11):1322-1327.

Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)

Em um estudo de 8 semanas, multicêntrico, com doses flexíveis, placebo-controlado, comparou-se o escitalopram 10 a 20 mg/dia ($n=158$) ao placebo ($n=157$) em pacientes ambulatoriais entre 18 e 80 anos de idade, que preenchiavam os critérios do DSM-IV para TAG e apresentavam pontuação maior ou igual a 18 na escala de Avaliação de Hamilton para Ansiedade (HAM-A). O grupo tratado com o escitalopram demonstrou uma melhora significativamente maior, quando comparado ao placebo, na pontuação total da HAM-A e também na pontuação da subescala de ansiedade psíquica da HAM-A desde a 1ª semana até o final do estudo. Ao final do estudo, as variações na pontuação total da HAM-A foram de -11,3 para o escitalopram e -7,4 para o placebo (LOCF; $p < 0,001$). O índice de resposta para os que completaram o estudo, na semana 8, foi de 68% para o escitalopram e de 41% para o placebo ($p < 0,01$) e de 58% (escitalopram) e 38% (placebo) na avaliação LOCF ($p < 0,01$). O tratamento com o escitalopram foi bem tolerado, com índice de descontinuação por efeitos adversos sem diferença estatística em comparação ao do placebo (8,9% contra 5,1%, respectivamente, $P=0,27$). O escitalopram foi efetivo, seguro e bem tolerado no tratamento de pacientes com TAG.

- 1) Davidson JRT, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depression and Anxiety* 2004, 19: 234–240.

Transtorno de Ansiedade Social (Fobia Social)

Em um estudo de estabelecimento de dose, tanto em 12 semanas (curto prazo) como em 24 semanas (longo prazo), o escitalopram mostrou-se eficaz e bem tolerado nas doses de 5, 10 e 20 mg/dia para o tratamento do transtorno de ansiedade social¹. Em outro estudo, duplo-cego, pacientes com transtorno de ansiedade social foram randomizados para receber placebo ($n=177$) ou escitalopram na dose de 10 a 20mg/dia ($n=181$), por 12 semanas. A medida primária de eficácia foi a mudança média desde o início na pontuação total da escala de Liebowitz para Ansiedade Social (LSAS). O estudo mostrou uma superioridade estatística para o tratamento com o escitalopram em comparação ao placebo na pontuação total da LSAS ($P=0,005$). O número de respondedores ao tratamento no grupo escitalopram foi significativamente maior do que no grupo placebo (54% contra 39%; $P < 0,01$). A relevância clínica destes achados foi corroborada pela redução significativa nos componentes relacionados ao trabalho e às questões sociais na escala de Sheehan de Desadaptação e pela boa

tolerabilidade ao tratamento com o escitalopram². Escitalopram foi eficaz e bem tolerado no tratamento do transtorno de ansiedade social^{1,2}.

- 1) Lader M, Stender K, Bürger V, Nil R. Efficacy and Tolerability of Escitalopram in 12- and 24-Week Treatment of Social Anxiety Disorder: Randomized, Double-Blind, Placebo - Controlled, Fixed-Dose Study. *Depression and Anxiety* 2004, 19:241-248.
- 2) Kasper S, Stain D, Loft H, Nil R. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder. Randomised, placebo controlled flexible dosage study. *British Journal of Psychiatry* 2005, 186: 222-226.

Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC)

Em curto-prazo¹ (12 semanas), evidenciou-se a separação do escitalopram (20 mg/dia) do placebo na pontuação total e nas subescalas para obsessões e rituais da escala de Yale-Bocks (Y-BOCS) e também na pontuação total da NIMH-OCS. Pela análise de casos observados (LOCF), tanto o escitalopram 10 mg/dia (p=0,005) como 20 mg/dia (p<0,001) foram efetivos.

A manutenção da resposta a longo-prazo foi demonstrada em um estudo¹ placebo controlado de 24 semanas de busca de dose eficaz e em um estudo placebo controlado de prevenção de recaídas² de 24 semanas de duração, que teve uma fase aberta, prévia a de 24 semanas, de 16 semanas de duração.

A longo-prazo, ambos os grupos com 10 mg/dia (p<0,05) e 20 mg/dia (p<0,01) do escitalopram foram significativamente mais efetivos que o placebo, conforme mensurado pela medida primária de eficácia, a pontuação total na Y-BOCS, bem como pelas medidas secundárias, as subescalas de obsessões e rituais da Y-BOCS e a NIMH-OCS (10 mg/dia (p<0,01) e 20 mg/dia (p<0,001) do escitalopram).

A manutenção da eficácia e a prevenção das recaídas foram demonstradas para as doses de 10 e 20 mg/dia do escitalopram em pacientes que responderam ao escitalopram em uma primeira fase de tratamento aberto de 16 semanas e que depois entraram em uma fase de 24 semanas de prevenção de recaídas (duplo-cego, placebo-controlado, randomizado). No estudo de prevenção de recaídas, os grupos em uso do escitalopram 10 mg/dia (p=0,014) e 20 mg/dia (p<0,001) apresentaram, significativamente, menos recaídas.

Um efeito benéfico significativo na qualidade de vida dos pacientes com TOC foi observado (aferido pela SF-36 e SDS) nos estudos com o escitalopram nesta população.

- 1) Stein DJ, Andersen EW, Tonnoir B, Fineberg N. Escitalopram in obsessive compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(4): 701-11.
- 2) Fineberg NA, Tonnoir B, Lemming O, Stein DJ. Escitalopram prevents relapse of obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007; 17(6-7): 430-9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

O escitalopram é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (5-HT) de afinidade alta pelo sítio de ligação primário do transportador de serotonina. Ele também se liga a um sítio alostérico no transportador de serotonina, com uma afinidade de ligação 1000 vezes menor. A modulação alostérica do transportador de serotonina potencializa a ligação do escitalopram ao sítio primário, o que resulta em uma inibição da recaptação de serotonina mais eficaz.

O escitalopram é isento de afinidade, ou esta é muito baixa, por diversos receptores, o que inclui 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminérgicos D₁ e D₂, α₁, α₂, β-adrenoreceptores, histaminérgico H₁, muscarínicos, colinérgicos, benzodiazepínicos e opioides.

A inibição da recaptação de 5-HT é o único mecanismo de ação que explica os efeitos farmacológicos e clínicos do escitalopram.

O escitalopram é o enantiômero S do racemato (citalopram), ao qual é atribuída a atividade terapêutica. Estudos farmacológicos demonstraram que o R-citalopram não é somente inerte, pois interfere negativamente na potencialização da recaptação de serotonina e, por conseguinte, nas propriedades farmacológicas do enantiômero S.

Efeitos farmacodinâmicos

Em um estudo duplo-cego, placebo controlado, de ECG em voluntários saudáveis, a alteração em relação ao início do QTc (correção Fridericia) foi de 4,3 ms (90%CI 2,2 – 6,4) com uma dose de 10 mg/dia e 10,7 ms (90% CI 8,6 – 12,8) com uma dose de 30 mg/dia (ver “Contraindicações”, “Advertências e Precauções”, “Interações Medicamentosas”, “Reações Adversas” e “Superdose”).

Farmacocinética

Absorção

A absorção é quase completa e independe da ingestão de alimentos (T_{max} médio de 4 horas após dosagem múltipla). Tal como acontece com citalopram racêmico, a biodisponibilidade absoluta do escitalopram é esperado para ser aproximadamente 80%.

Distribuição

O volume de distribuição aparente (V_d , β/F) é de cerca de 12 a 26 L/Kg, após administração oral. A ligação às proteínas plasmáticas é menor que 80% para o escitalopram e seus principais metabólitos.

Biotransformação

O escitalopram é metabolizado no fígado em derivados desmetilados e didesmetilados. Ambos são farmacologicamente ativos. Alternativamente, o nitrogênio pode ser oxidado formando o metabólito N-óxido. Tanto o composto original como os metabólitos são parcialmente excretados como glicoronídeos. Após administração de múltiplas doses, as concentrações médias dos metabólitos desmetilados e didesmetilados geralmente são 28-31% e < 5% da concentração do escitalopram, respectivamente. A biotransformação do escitalopram no metabólito desmetilado é mediada pelo CYP2C19. É possível alguma contribuição das enzimas CYP3A4 e CYP2D6.

Eliminação

A meia-vida de eliminação ($T_{1/2\beta}$) após doses múltiplas é de cerca de 30 horas, e o *clearance* plasmático oral (Cl_{oral}) é de aproximadamente 0,6 L/min. Os principais metabólitos têm uma meia-vida consideravelmente mais longa.

Assume-se que o escitalopram e seus principais metabólitos são eliminados tanto pela via hepática como pela renal, sendo a maior parte da dose excretada como metabólitos na urina.

Linearidade

A farmacocinética é linear. Os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são alcançados em aproximadamente 1 (uma) semana. As concentrações médias em equilíbrio de 50 nmol/L (variação de 20 a 125 nmol/L) são alcançadas com uma dose diária de 10 mg.

Pacientes idosos (> 65 anos)

O escitalopram aparentemente é eliminado mais lentamente em pacientes idosos, se comparados com pacientes mais jovens. Foi observado um aumento de 50% na exposição sistêmica (AUC) em idosos comparados a pacientes mais jovens (ver “Posologia e Modo de Usar”).

Função hepática reduzida

O escitalopram é eliminado mais lentamente em pacientes com a função hepática reduzida. Em pacientes com alterações da função hepática leve e moderada (classificação de Child-Pugh A e B), a meia-vida do escitalopram foi aproximadamente duas vezes mais longa e as concentrações em equilíbrio foram em média 60% maiores quando comparados a pacientes com função hepática normal (ver “Posologia e Modo de Usar”).

Função renal reduzida

Observou-se um aumento da meia-vida e aumentos menores na exposição (AUC) em pacientes com função renal reduzida (*clearance* de creatinina entre 10-53 mL/min). As concentrações plasmáticas dos metabólitos não foram estudadas, porém podem ser elevadas (ver “Posologia e Modo de Usar”).

Polimorfismo

Foi observado que pacientes com problemas na metabolização pela isoenzima CYP2C19 apresentam uma concentração plasmática de escitalopram duas vezes maior quando comparados com pacientes sem problemas. Nenhuma mudança significativa na exposição foi observada em pacientes com problemas na metabolização pela isoenzima CYP2D6 (ver "Posologia e Modo de Usar").

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao escitalopram ou a qualquer um de seus componentes (ver "Composição").

O tratamento concomitante com IMAO (inibidores da monoaminoxidase) não-seletivos irreversíveis é contraindicado devido ao risco de síndrome serotoninérgica com agitação, tremor, hipertermia, etc. (ver "Interações Medicamentosas").

O tratamento concomitante com pimozida é contraindicado.

A combinação de escitalopram com IMAO-A (ex: moclobemida) reversíveis ou linezolida (IMAO não-seletivo reversível) é contraindicada devido ao risco de síndrome serotoninérgica (ver "Interações Medicamentosas").

Este medicamento é contraindicado para pacientes diagnosticados com prolongamento do intervalo QT ou síndrome congênita do DT longo.

Este medicamento é contraindicado em uso concomitante com medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT (ver "Interações Medicamentosas").

Fertilidade, gravidez e lactação**Gravidez**

Os dados clínicos da utilização de oxalato de escitalopram durante a gravidez são limitados.

Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver "Estudos em animais")

Não usar este medicamento durante a gravidez, a menos que a necessidade seja clara e seja avaliado cuidadosamente o risco-benefício do uso deste medicamento.

Recém-nascidos devem ser observados se o uso materno do escitalopram continuou até estágios mais avançados da gravidez, particularmente no terceiro trimestre. Se o escitalopram é usado até ou próximo ao dia do nascimento, efeitos de descontinuação no recém-nascido são possíveis.

Se o Exodus for usado durante a gravidez, não interromper abruptamente. A descontinuação deverá ser gradual. As seguintes reações foram observadas nos recém-nascidos, após o uso de ISRS/ISRN nos últimos meses de gravidez: dificuldade respiratória, cianose, apneia, convulsões, instabilidade térmica, dificuldade de alimentação, vômitos, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, tremor, agitação, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldade para dormir. Esses efeitos também podem ser indicativos de síndrome serotoninérgica ou retirada abrupta do medicamento durante a gravidez. Na maioria dos casos, tais complicações começam imediatamente ou brevemente (<24 horas) após o parto.

Dados epidemiológicos sugerem que o uso de ISRS durante a gravidez, especialmente no final da gravidez, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPN). O risco observado foi aproximadamente de 5 casos a cada 1000 gestantes. Na população em geral 1 a 2 casos de HPPN ocorrem em cada 1000 gestantes.

Lactação

O escitalopram é excretado no leite materno. Mulheres em fase de amamentação não devem ser tratadas com escitalopram. Em situações onde não for possível retirar o medicamento devido à gravidade do quadro clínico materno, substituir o aleitamento materno pelos leites industrializados específicos para recém-nascidos.

Fertilidade

Estudos em animais mostraram que o citalopram pode afetar a qualidade do esperma (ver "Estudos em animais"). Relatos de casos em humanos com alguns ISRSs mostraram que o efeito na qualidade do esperma é reversível. Até o momento não foi observado impacto na fertilidade humana.

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os antidepressivos não devem ser usados no tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos. Comportamentos relacionados ao suicídio (tentativa de suicídio e pensamentos suicidas) e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição e raiva) foram mais frequentemente observados em estudos clínicos entre crianças e adolescentes tratados com antidepressivos em comparação com aqueles tratados com placebo. Se, com base na necessidade clínica, a decisão de tratar for tomada, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado quanto ao aparecimento de sintomas suicidas.

As seguintes advertências e precauções aplicam-se à classe terapêutica dos ISRSs (Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina).

Ansiedade paradoxal

Alguns pacientes com transtorno do pânico podem apresentar sintomas de ansiedade intensificados no início do tratamento com antidepressivos. Esta reação paradoxal geralmente desaparece dentro de 02 semanas durante o tratamento contínuo. Recomenda-se uma dose inicial baixa para reduzir a probabilidade de um efeito ansiogênico paradoxal (ver "Posologia e Modo de Usar").

Convulsões

Os ISRS podem diminuir o limiar convulsivo. Aconselha-se precaução quando administrada com outros medicamentos capazes de diminuir o limiar convulsivo (antidepressivos, por exemplo (tricíclicos, ISRS) neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos butirofenonas) mefloquina, bupropiona e tramadol). Descontinuar o escitalopram em paciente que apresente convulsões pela primeira vez ou se há um aumento na frequência das convulsões (em pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia). Evitar o uso dos ISRSs em pacientes com epilepsia instável e monitorar os pacientes com epilepsia controlada, sob orientação médica.

Mania

Utilizar os ISRSs com orientação do médico em pacientes com um histórico de mania/hipomania. Descontinuar os ISRSs em qualquer paciente que entre em fase maníaca.

Diabetes

Em pacientes diabéticos, o tratamento com ISRSs poderá alterar o controle glicêmico (hipoglicemia ou hiperglicemia), possivelmente devido à melhora dos sintomas depressivos. Pode ser necessário um ajuste na dose de insulina e/ou hipoglicemiantes orais em uso.

Suicídio/ pensamentos suicidas ou piora clínica

A depressão está associada com um aumento dos pensamentos suicidas, atos de autoflagelação e suicídio (eventos relacionados ao suicídio). Este risco persiste até que ocorra uma remissão significativa da doença. Como não há uma melhora expressiva nas primeiras semanas de tratamento, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados até que uma melhora significativa ocorra. É observado na prática clínica um aumento do risco de suicídio no início do tratamento, quando há uma pequena melhora parcial. Outras doenças psiquiátricas para as quais o escitalopram é indicado também podem estar associadas a um aumento do risco de suicídio ou eventos a ele relacionados. Estas doenças podem ser comórbidas à depressão. As mesmas precauções indicadas nos casos de tratamento dos pacientes com depressão devem ser aplicadas quando são tratados pacientes com outros transtornos psiquiátricos. Os pacientes com histórias de tentativas de suicídio e/ou com ideação suicida, ambas prévias ao início do tratamento, são conhecidos por apresentar um risco maior para tentativas de suicídio e devem ser monitorados cuidadosamente durante o tratamento antidepressivo. Uma meta-análise de ensaios clínicos controlados com placebo de medicamentos antidepressivos em pacientes adultos com distúrbios psiquiátricos demonstrou um aumento do risco de comportamento suicida com antidepressivos comparado com o placebo em pacientes com menos de 25 anos de idade. Deverá ser realizada monitorização cuidadosa dos pacientes, em especial aqueles de alto risco. Eles deverão ter acompanhamento do tratamento, especialmente no início e após alterações de dose. Os doentes (e familiares dos doentes) devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar qualquer piora clínica, comportamento suicida ou pensamentos e mudanças incomuns no comportamento e buscar ajuda médica imediatamente se estes sintomas aparecerem.

Acatisia/ agitação psicomotora

O uso de ISRS e IRSN tem sido associado ao desenvolvimento de acatisia, caracterizada por uma inquietude desagradável ou desconfortável e necessidade de se movimentar associada à incapacidade de ficar sentado ou em pé, parado. Quando ocorre é mais comum nas primeiras semanas de tratamento. Os pacientes que desenvolverem estes sintomas podem piorar dos mesmos com o aumento da dose.

Hiponatremia

Hiponatremia, provavelmente relacionada à secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), foi relatada como efeito adverso raro com o uso de ISRSs. Geralmente se resolve com a descontinuação do tratamento. Deve-se ter cautela com pacientes de risco, como idosos, cirróticos ou em uso concomitante de medicamentos que sabidamente podem causar hiponatremia.

Hemorragia

Há relatos de sangramentos cutâneos anormais, tais como equimoses e púrpura, com o uso dos ISRSs. Recomenda-se seguir a orientação do médico no caso de pacientes em tratamento com ISRSs concomitantemente com medicamentos conhecidos por afetar a função de plaquetas (p.ex. antipsicóticos atípicos e fenotiazinas, a maioria dos antidepressivos tricíclicos, aspirina e medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), ticlopidina e dipyridamol), e em pacientes com conhecida tendência a sangramentos. O uso concomitante com drogas anti-inflamatórias não-esteroidais (AINEs) pode aumentar a tendência a sangramentos (ver “Reações Adversas”).

Eletroterapia (ECT)

A experiência clínica no uso combinado de ISRSs e ECT é limitada, portanto recomenda-se cautela.

Síndrome serotoninérgica

Recomenda-se precaução se o escitalopram for usado concomitantemente com medicamentos com efeitos serotoninérgicos, tais como o sumatriptano ou outros triptanos, como tramadol e triptofano. Em casos raros, a síndrome serotoninérgica sido relatada em pacientes em uso de ISRSs concomitantemente com medicamentos serotoninérgicos. Uma combinação de sintomas, como agitação, tremor, mioclonia e hipertermia pode indicar o desenvolvimento dessa condição. Se isso ocorrer, o tratamento com ISRS e os medicamentos serotoninérgicos, deve ser interrompido imediatamente e iniciado tratamento sintomático.

Em combinação com selegilina (inibidor irreversível da MAO-B), cuidado é requerido devido ao risco de síndrome serotoninérgica.

Erva-de-São-João

A utilização concomitante de ISRSs e produtos fitoterápicos contendo Erva de São João (*Hypericum perforatum*) pode resultar no aumento da incidência de reações adversas (ver “Interações Medicamentosas”).

Sintomas de descontinuação

Sintomas de descontinuação quando o tratamento é interrompido são comuns, especialmente se a descontinuação for abrupta (ver “Reações Adversas”). Em estudos clínicos, os eventos adversos durante a descontinuação do tratamento ocorreram em aproximadamente 25% dos pacientes tratados com escitalopram e 15% dos pacientes que tomaram placebo.

O risco de sintomas de descontinuação depende de vários fatores incluindo duração do tratamento, dose de terapia e a taxa de redução da dose. Tonturas, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia e sensações de choque elétrico), distúrbios do sono (incluindo insônia e sonhos vívidos), agitação ou ansiedade, náusea e/ou vômitos, tremor, confusão, sudorese, cefaleia, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e distúrbios visuais, são as reações mais comumente relatadas. Geralmente estes sintomas são leves a moderados, entretanto, em alguns pacientes podem ser de intensidade grave. Eles geralmente ocorrem nos primeiros dias de descontinuação do tratamento, mas já houve relatos muito raros de sintomas em pacientes que inadvertidamente esqueceram uma dose. Geralmente, esses sintomas. São autolimitados e normalmente desaparecem em 2 semanas, embora em alguns pacientes possam ser prolongados (2-3 meses ou mais). Sendo assim, recomenda-se que a dose do escitalopram seja reduzida gradualmente quando o tratamento for descontinuado durante um período de várias semanas ou meses, de acordo com a necessidade do paciente (ver “Posologia e Modo de Usar”).

Doença coronariana

Devido à limitada experiência clínica, recomenda-se cautela em pacientes com doença coronariana.

Prolongamento do intervalo QT

O escitalopram mostrou causar um aumento do prolongamento do intervalo QT dose-dependente. Casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular, incluindo Torsade de Pointes foram relatados durante o período de pós-comercialização do produto, predominantemente em pacientes do sexo feminino, com hipocalemia, ou com prolongamento QT ou com outras doenças cardíacas pré-existentes (ver “Contraindicações”, “Interações Medicamentosas”, “Reações Adversas”, “Superdose” e “Propriedades farmacodinâmicas”).

Recomenda-se precaução nos pacientes que apresentam bradicardia significativa, ou que sofreram infarto agudo do miocárdio recentemente ou com insuficiência cardíaca descompensada.

Distúrbios eletrolíticos como hipocalemia e hipomagnesemia aumentam o risco de arritmias malignas e devem ser tratados antes do início do tratamento com o escitalopram.

Uma revisão do ECG deve ser considerada antes do início do tratamento com o escitalopram nos pacientes que apresentam doença cardíaca estável.

Se ocorrerem sinais de arritmia cardíaca durante o tratamento com escitalopram o tratamento deve ser descontinuado e deve ser realizado um ECG.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Para o uso em idosos, crianças e outros grupos de risco (ver “Posologia e Modo de Usar”).

Glaucoma de ângulo fechado

Os ISRSs, inclusive o escitalopram, podem ter um efeito no tamanho da pupila resultando em midríase. Esse efeito midriático tem o potencial de reduzir o ângulo ocular, resultando num aumento da pressão intraocular e em glaucoma de ângulo fechado, especialmente em pacientes pré-dispostos. O escitalopram deve, portanto, ser utilizado com precaução em pacientes com glaucoma de ângulo fechado ou histórico de glaucoma.

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas

O escitalopram não afeta a função intelectual nem o desempenho psicomotor. No entanto, conforme ocorrem com outras drogas psicotrópicas, os pacientes devem ser alertados quanto ao risco de uma interferência na sua capacidade de dirigir automóveis e de operar máquinas.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois a sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas

Combinações contraindicadas:

Inibidores Não-Seleativos Irreversíveis da MAO (Monoaminoxidase)

Foram registrados casos de reações graves em pacientes em uso de um ISRS combinado a um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) não-seletivo irreversível, e em pacientes que descontinuaram recentemente o tratamento com ISRSs e iniciaram o tratamento com IMAO (ver “Contraindicações”). Em alguns casos os pacientes desenvolveram a síndrome serotoninérgica (ver “Reações Adversas”).

O escitalopram é contraindicado em combinação com IMAOs irreversíveis não-seletivos. Iniciar o uso do escitalopram 14 dias após a suspensão do tratamento com um IMAO irreversível. Iniciar o tratamento com um IMAO irreversível não-seletivo no mínimo 7 dias após a suspensão do tratamento com escitalopram.

Pimozida

A coadministração de uma dose única de 2mg de pimozida a indivíduos tratados com citalopram racêmico (40 mg/ dia por 11 dias) causou aumento no AUC e C_{\max} da pimozida, embora não consistentemente ao longo do estudo. A coadministração de pimozida e citalopram resultou num aumento significativo do intervalo QTc de aproximadamente 10 ms. Devido à interação observada com uma dose baixa de pimozida, a administração concomitante de escitalopram e pimozida é contraindicada.

Inibidor Seletivo Reversível da MAO-A (Moclobemida)

Devido ao risco de síndrome serotoninérgica, a combinação de escitalopram com inibidores da MAO-A, como a moclobemida, é contraindicada (ver CONTRAINDICAÇÕES). Se a combinação for considerada necessária, deve ser iniciado com a dose mínima recomendada e a monitoração clínica deve ser reforçada.

Inibidor Não- Seletivo Reversível da MAO (Linezolida)

O antibiótico linezolida é um inibidor não-seletivo reversível da MAO e não deve ser administrado em pacientes em tratamento com o escitalopram. Se a combinação for considerada necessária, deve ser iniciado com a dose mínima recomendada e sob monitoração clínica (ver “Contraindicações”).

Inibidor Seletivo Irreversível da MAO-B (Selegilina)

Em combinação com selegilina (inibidor irreversível da MAO-B), recomenda-se cautela devido ao risco de síndrome serotoninérgica. Doses de selegilina até 10 mg diárias foram coadministradas com segurança associadas ao escitalopram.

Prolongamento do Intervalo QT

Não foram realizados estudos farmacodinâmicos e farmacocinéticos entre o escitalopram e outros medicamentos que prolongam o intervalo QT. Entretanto, não se pode descartar um efeito aditivo entre esses medicamentos e o escitalopram. Desta forma, a coadministração do escitalopram e medicamentos que prolongam o intervalo QT, como antiarrítmicos Classes IA e III, antipsicóticos (ex.: derivados da fenotiazina, pimozida e haloperidol), antidepressivos tricíclicos, alguns agentes antimicrobianos (ex.: esparfloxacino, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina e antimaláricos particularmente halofantrina), alguns anti-histamínicos (astemizol e mizolastina) etc., é contraindicado.

Combinações que exigem precaução quando utilizadas:

Drogas de ação serotoninérgica

A administração concomitante com outras drogas de ação serotoninérgica (por ex., tramadol, sumatriptano) pode levar ao aparecimento da síndrome serotoninérgica.

Medicamentos que diminuem o limiar convulsivo

ISRSs podem diminuir o limiar convulsivo. Recomenda-se cautela no uso concomitante do escitalopram e outros medicamentos capazes de diminuir o limiar convulsivo (por ex., antidepressivos (tricíclicos), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos e butirofenonas), mefloquina, bupropiona e tramadol).

Lítio, triptofano

Houve relatos de aumento de reações quando foram administrados ISRSs concomitantemente com lítio ou triptofano, sendo assim, o uso concomitante de ISRSs com essas drogas deve ser realizado sob orientação médica.

Erva de São João

O uso concomitante de ISRS e produtos fitoterápicos que contenham a Erva de São João (*Hypericum perforatum*) pode resultar num aumento da incidência de reações adversas (ver “Advertências e Precauções”).

Hemorragia

Alterações nos efeitos anticoagulantes podem ocorrer quando o escitalopram é combinado com anticoagulantes orais. Pacientes em uso de anticoagulantes orais devem ter a coagulação monitorada cuidadosamente quando o tratamento com o escitalopram for iniciado ou interrompido (ver “Advertências e Precauções”).

O uso concomitante de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) pode aumentar tendências hemorrágicas (ver “Advertências e Precauções”).

Álcool

Nenhuma interação farmacodinâmica ou farmacocinética é esperada entre o escitalopram e o álcool. Entretanto, assim como os outros medicamentos que agem no Sistema Nervoso Central, a combinação com álcool não é recomendada.

Medicamentos indutores de hipocalcemia/ hipomagnesemia

Recomenda-se precaução no uso concomitante com medicamentos indutores de hipocalcemia/ hipomagnesemia, uma vez que estas condições aumentam o risco de arritmias malignas (ver “Advertências e Precauções”).

Interações farmacocinéticas

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética do escitalopram

O metabolismo do escitalopram é mediado principalmente pela enzima CYP2C19. As enzimas CYP3A4 e CYP2D6 também contribuem, embora em menor escala. A metabolização do principal metabólito do escitalopram, o S-desmetilescitalopram (S-DCT) parece ser parcialmente catalisada pela enzima CYP2D6. A administração concomitante do escitalopram com o omeprazol 30 mg diariamente (inibidor da CYP2C19) resulta em um aumento das concentrações plasmáticas de escitalopram de aproximadamente 50%.

A administração concomitante de escitalopram com a cimetidina 400 mg 2 vezes ao dia (inibidor de enzimas de potência moderada) resultou em um aumento das concentrações plasmáticas de escitalopram de aproximadamente 70%. Recomenda-se precaução na administração concomitante de escitalopram e cimetidina. Pode ser necessário um ajuste da dose.

É necessária cautela na administração concomitante de escitalopram com inibidores da CYP2C19 (por ex.: omeprazol, azomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) ou cimetidina. Poderá ser necessária a redução da dose do escitalopram baseada na monitoração dos efeitos colaterais durante o tratamento concomitante.

Efeito do escitalopram na farmacocinética de outros medicamentos

O escitalopram é um inibidor moderado da enzima CYP2D6. Quando coadministrado com medicamentos cuja metabolização seja catalisada por esta enzima e cujo índice terapêutico é estreito, por exemplo, flecainida, propafenona e metoprolol (quando usados para tratamento de insuficiência cardíaca), ou alguns medicamentos que agem no sistema nervoso central e que são metabolizados principalmente pela CYP2D6, por exemplo antidepressivos como a desipramina, clomipramina e nortriptilina ou antipsicóticos como a risperidona, tioridazina e o haloperidol. Pode ser necessário o ajuste da dose. A administração concomitante com a desipramina ou metoprolol (substratos da CYP2D6) resultou em um aumento dobrado dos níveis plasmáticos destes medicamentos. Estudos *in vitro* demonstraram que o escitalopram poderá também causar uma leve inibição da CYP2C19. Recomenda-se cautela no uso concomitante de medicamentos que são metabolizados pela CYP2D6.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 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 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 do medicamento

Exodus 10 mg se apresenta na forma de comprimido revestido de formato circular, sulcado e de cor branca.

Exodus 15 mg se apresenta na forma de comprimido revestido de formato circular e de cor branca.

Exodus 20 mg se apresenta na forma de comprimido revestido de formato circular e de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções de uso

Os comprimidos do Exodus são administrados por via oral, uma única vez ao dia. Os comprimidos do Exodus podem ser tomados em qualquer momento do dia, com ou sem alimentos. Engolir os comprimidos com água, sem mastigá-los.

Posologia

A segurança de doses acima de 20 mg não foi demonstrada.

Tratamento da depressão e prevenção de recaídas

A dose usual é de 10 mg/dia. Dependendo da resposta individual, a dose pode ser aumentada até o máximo de 20 mg diários. Usualmente 2-4 semanas são necessárias para obter uma resposta antidepressiva. Após remissão dos sintomas, tratamento por pelo menos 6 meses é requerido para consolidação da resposta.

Tratamento do Transtorno do Pânico com ou sem Agorafobia

Recomenda-se uma dose inicial de 5 mg na primeira semana de tratamento, antes de se aumentar a dose para 10 mg por dia, para evitar a ansiedade paradoxal que pode ocorrer nesses casos. Aumentar a dose até um máximo de 20 mg por dia, dependendo da resposta individual do paciente. A eficácia máxima é atingida após aproximadamente 03 meses. O tratamento é de longa duração.

Tratamento do Transtorno de Ansiedade Social (Fobia Social)

A dose usual é de 10 mg/dia. Para o alívio dos sintomas são necessárias de 02 a 04 semanas de tratamento, geralmente. Dependendo da resposta individual, pode ser reduzida para 5mg ou aumentada até um máximo de 20 mg/dia.

O Transtorno de Ansiedade Social é uma doença crônica, e recomenda-se o tratamento por um período de 03 meses para a consolidação da resposta. O tratamento de longo prazo foi avaliado por 06 meses e pode ser considerado para a prevenção de recaídas; os benefícios do tratamento devem ser reavaliados regularmente. O Transtorno de Ansiedade Social é uma terminologia bem definida de diagnóstico de uma doença específica, e não deve ser confundido com timidez excessiva. A farmacoterapia somente é indicada se a doença interferir significativamente nas atividades sociais e profissionais.

Não há dados comparativos entre a farmacoterapia e a terapia cognitiva comportamental. A farmacoterapia é parte da estratégia terapêutica global.

Tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)

A dose inicial usual é de 10 mg/dia. Dependendo da resposta individual do paciente, a dose pode ser aumentada para o máximo de 20 mg/dia.

Recomenda-se um tratamento pelo período de 3 meses para a consolidação da resposta. O tratamento de respondedores por um período de 06 meses pode ser utilizado para a prevenção de recaídas e deverá ser considerado como uma opção para alguns pacientes; os benefícios do tratamento com o Exodus devem ser reavaliados periodicamente.

Tratamento do Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC)

A dose usual é de 10 mg/dia. Dependendo da resposta individual, decrescer a dose para 5 mg/dia ou aumentar até um máximo de 20 mg/dia.

O TOC é uma doença crônica e os pacientes devem ser tratados por um período mínimo que assegure a ausência de sintomas. A duração do tratamento deverá ser avaliada individualmente e poderá ser de diversos meses ou mais. Os benefícios do tratamento e a dose devem ser reavaliados regularmente.

Pacientes idosos (> 65 anos de idade)

Considerar a dosagem inicial de 5mg uma vez ao dia. Dependendo da resposta individual do paciente a dose pode ser aumentada até 10 mg diariamente (ver "Farmacocinética").

A eficácia de oxalato de escitalopram no tratamento do Transtorno de Ansiedade Social não foi estudada em pacientes idosos.

Crianças e adolescentes (<18 anos)

Exodus não deve ser usado no tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos (ver "Advertências e Precauções").

Este medicamento não é recomendado em crianças

Função renal reduzida

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com disfunção renal leve ou moderada. Recomenda-se cautela em pacientes com a função renal gravemente reduzida (*clearance* de creatinina < 30 ml/min.) (ver “Farmacocinética”).

Função hepática reduzida

Recomenda-se uma dose inicial de 5 mg/dia durante as 02 primeiras semanas do tratamento em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado. Dependendo da resposta individual de cada paciente, aumentar para 10 mg/dia. Recomenda-se cautela e cuidados extras na titulação da dose em pacientes com comprometimento hepático severo (ver “Farmacocinética”).

Pacientes com problemas na metabolização pela CYP2C19

Para os pacientes com problemas conhecidos de metabolização pela enzima CYP2C19, recomenda-se uma dose inicial de 5 mg/dia durante as primeiras 02 semanas de tratamento. Dependendo da resposta individual de cada paciente, aumentar a dose para 10 mg/dia (ver “Farmacocinética”).

Duração do tratamento

A duração do tratamento varia de indivíduo para indivíduo, mas geralmente tem duração mínima de aproximadamente 06 meses. Pode ser necessário um tratamento mais prolongado. A doença latente pode persistir por um longo período de tempo. Se o tratamento for interrompido precocemente os sintomas podem voltar.

Sintomas de descontinuação

A interrupção abrupta do tratamento deve ser evitada. Ao interromper o tratamento com o Exodus, reduzir gradualmente a dose durante um período de 01 a 02 semanas, para evitar possíveis sintomas de descontinuação (ver “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”). Se reações intoleráveis ocorrerem após a redução da dose ou interrupção do tratamento, o retorno da dose anteriormente prescrita pode ser considerado, em seguida, o médico pode continuar reduzindo a dose, porém mais gradualmente.

Esquecimento da dose

A meia-vida do oxalato de escitalopram é de aproximadamente 30 horas, fato que, associado à obtenção da concentração de estado de equilíbrio após o período de 05 meias vidas, permite que o esquecimento da ingestão da dose diária possa ser contornado com a simples supressão daquela dose, retomando no dia seguinte a prescrição usual.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são mais frequentes durante a primeira ou segunda semana de tratamento e, geralmente, diminuem de intensidade e frequência com a continuação do tratamento.

As reações adversas sabidamente relacionadas aos ISRS e que foram reportadas para o escitalopram tanto nos estudos clínicos placebo-controlados quanto nos como relatos de eventos espontâneos após a comercialização do medicamento, estão listadas a seguir, por classes de sistemas orgânicos e frequência.

As frequências foram retiradas dos estudos clínicos; não são corrigidas pelo placebo. As frequências foram definidas como: muito comum (>1/10), comum (>1/100 a ≤1/10), incomum (>1/1000 e ≤1/100), raro (>1/10000 e ≤1/1000), muito raro (≤1/10000), desconhecido (não pode ser estimado com os dados atuais).

	Muito comum	Comum	Incomum	Raro	Desconhecido
Distúrbios sanguíneos e linfáticos					Trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico				Reação anafilática	

Distúrbios endócrinos					Secreção inadequada do hormônio antidiurético
Distúrbios de Metabolismo e Nutrição		Diminuição do apetite, aumento do apetite, aumento do peso	Perda de peso		Hiponatremia, anorexia ¹
Distúrbios psiquiátricos		Ansiedade, inquietude, sonhos anormais, diminuição da libido, anorgasmia feminina.	Bruxismo, agitação, irritabilidade, ataques de pânico, estado confusional	Agressividade, despersonalização, alucinações	Mania, ideação suicida, comportamento suicida ²
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Insônia, sonolência, tonturas, parestesias, tremores	Alterações do paladar e no sono, síncope	Síndrome serotoninérgica	Discinesia, desordens do movimento, convulsões, agitação psicomotora/ acatasia ¹
Distúrbios de visão			Midríase, distúrbios visuais		
Distúrbios de audição			Tinnitus		
Distúrbios cardíacos			Taquicardia	Bradicardia	Intervalo QT prolongado no ECG, arritmia ventricular incluindo Torsade de Pointes
Distúrbios vasculares					Hipotensão ortostática
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Sinusite, bocejo	Epistaxe		
Distúrbios gastrintestinais	Náusea	Diarreia, constipação, vômitos, boca seca	Hemorragia gastrintestinal (inclui hemorragia retal)		

Distúrbios hepatobiliares					Hepatite, alterações nos testes de função hepática
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Aumento da sudorese	Urticária, alopecia, eritema (<i>rash</i>), prurido		Equimoses, angioedemas
Distúrbios dos Tecidos musculoesqueléticos e conectivos		Artralgias, mialgias			
Distúrbios renais e urinários					Retenção urinária
Distúrbios do sistema reprodutor e mama		Homens: distúrbios da ejaculação e impotência	Mulheres: metrorragia, menorragia		Galactorreia, Homens: priapismo
Distúrbios gerais e problemas no local de administração		Fatiga, pirexia	Edema		

¹ Estes eventos têm sido relatados para a classe terapêutica dos ISRSs.

² Os casos de ideação suicida e comportamentos suicidas foram relatados durante a terapia com escitalopram ou logo após a descontinuação do tratamento

Prolongamento do Intervalo QT

Casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular, o que inclui Torsade de Pointes, foram relatados durante o período de comercialização, predominantemente em pacientes do sexo feminino, com hipocalemia ou com prolongamento do intervalo QT pré-existente causado por outras doenças cardíacas (ver “Contraindicações”, “Advertências e Precauções”, “Interações Medicamentosas”, “Reações Adversas”, “Superdose” e “Propriedades farmacodinâmicas”).

Efeitos de Classe

Estudos epidemiológicos, conduzidos principalmente em pacientes com 50 anos de idade e mais velhos, mostra um aumento do risco de fraturas ósseas em doentes tratados com ISRS e ADT. O mecanismo que leva a este risco é desconhecido.

Sintomas de descontinuação observados na interrupção do tratamento

É comum que a descontinuação dos ISRS/IRSN (particularmente quando abrupta) cause sintomas de descontinuação. Tonturas, alterações sensoriais (inclui parestesias e sensação de choques elétricos), alterações do sono (inclui insônia e sonhos vívidos), agitação ou ansiedade, náusea e/ou vômitos, tremores, confusão, sudorese profusa, cefaleia, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e alterações visuais são as reações mais comumente relatadas. Geralmente, esses eventos são de intensidade leve a moderada e autolimitados, porém em alguns pacientes podem ser graves e/ou prolongados. Quando o tratamento com o escitalopram não for mais

necessário, recomenda-se fazer uma descontinuação gradual, com diminuição progressiva da dose (ver “Posologia e Modo de Usar”).

Notificação de suspeita de evento adverso

A notificação de suspeita de eventos adversos de medicamentos após a sua aprovação é importante. Ela permite o monitoramento contínuo do balanço benefício/ risco do medicamento. Os profissionais de saúde devem relatar qualquer suspeita de evento adverso via Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária, conforme descrito abaixo:

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Toxicidade

Os dados clínicos sobre superdose com escitalopram são limitados e muitos casos envolvem overdoses concomitantes a outras drogas. Na maioria dos casos leves ou sem sintomas têm sido relatados. Os casos fatais de overdose com escitalopram foram raramente relatados com escitalopram sozinho, a maioria dos casos envolveu overdose de medicamentos concomitantes. Doses entre 400 e 800 mg de escitalopram já foram ingeridas sem qualquer sintoma grave.

Sintomas

Os sintomas vistos em overdose de escitalopram incluem sintomas relacionados principalmente ao sistema nervoso central (variando de tontura, tremor e agitação de raros casos de síndrome serotoninérgica, convulsão e coma), o sistema gastrointestinal (náuseas / vômitos) e o sistema cardiovascular (taquicardia, hipotensão, prolongamento do intervalo QT e arritmia) e equilíbrio das condições eletrolíticas (hipocalemia, hiponatremia).

Conduta em caso de superdose

Não existe um antídoto específico. Estabelecer e manter a viabilidade das vias aéreas, assegurando uma adequada oxigenação e ventilação. Realizar uma lavagem gástrica após a ingestão oral, assim que possível. Recomenda-se a monitorar os sinais cardíacos e vitais, em conjunto com medidas de suporte sintomático gerais. É recomendável o monitoramento do ECG em casos de superdose, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva/ bradiarritmias, em pacientes que utilizam concomitantemente medicamentos que prolongam o intervalo QT ou com alteração de metabolismo (p. ex. insuficiência hepática).

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

III – DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0379

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 por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Guarulhos - SP

achē
mais vida para você

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**



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



EXODUS

ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A.

Solução oral

20 mg/mL

(Handwritten marks)

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

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

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

EXODUS

oxalato de escitalopram

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Solução oral (gotas) de 20 mg/mL: frasco gotejador com 15 mL.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (20 gotas) de solução oral de 20 mg/mL contém:

oxalato de escitalopram 25,54 mg (equivalente a 20 mg de escitalopram)

Excipientes: hidróxido de sódio e água purificada.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Exodus é indicado para:

- Tratamento e prevenção da recaída ou recorrência da depressão;
- Tratamento do transtorno do pânico, com ou sem agorafobia;
- Tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG);
- Tratamento do transtorno de ansiedade social (fobia social);
- Tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos em animais

Nenhum protocolo convencional de estudos pré-clínicos foi conduzido com o escitalopram, já que estudos de similaridade quanto à toxicologia e toxicidade cinética, conduzidos em ratos com o escitalopram e o citalopram, demonstraram um perfil similar. Portanto, todas as informações do citalopram podem ser extrapoladas para o escitalopram.

Em estudos toxicológicos comparativos em ratos, o escitalopram e o citalopram causaram toxicidade cardíaca, inclusive falência cardíaca, após algumas semanas de tratamento, com doses que causavam toxicidade generalizada.

A cardiotoxicidade parece estar mais relacionada aos picos de concentrações plasmáticas do que à exposição sistêmica AUC (área sobre a curva). Os picos de concentrações plasmáticas nos quais ainda não se observavam efeitos, eram aproximadamente 8 vezes maiores do que os clinicamente observados enquanto a AUC, para o escitalopram, estava apenas 3 a 4 vezes maior que a observada durante o uso clínico. Na avaliação do citalopram (mistura racêmica), os valores da AUC para o S-enantiômero (escitalopram) foram 6 a 7 vezes maiores que os valores clinicamente observados. Estes achados estão provavelmente relacionados a uma influência exagerada sobre as aminas biogênicas, isto é, são secundários aos efeitos farmacológicos primários, resultando em repercussões hemodinâmicas (redução do fluxo coronário) e isquemia. No entanto, o mecanismo exato de cardiotoxicidade em ratos não é claro. A experiência clínica com o citalopram, e os dados disponíveis para o escitalopram, não indicam que estes achados tenham correlação clínica.

Foi observado um aumento dos fosfolípidios em alguns tecidos, como os pulmões, testículos e fígado, após o tratamento por períodos mais prolongados com escitalopram e citalopram em ratos. O efeito é reversível após o término do tratamento. Achados no epidídimo e no fígado foram observados com exposições semelhantes ao do

homem. O acúmulo de fosfolípidios (fosfolipidose) em animais tem sido observado e relacionado a muitos medicamentos anfílicos catiônicos. Não se sabe se este fato possui algum significado clínico relevante para o homem.

No estudo de toxicidade do desenvolvimento em ratos, efeitos embriotóxicos (redução do peso fetal e retardo de ossificação reversível), foram observados após exposições AUC excessivas às encontradas no uso clínico, porém não foi observado um aumento na frequência de malformações. Estudos peri e pós-natal apresentaram uma diminuição da sobrevivência durante o período de lactação, em exposições AUC excessivas às exposições observadas clinicamente.

Dados de estudos em animais demonstraram que o citalopram, em níveis de exposição bem acima da exposição humana, induz uma redução nos índices de fertilidade e de gravidez, redução do número de implantações e de anormalidades do esperma. Não há dados animais relativos a esse aspecto disponíveis para o escitalopram.

Estudos em humanos

Episódios depressivos

Em um estudo de dose fixa, placebo-controlado, duplo-cego, de 8 semanas de duração, o escitalopram apresentou taxas de resposta e de remissão significativamente maiores que o placebo (55,3% contra 41,8%; $p=0,01$ e 47,3% contra 34,9%, respectivamente)¹.

Em outro estudo de dose fixa, duplo-cego, placebo controlado, de 8 semanas, pacientes que foram tratados com escitalopram 10 mg/dia ($n=118$), escitalopram 20 mg/dia ($n=123$), citalopram 40 mg/dia ($n=125$) ou placebo ($n=119$)². As doses de 10 e 20 mg de escitalopram foram significativamente melhores do que o placebo na redução da pontuação na Escala de Depressão de Montgomery Asberg (MADRS) a partir da segunda semana ($p < 0,05$ nas semanas 2 e 4; $p < 0,01$ nas semanas 6 e 8)².

Um resultado semelhante foi obtido usando a Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton (HAM) e nas medidas de melhora e gravidade na Impressão Clínica Global (CGI). Na Impressão Clínica de Melhora (CGI-I), uma superioridade significativa do escitalopram sobre o placebo já foi vista a partir da primeira semana para a dose de 10mg/dia e a partir da segunda semana para a dose de 20 mg/dia². Na escala de Hamilton – 24 itens (HAM-D), o escitalopram na dose de 20mg/dia foi significativamente superior ao citalopram na dose de 40 mg/dia ao final do estudo. Estes resultados sugerem que o escitalopram está associado a uma melhora precoce dos sintomas depressivos². A taxa de remissão foi significativamente maior para o escitalopram 10 mg/dia (40%) e 20 mg/dia (41%), do que para o placebo (24%)². A taxa geral de abandono no estudo foi de 24%, sem diferenças significativas entre os grupos que receberam escitalopram 10 mg/dia (20%), escitalopram 20 mg/dia (25%), citalopram 40 mg/dia (25%) ou placebo (25%)².

Na análise unificada de eficácia, o escitalopram produziu efeitos rápidos e duradouros num subgrupo de pacientes com transtorno depressivo maior (pontuação inicial na MADRS \geq a 30). O escitalopram proporcionou uma redução estatisticamente significativa dos sintomas já a partir da primeira semana de tratamento comparado ao placebo (análise LOCF), e mostrou-se significativamente superior ao placebo ao longo de todo o estudo, exceto na segunda semana, onde apresentou, no entanto, superioridade numérica ($p=0,07$)³.

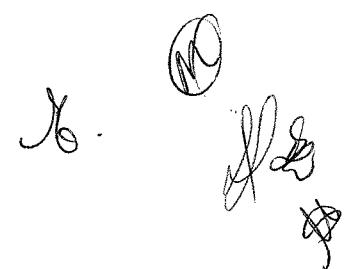
Em um estudo de extensão de 36 semanas, multicêntrico, duplo-cego, com doses flexíveis do escitalopram 10 - 20 mg/dia ($n=181$) e placebo ($n=93$), realizado com pacientes respondedores (MADRS \leq 12) que realizaram estudo prévio de 8 semanas, duplo-cego, o tempo para recaída foi significativamente maior para o grupo escitalopram ($p=0,13$) e o número total de pacientes que recaíram foi significativamente menor para o grupo escitalopram (26% contra 40% do placebo; $p=0,01$). Neste estudo, o escitalopram se mostrou eficaz na prevenção de recaídas e proporcionou melhora continuada no tratamento de manutenção da depressão⁴.

1) Wade A et al. Escitalopram 10 mg-day is Effective and Well Tolerated in a Placebo-Controlled Study in Depression in Primary Care. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17:95-102.

2) Burke WJ et al. Fixed-Dose Trial of the Single Isomer SSRI Escitalopram in Depressed Outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(4):331-336.

3) Gorman JM et al. Efficacy Comparison of Escitalopram and Citalopram in the Treatment of Major Depressive Disorder: Pooled Analysis of Placebo-Controlled Trials. *CNS Spectrums* 2002; 7:40-44.

4) Rapaport MH et al. Escitalopram Continuation Treatment Prevents Relapse of Depressive Episodes. *J Clin Psychiatry*, 2004. 65 (1):44-49.



Transtorno de Pânico com ou sem Agorafobia

Um total de 366 pacientes foi randomizado (placebo n=114, citalopram n=112 e escitalopram n=125) em um estudo duplo-cego de 10 semanas¹. No grupo tratado com escitalopram, a diminuição na frequência de ataques de pânico na semana 10, em comparação ao início (aférida pela Escala Modificada de Pânico e Ansiedade Antecipatória de Sheehan), foi significativamente superior ao placebo (p=0,04), bem como a diminuição do percentual de horas diárias de ansiedade antecipatória¹. Escitalopram e citalopram reduziram significativamente a gravidade e os sintomas de transtorno de pânico em comparação ao placebo ao final do estudo (p ≥ 0,05). O índice de descontinuação por efeitos adversos foi de 6,3% para o escitalopram, 8,4% para o citalopram e 7,6% para o placebo.

1) Stahl S, Gergel I, Li D. Escitalopram in the Treatment of Panic Disorder. –A Randomized, Double-Blind, Placebo -Controlled Trial; J Clin Psychiatry. 2003, 64(11):1322-1327.

Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)

Em um estudo de 8 semanas, multicêntrico, com doses flexíveis, placebo-controlado, comparou-se o escitalopram 10 a 20 mg/dia (n=158) ao placebo (n=157) em pacientes ambulatoriais entre 18 e 80 anos de idade, que preenchiam os critérios do DSM-IV para TAG e apresentavam pontuação maior ou igual a 18 na escala de Avaliação de Hamilton para Ansiedade (HAM-A). O grupo tratado com o escitalopram demonstrou uma melhora significativamente maior, quando comparado ao placebo, na pontuação total da HAM-A e também na pontuação da subescala de ansiedade psíquica da HAM-A desde a 1ª semana até o final do estudo. Ao final do estudo, as variações na pontuação total da HAM-A foram de -11,3 para o escitalopram e -7,4 para o placebo (LOCF; p < 0,001). O índice de resposta para os que completaram o estudo, na semana 8, foi de 68% para o escitalopram e de 41% para o placebo (p < 0,01) e de 58% (escitalopram) e 38% (placebo) na avaliação LOCF (p < 0,01). O tratamento com o escitalopram foi bem tolerado, com índice de descontinuação por efeitos adversos sem diferença estatística em comparação ao do placebo (8,9% contra 5,1%, respectivamente, P=0,27). O escitalopram foi efetivo, seguro e bem tolerado no tratamento de pacientes com TAG.

1) Davidson JRT, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. Depression and Anxiety 2004, 19: 234–240.

Transtorno de Ansiedade Social (Fobia Social)

Em um estudo de estabelecimento de dose, tanto em 12 semanas (curto prazo) como em 24 semanas (longo prazo), o escitalopram mostrou-se eficaz e bem tolerado nas doses de 5, 10 e 20 mg/dia para o tratamento do transtorno de ansiedade social¹. Em outro estudo, duplo-cego, pacientes com transtorno de ansiedade social foram randomizados para receber placebo (n=177) ou escitalopram na dose de 10 a 20mg/dia (n=181), por 12 semanas. A medida primária de eficácia foi a mudança média desde o início na pontuação total da escala de Liebowitz para Ansiedade Social (LSAS). O estudo mostrou uma superioridade estatística para o tratamento com o escitalopram em comparação ao placebo na pontuação total da LSAS (P=0,005). O número de respondedores ao tratamento no grupo escitalopram foi significativamente maior do que no grupo placebo (54% contra 39%; P < 0,01). A relevância clínica destes achados foi corroborada pela redução significativa nos componentes relacionados ao trabalho e às questões sociais na escala de Sheehan de Desadaptação e pela boa tolerabilidade ao tratamento com o escitalopram². Escitalopram foi eficaz e bem tolerado no tratamento do transtorno de ansiedade social^{1,2}.

1) Lader M, Stender K, Bürger V, Nil R. Efficacy and Tolerability of Escitalopram in 12- and 24-Week Treatment of Social Anxiety Disorder: Randomized, Double-Blind, Placebo - Controlled, Fixed-Dose Study. Depression and Anxiety 2004, 19:241-248.

2) Kasper S, Stain D, Loft H, Nil R. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder. Randomised, placebo controlled flexible dosage study. British Journal of Psychiatry 2005, 186: 222-226.

Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC)

Em curto-prazo¹ (12 semanas), evidenciou-se a separação do escitalopram (20 mg/dia) do placebo na pontuação total e nas subescalas para obsessões e rituais da escala de Yale-Bocks (Y-BOCS) e também na pontuação

total da NIMH-OCS. Pela análise de casos observados (LOCF), tanto o escitalopram 10 mg/dia ($p=0,005$) como 20 mg/dia ($p<0,001$) foram efetivos.

A manutenção da resposta a longo-prazo foi demonstrada em um estudo¹ placebo controlado de 24 semanas de busca de dose eficaz e em um estudo placebo controlado de prevenção de recaídas² de 24 semanas de duração, que teve uma fase aberta, prévia a de 24 semanas, de 16 semanas de duração.

A longo-prazo, ambos os grupos com 10 mg/dia ($p<0,05$) e 20 mg/dia ($p<0,01$) do escitalopram foram significativamente mais efetivos que o placebo, conforme mensurado pela medida primária de eficácia, a pontuação total na Y-BOCS, bem como pelas medidas secundárias, as subescalas de obsessões e rituais da Y-BOCS e a NIMH-OCS (10 mg/dia ($p<0,01$) e 20 mg/dia ($p<0,001$) do escitalopram).

A manutenção da eficácia e a prevenção das recaídas foram demonstradas para as doses de 10 e 20 mg/dia do escitalopram em pacientes que responderam ao escitalopram em uma primeira fase de tratamento aberto de 16 semanas e que depois entraram em uma fase de 24 semanas de prevenção de recaídas (duplo-cego, placebo-controlado, randomizado). No estudo de prevenção de recaídas, os grupos em uso do escitalopram 10 mg/dia ($p=0,014$) e 20 mg/dia ($p<0,001$) apresentaram, significativamente, menos recaídas.

Um efeito benéfico significativo na qualidade de vida dos pacientes com TOC foi observado (aferido pela SF-36 e SDS) nos estudos com o escitalopram nesta população.

1) Stein DJ, Andersen EW, Tonnoir B, Fineberg N. Escitalopram in obsessive compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(4): 701-11.

2) Fineberg NA, Tonnoir B, Lemming O, Stein DJ. Escitalopram prevents relapse of obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007; 17(6-7): 430-9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

O escitalopram é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (5-HT) de afinidade alta pelo sítio de ligação primário do transportador de serotonina. Ele também se liga a um sítio alostérico no transportador de serotonina, com uma afinidade de ligação 1000 vezes menor. A modulação alostérica do transportador de serotonina potencializa a ligação do escitalopram ao sítio primário, o que resulta em uma inibição da recaptação de serotonina mais eficaz.

O escitalopram é isento de afinidade, ou esta é muito baixa, por diversos receptores, o que inclui 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminérgicos D₁ e D₂, α_1 , α_2 , β -adrenoreceptores, histaminérgico H₁, muscarínicos, colinérgicos, benzodiazepínicos e opioides.

A inibição da recaptação de 5-HT é o único mecanismo de ação que explica os efeitos farmacológicos e clínicos do escitalopram.

O escitalopram é o enantiômero S do racemato (citalopram), ao qual é atribuída a atividade terapêutica. Estudos farmacológicos demonstraram que o R-citalopram não é somente inerte, pois interfere negativamente na potencialização da recaptação de serotonina e, por conseguinte, nas propriedades farmacológicas do enantiômero S.

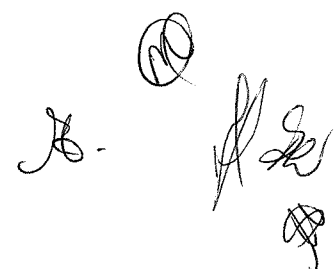
Efeitos farmacodinâmicos

Em um estudo duplo-cego, placebo controlado, de ECG em voluntários saudáveis, a alteração em relação ao início do QTc (correção Fridericia) foi de 4,3 ms (90%CI 2,2 – 6,4) com uma dose de 10 mg/dia e 10,7 ms (90% CI 8,6 – 12,8) com uma dose de 30 mg/dia (ver “Contraindicações”, “Advertências e Precauções”, “Interações Medicamentosas”, “Reações Adversas” e “Superdose”).

Farmacocinética

Absorção

A absorção é quase completa e independe da ingestão de alimentos ($T_{\text{máx}}$ médio de 4 horas após dosagem múltipla). Tal como acontece com citalopram racêmico, a biodisponibilidade absoluta do escitalopram é esperado para ser aproximadamente 80%.



Distribuição

O volume de distribuição aparente (V_d , β/F) é de cerca de 12 a 26 L/Kg, após administração oral. A ligação às proteínas plasmáticas é menor que 80% para o escitalopram e seus principais metabólitos.

Biotransformação

O escitalopram é metabolizado no fígado em derivados desmetilados e didesmetilados. Ambos são farmacologicamente ativos. Alternativamente, o nitrogênio pode ser oxidado formando o metabólito N-óxido. Tanto o composto original como os metabólitos são parcialmente excretados como glicoronídeos. Após administração de múltiplas doses, as concentrações médias dos metabólitos desmetilados e didesmetilados geralmente são 28-31% e < 5% da concentração do escitalopram, respectivamente. A biotransformação do escitalopram no metabólito desmetilado é mediada pelo CYP2C19. É possível alguma contribuição das enzimas CYP3A4 e CYP2D6.

Eliminação

A meia-vida de eliminação ($T_{1/2\beta}$) após doses múltiplas é de cerca de 30 horas, e o *clearance* plasmático oral (Cl_{oral}) é de aproximadamente 0,6 L/min. Os principais metabólitos têm uma meia-vida consideravelmente mais longa.

Assume-se que o escitalopram e seus principais metabólitos são eliminados tanto pela via hepática como pela renal, sendo a maior parte da dose excretada como metabólitos na urina.

Linearidade

A farmacocinética é linear. Os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são alcançados em aproximadamente 1 (uma) semana. As concentrações médias em equilíbrio de 50 nmol/L (variação de 20 a 125 nmol/L) são alcançadas com uma dose diária de 10 mg.

Pacientes idosos (> 65 anos)

O escitalopram aparentemente é eliminado mais lentamente em pacientes idosos, se comparados com pacientes mais jovens. Foi observado um aumento de 50% na exposição sistêmica (AUC) em idosos comparados a pacientes mais jovens (ver "Posologia e Modo de Usar").

Função hepática reduzida

O escitalopram é eliminado mais lentamente em pacientes com a função hepática reduzida. Em pacientes com alterações da função hepática leve e moderada (classificação de Child-Pugh A e B), a meia-vida do escitalopram foi aproximadamente duas vezes mais longa e as concentrações em equilíbrio foram em média 60% maiores quando comparados a pacientes com função hepática normal (ver "Posologia e Modo de Usar").

Função renal reduzida

Observou-se um aumento da meia-vida e aumentos menores na exposição (AUC) em pacientes com função renal reduzida (*clearance* de creatinina entre 10-53 mL/min). As concentrações plasmáticas dos metabólitos não foram estudadas, porém podem ser elevadas (ver "Posologia e Modo de Usar").

Polimorfismo

Foi observado que pacientes com problemas na metabolização pela isoenzima CYP2C19 apresentam uma concentração plasmática de escitalopram duas vezes maior quando comparados com pacientes sem problemas. Nenhuma mudança significativa na exposição foi observada em pacientes com problemas na metabolização pela isoenzima CYP2D6 (ver "Posologia e Modo de Usar").

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao escitalopram ou a qualquer um de seus componentes (ver "Composição").

O tratamento concomitante com IMAO (inibidores da monoaminoxidase) não-seletivos irreversíveis é contraindicado devido ao risco de síndrome serotoninérgica com agitação, tremor, hipertermia, etc. (ver "Interações Medicamentosas").

O tratamento concomitante com pimizida é contraindicado.

A combinação de escitalopram com IMAO-A (ex: moclobemida) reversíveis ou linezolida (IMAO não-seletivo reversível) é contraindicada devido ao risco de síndrome serotoninérgica (ver "Interações Medicamentosas"). Este medicamento é contraindicado para pacientes diagnosticados com prolongamento do intervalo QT ou síndrome congênita do QT longo.

Este medicamento é contraindicado em uso concomitante com medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT (ver "Interações Medicamentosas").

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Os dados clínicos da utilização de oxalato de escitalopram durante a gravidez são limitados. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver "Estudos em animais")

Não usar este medicamento durante a gravidez, a menos que a necessidade seja clara e seja avaliado cuidadosamente o risco-benefício do uso deste medicamento.

Recém-nascidos devem ser observados se o uso maternal do escitalopram continuou até estágios mais avançados da gravidez, particularmente no terceiro trimestre. Se o escitalopram é usado até ou próximo ao dia do nascimento, efeitos de descontinuação no recém-nascido são possíveis.

Se o Exodus for usado durante a gravidez, não interromper abruptamente. A descontinuação deverá ser gradual. As seguintes reações foram observadas nos recém-nascidos, após o uso de ISRS/ISRN nos últimos meses de gravidez: dificuldade respiratória, cianose, apneia, convulsões, instabilidade térmica, dificuldade de alimentação, vômitos, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, tremor, agitação, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldade para dormir. Esses efeitos também podem ser indicativos de síndrome serotoninérgica ou retirada abrupta do medicamento durante a gravidez. Na maioria dos casos, tais complicações começam imediatamente ou brevemente (<24 horas) após o parto.

Dados epidemiológicos sugerem que o uso de ISRS durante a gravidez, especialmente no final da gravidez, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPN). O risco observado foi aproximadamente de 5 casos a cada 1000 gestantes. Na população em geral 1 a 2 casos de HPPN ocorrem em cada 1000 gestantes.

Lactação

O escitalopram é excretado no leite materno. Mulheres em fase de amamentação não devem ser tratadas com escitalopram. Em situações onde não for possível retirar o medicamento devido à gravidade do quadro clínico materno, substituir o aleitamento materno pelos leites industrializados específicos para recém-nascidos.

Fertilidade

Estudos em animais mostraram que o citalopram pode afetar a qualidade do esperma (ver "Estudos em animais"). Relatos de casos em humanos com alguns ISRSs mostraram que o efeito na qualidade do esperma é reversível. Até o momento não foi observado impacto na fertilidade humana.

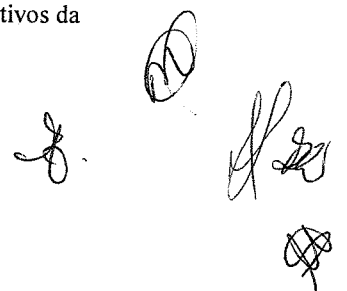
Categoria de risco na gravidez: B.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os antidepressivos não devem ser usados no tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos. Comportamentos relacionados ao suicídio (tentativa de suicídio e pensamentos suicidas) e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição e raiva) foram mais frequentemente observados em estudos clínicos entre crianças e adolescentes tratados com antidepressivos em comparação com aqueles tratados com placebo. Se, com base na necessidade clínica, a decisão de tratar for tomada, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado quanto ao aparecimento de sintomas suicidas.

As seguintes advertências e precauções aplicam-se à classe terapêutica dos ISRSs (Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina).



Ansiedade paradoxal

Alguns pacientes com transtorno do pânico podem apresentar sintomas de ansiedade intensificados no início do tratamento com antidepressivos. Esta reação paradoxal geralmente desaparece dentro de 02 semanas durante o tratamento contínuo. Recomenda-se uma dose inicial baixa para reduzir a probabilidade de um efeito ansiogênico paradoxal (ver "Posologia e Modo de Usar").

Convulsões

Os ISRS podem diminuir o limiar convulsivo. Aconselha-se precaução quando administrada com outros medicamentos capazes de diminuir o limiar convulsivo (antidepressivos, por exemplo (tricíclicos, ISRS) neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos butirofenonas) mefloquina, bupropiona e tramadol). Descontinuar o escitalopram em paciente que apresente convulsões pela primeira vez ou se há um aumento na frequência das convulsões (em pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia). Evitar o uso dos ISRSs em pacientes com epilepsia instável e monitorar os pacientes com epilepsia controlada, sob orientação médica.

Mania

Utilizar os ISRSs com orientação do médico em pacientes com um histórico de mania/hipomania. Descontinuar os ISRSs em qualquer paciente que entre em fase maníaca.

Diabetes

Em pacientes diabéticos, o tratamento com ISRSs poderá alterar o controle glicêmico (hipoglicemia ou hiperglicemia), possivelmente devido à melhora dos sintomas depressivos. Pode ser necessário um ajuste na dose de insulina e/ou hipoglicemiantes orais em uso.

Suicídio/pensamentos suicidas ou piora clínica

A depressão está associada com um aumento dos pensamentos suicidas, atos de autoflagelação e suicídio (eventos relacionados ao suicídio). Este risco persiste até que ocorra uma remissão significativa da doença. Como não há uma melhora expressiva nas primeiras semanas de tratamento, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados até que uma melhora significativa ocorra. É observado na prática clínica um aumento do risco de suicídio no início do tratamento, quando há uma pequena melhora parcial.

Outras doenças psiquiátricas para as quais o escitalopram é indicado também podem estar associadas a um aumento do risco de suicídio ou eventos a ele relacionados. Estas doenças podem ser comórbidas à depressão. As mesmas precauções indicadas nos casos de tratamento dos pacientes com depressão devem ser aplicadas quando são tratados pacientes com outros transtornos psiquiátricos.

Os pacientes com histórias de tentativas de suicídio e/ou com ideação suicida, ambas prévias ao início do tratamento, são conhecidos por apresentar um risco maior para tentativas de suicídio e devem ser monitorados cuidadosamente durante o tratamento antidepressivo. Uma meta-análise de ensaios clínicos controlados com placebo de medicamentos antidepressivos em pacientes adultos com distúrbios psiquiátricos demonstrou um aumento do risco de comportamento suicida com antidepressivos comparado com o placebo em pacientes com menos de 25 anos de idade. Deverá ser realizada monitorização cuidadosa dos pacientes, em especial aqueles de alto risco. Eles deverão ter acompanhamento do tratamento, especialmente no início e após alterações de dose. Os doentes (e familiares dos doentes) devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar qualquer piora clínica, comportamento suicida ou pensamentos e mudanças incomuns no comportamento e buscar ajuda médica imediatamente se estes sintomas aparecerem.

Acatisia/agitação psicomotora

O uso de ISRS e IRSN tem sido associado ao desenvolvimento de acatisia, caracterizada por uma inquietude desagradável ou desconfortável e necessidade de se movimentar associada à incapacidade de ficar sentado ou em pé, parado. Quando ocorre é mais comum nas primeiras semanas de tratamento. Os pacientes que desenvolverem estes sintomas podem piorar dos mesmos com o aumento da dose.

Hiponatremia

Hiponatremia, provavelmente relacionada à secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), foi relatada como efeito adverso raro com o uso de ISRSs. Geralmente se resolve com a descontinuação do tratamento. Deve-se ter cautela com pacientes de risco, como idosos, cirróticos ou em uso concomitante de medicamentos que sabidamente podem causar hiponatremia.

Hemorragia

Há relatos de sangramentos cutâneos anormais, tais como equimoses e púrpura, com o uso dos ISRSs. Recomenda-se seguir a orientação do médico no caso de pacientes em tratamento com ISRSs concomitantemente com medicamentos conhecidos por afetar a função de plaquetas (p.ex. antipsicóticos atípicos e fenotiazinas, a maioria dos antidepressivos tricíclicos, aspirina e medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), ticlopidina e dipiridamol), e em pacientes com conhecida tendência a sangramentos. O uso concomitante com drogas anti-inflamatórias não-esteroidais (AINEs) pode aumentar a tendência a sangramentos (ver “Reações Adversas”).

Eletroconvulsoterapia (ECT)

A experiência clínica no uso combinado de ISRSs e ECT é limitada, portanto recomenda-se cautela.

Síndrome serotoninérgica

Recomenda-se precaução se o escitalopram for usado concomitantemente com medicamentos com efeitos serotoninérgicos, tais como o sumatriptano ou outros triptanos, como tramadol e triptofano. Em casos raros, a síndrome serotoninérgica sido relatada em pacientes em uso de ISRSs concomitantemente com medicamentos serotoninérgicos. Uma combinação de sintomas, como agitação, tremor, mioclonia e hipertermia pode indicar desenvolvimento dessa condição. Se isso ocorrer, o tratamento com ISRS e os medicamentos serotoninérgicos, deve ser interrompido imediatamente e iniciado tratamento sintomático.

Em combinação com selegilina (inibidor irreversível da MAO-B), cuidado é requerido devido ao risco de síndrome serotoninérgica.

Erva de São João

A utilização concomitante de ISRSs e produtos fitoterápicos contendo Erva de São João (*Hypericum perforatum*) pode resultar no aumento da incidência de reações adversas (ver “Interações Medicamentosas”).

Sintomas de descontinuação

Sintomas de descontinuação quando o tratamento é interrompido são comuns, especialmente se a descontinuação for abrupta (ver “Reações Adversas”). Em estudos clínicos, os eventos adversos durante a descontinuação do tratamento ocorreram em aproximadamente 25% dos pacientes tratados com escitalopram e 15% dos pacientes que tomaram placebo.

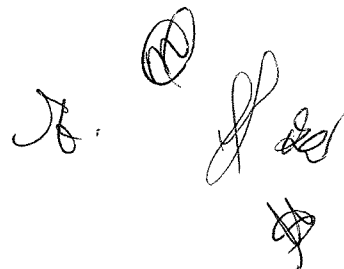
O risco de sintomas de descontinuação depende de vários fatores incluindo duração do tratamento, dose de terapia e a taxa de redução da dose. Tonturas, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia e sensações de choque elétrico), distúrbios do sono (incluindo insônia e sonhos vívidos), agitação ou ansiedade, náusea e/ou vômitos, tremor, confusão, sudorese, cefaleia, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e distúrbios visuais, são as reações mais comumente relatadas. Geralmente estes sintomas são leves a moderados, entretanto, em alguns pacientes podem ser de intensidade grave. Eles geralmente ocorrem nos primeiros dias de descontinuação do tratamento, mas já houve relatos muito raros de sintomas em pacientes que inadvertidamente esqueceram uma dose. Geralmente, esses sintomas são autolimitados e normalmente desaparecem em 2 semanas, embora em alguns pacientes possam ser prolongados (2-3 meses ou mais). Sendo assim, recomenda-se que a dose do escitalopram seja reduzida gradualmente quando o tratamento for descontinuado durante um período de várias semanas ou meses, de acordo com a necessidade do paciente (ver “Posologia e Modo de Usar”).

Doença coronariana

Devido à limitada experiência clínica, recomenda-se cautela em pacientes com doença coronariana.

Prolongamento do intervalo QT

O escitalopram mostrou causar um aumento do prolongamento do intervalo QT dose-dependente. Casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular, incluindo Torsade de Pointes foram relatados durante o período de pós-comercialização do produto, predominantemente em pacientes do sexo feminino, com hipocalcemia, ou com prolongamento QT ou com outras doenças cardíacas pré-existentes (ver “Contra-indicações”, “Interações Medicamentosas”, “Reações Adversas”, “Superdose” e “Propriedades farmacodinâmicas”).



Recomenda-se precaução nos pacientes que apresentam bradicardia significativa, ou que sofreram infarto agudo do miocárdio recentemente ou com insuficiência cardíaca descompensada.

Distúrbios eletrolíticos como hipocalcemia e hipomagnesemia aumentam o risco de arritmias malignas e devem ser tratados antes do início do tratamento com o escitalopram.

Uma revisão do ECG deve ser considerada antes do início do tratamento com o escitalopram nos pacientes que apresentam doença cardíaca estável.

Se ocorrerem sinais de arritmia cardíaca durante o tratamento com escitalopram o tratamento deve ser descontinuado e deve ser realizado um ECG.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Para o uso em idosos, crianças e outros grupos de risco (ver "Posologia e Modo de Usar").

Glaucoma de ângulo fechado

Os ISRSs, inclusive o escitalopram, podem ter um efeito no tamanho da pupila resultando em midríase. Esse efeito midríático tem o potencial de reduzir o ângulo ocular, resultando num aumento da pressão intraocular e em glaucoma de ângulo fechado, especialmente em pacientes pré-dispostos. O escitalopram deve, portanto, ser utilizado com precaução em pacientes com glaucoma de ângulo fechado ou histórico de glaucoma.

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas

O escitalopram não afeta a função intelectual nem o desempenho psicomotor. No entanto, conforme ocorrem com outras drogas psicotrópicas, os pacientes devem ser alertados quanto ao risco de uma interferência na sua capacidade de dirigir automóveis e de operar máquinas.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois a sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas

Combinações contraindicadas:

Inibidores Não-Seletivos Irreversíveis da MAO (Monoaminoxidase)

Foram registrados casos de reações graves em pacientes em uso de um ISRS combinado a um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) não-seletivo irreversível, e em pacientes que descontinuaram recentemente o tratamento com ISRSs e iniciaram o tratamento com IMAO (ver "Contraindicações"). Em alguns casos os pacientes desenvolveram a síndrome serotoninérgica (ver "Reações Adversas").

O escitalopram é contraindicado em combinação com IMAOs irreversíveis não-seletivos. Iniciar o uso do escitalopram 14 dias após a suspensão do tratamento com um IMAO irreversível. Iniciar o tratamento com um IMAO irreversível não-seletivo no mínimo 7 dias após a suspensão do tratamento com escitalopram.

Pimozida

A coadministração de uma dose única de 2mg de pimozida a indivíduos tratados com citalopram racêmico (40 mg/ dia por 11 dias) causou aumento no AUC e $C_{máx}$ da pimozida, embora não consistentemente ao longo do estudo. A coadministração de pimozida e citalopram resultou num aumento significativo do intervalo QTc de aproximadamente 10 ms. Devido à interação observada com uma dose baixa de pimozida, a administração concomitante de escitalopram e pimozida é contraindicada.

Inibidor Seletivo Reversível da MAO-A (Moclobemida)

Devido ao risco de síndrome serotoninérgica, a combinação de escitalopram com inibidores da MAO-A, como a moclobemida, é contraindicada (ver CONTRAINDICAÇÕES). Se a combinação for considerada necessária, deve ser iniciado com a dose mínima recomendada e a monitoração clínica deve ser reforçada.

Inibidor Não- Seletivo Reversível da MAO (Linezolida)

O antibiótico linezolida é um inibidor não-seletivo reversível da MAO e não deve ser administrado em pacientes em tratamento com o escitalopram. Se a combinação for considerada necessária, deve ser iniciado com a dose mínima recomendada e sob monitoração clínica (ver "Contraindicações").

Inibidor Seletivo Irreversível da MAO-B (Selegilina)

Em combinação com selegilina (inibidor irreversível da MAO-B), recomenda-se cautela devido ao risco de síndrome serotoninérgica. Doses de selegilina até 10 mg diárias foram coadministradas com segurança associadas ao escitalopram.

Prolongamento do Intervalo QT

Não foram realizados estudos farmacodinâmicos e farmacocinéticos entre o escitalopram e outros medicamentos que prolongam o intervalo QT. Entretanto, não se pode descartar um efeito aditivo entre esses medicamentos e o citalopram. Desta forma, a coadministração do citalopram e medicamentos que prolongam o intervalo QT, como antiarrítmicos Classes IA e III, antipsicóticos (ex.: derivados da fenotiazina, pimozida e haloperidol), antidepressivos tricíclicos, alguns agentes antimicrobianos (ex.: esparfloxacino, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina e antimaláricos particularmente halofantrina), alguns anti-histamínicos (astemizol e mizolastina) etc., é contraindicado.

Combinações que exigem precaução quando utilizadas:

Drogas de ação serotoninérgica

A administração concomitante com outras drogas de ação serotoninérgica (por ex., tramadol, sumatriptano) pode levar ao aparecimento da síndrome serotoninérgica.

Medicamentos que diminuem o limiar convulsivo

ISRSs podem diminuir o limiar convulsivo. Recomenda-se cautela no uso concomitante do escitalopram e outros medicamentos capazes de diminuir o limiar convulsivo (por ex., antidepressivos (tricíclicos), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos e butirofenonas), mefloquina, bupropiona e tramadol).

Lítio, triptofano

Houve relatos de aumento de reações quando foram administrados ISRSs concomitantemente com lítio ou triptofano, sendo assim, o uso concomitante de ISRSs com essas drogas deve ser realizado sob orientação médica.

Erva de São João

O uso concomitante de ISRS e produtos fitoterápicos que contenham a Erva de São João (*Hypericum perforatum*) pode resultar num aumento da incidência de reações adversas (ver "Advertências e Precauções").

Hemorragia

Alterações nos efeitos anticoagulantes podem ocorrer quando o escitalopram é combinado com anticoagulantes orais. Pacientes em uso de anticoagulantes orais devem ter a coagulação monitorada cuidadosamente quando o tratamento com o escitalopram for iniciado ou interrompido (ver "Advertências e Precauções").

O uso concomitante de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) pode aumentar tendências hemorrágicas (ver "Advertências e Precauções").

Álcool

Nenhuma interação farmacodinâmica ou farmacocinética é esperada entre o escitalopram e o álcool. Entretanto, assim como os outros medicamentos que agem no Sistema Nervoso Central, a combinação com álcool não é recomendada.

Medicamentos indutores de hipocalcemia/ hipomagnesemia

Recomenda-se precaução no uso concomitante com medicamentos indutores de hipocalcemia/ hipomagnesemia, uma vez que estas condições aumentam o risco de arritmias malignas (ver "Advertências e Precauções").

Interações farmacocinéticas

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética do escitalopram

O metabolismo do escitalopram é mediado principalmente pela enzima CYP2C19. As enzimas CYP3A4 e CYP2D6 também contribuem, embora em menor escala. A metabolização do principal metabólito do escitalopram, o S-desmetilescitalopram (S-DCT) parece ser parcialmente catalisada pela enzima CYP2D6. A administração concomitante do escitalopram com o omeprazol 30 mg diariamente (inibidor da CYP2C19) resulta em um aumento das concentrações plasmáticas de escitalopram de aproximadamente 50%.

A administração concomitante de escitalopram com a cimetidina 400 mg 2 vezes ao dia (inibidor de enzimas de potência moderada) resultou em um aumento das concentrações plasmáticas de escitalopram de aproximadamente 70%. Recomenda-se precaução na administração concomitante de escitalopram e cimetidina. Pode ser necessário um ajuste da dose.

É necessária cautela na administração concomitante de escitalopram com inibidores da CYP2C19 (por ex.: omeprazol, azomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) ou cimetidina. Poderá ser necessária a redução da dose do escitalopram baseada na monitoração dos efeitos colaterais durante o tratamento concomitante.

Efeito do escitalopram na farmacocinética de outros medicamentos

O escitalopram é um inibidor moderado da enzima CYP2D6. Quando coadministrado com medicamentos cuja metabolização seja catalisada por esta enzima e cujo índice terapêutico é estreito, por exemplo, flecainida, propafenona e metoprolol (quando usados para tratamento de insuficiência cardíaca), ou alguns medicamentos que agem no sistema nervoso central e que são metabolizados principalmente pela CYP2D6, por exemplo antidepressivos como a desipramina, clomipramina e nortriptilina ou antipsicóticos como a risperidona, tioridazina e o haloperidol. Pode ser necessário o ajuste da dose. A administração concomitante com a desipramina ou metoprolol (substratos da CYP2D6) resultou em um aumento dobrado dos níveis plasmáticos destes medicamentos. Estudos *in vitro* demonstraram que o escitalopram poderá também causar uma leve inibição da CYP2C19. Recomenda-se cautela no uso concomitante de medicamentos que são metabolizados pela CYP2D6.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 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 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 do medicamento

Este medicamento se apresenta na forma de solução límpida, incolor e inodora.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

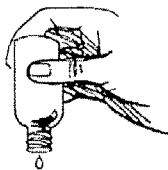
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções de uso

Exodus gotas deve ser administrado por via oral, uma única vez ao dia. Para obter o maior benefício do seu medicamento, deve tomá-lo todos os dias, à mesma hora do dia, com ou sem alimentos. A solução não deve ser vertida do frasco na boca; as gotas podem ser diluídas em água, suco de laranja ou suco de maçã.

Virar o frasco completamente de cabeça para baixo, conforme a figura abaixo. Se o produto não começar a gotejar, dar leves batidas no fundo do frasco para iniciar o gotejamento.



Posologia

A segurança de doses acima de 20 mg não foi demonstrada.

Tratamento da depressão e prevenção de recaídas

A dose usual é de 10 mg diários (10 gotas). Dependendo da resposta individual, a dose pode ser aumentada de 10 até o máximo de 20 mg diários (20 gotas). Usualmente 2-4 semanas são necessárias para obter uma resposta antidepressiva. Após remissão dos sintomas, tratamento por pelo menos 6 meses é requerido para consolidação da resposta.

Tratamento do Transtorno do Pânico com ou sem Agorafobia

Recomenda-se uma dose inicial de 5 mg (5 gotas) na primeira semana de tratamento, antes de se aumentar a dose para 10 mg (10 gotas) por dia, para evitar a ansiedade paradoxal que pode ocorrer nesses casos. Aumentar a dose até um máximo de 20 mg (20 gotas) por dia, dependendo da resposta individual do paciente. A eficácia máxima é atingida após aproximadamente 03 meses. O tratamento é de longa duração.

Tratamento do Transtorno de Ansiedade Social (Fobia Social)

A dose usual é de 10 mg diários (10 gotas). Para o alívio dos sintomas são necessárias de 02 a 04 semanas de tratamento, geralmente. Dependendo da resposta individual, pode ser reduzida para 5mg/ dia (5 gotas) ou aumentada até um máximo de 20 mg/dia (20 gotas).

O Transtorno de Ansiedade Social é uma doença crônica, e recomenda-se o tratamento por um período de 03 meses para a consolidação da resposta. O tratamento de longo prazo foi avaliado por 06 meses e pode ser considerado para a prevenção de recaídas; os benefícios do tratamento devem ser reavaliados regularmente. O Transtorno de Ansiedade Social é uma terminologia bem definida de diagnóstico de uma doença específica, e não deve ser confundido com timidez excessiva. A farmacoterapia somente é indicada se a doença interferir significativamente nas atividades sociais e profissionais.

Não há dados comparativos entre a farmacoterapia e a terapia cognitiva comportamental. A farmacoterapia é parte da estratégia terapêutica global.

Tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)

A dose inicial usual é de 10mg/dia (10 gotas). Dependendo da resposta individual do paciente, a dose pode ser aumentada para um máximo de 20 mg/dia (20 gotas).

Recomenda-se um tratamento pelo período de 03 meses para a consolidação da resposta. O tratamento de respondedores por um período de 06 meses pode ser utilizado para a prevenção de recaídas e deverá ser considerado como uma opção para alguns pacientes; os benefícios do tratamento com o Exodus devem ser reavaliados periodicamente.

Tratamento do Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC)

A dose usual é de 10 mg/dia (10 gotas). Dependendo da resposta individual, decrescer a dose para 5 mg/dia (5 gotas) ou aumentar até um máximo de 20 mg/dia (20 gotas).

O TOC é uma doença crônica e os pacientes devem ser tratados por um período mínimo que assegure a ausência de sintomas. A duração do tratamento deverá ser avaliada individualmente e poderá ser de diversos meses ou mais. Os benefícios do tratamento e a dose devem ser reavaliados regularmente.

Pacientes idosos (> 65 anos de idade)


Considerar a dosagem inicial de 5 mg (5 gotas) uma vez ao dia. Dependendo da resposta individual do paciente a dose pode ser aumentada até 10 mg (10 gotas) diariamente (ver "Farmacocinética").

A eficácia do oxalato de escitalopram no tratamento do Transtorno de Ansiedade Social não foi estudada em pacientes idosos.

Crianças e adolescentes (<18 anos)

Exodus não deve ser usado no tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos (ver "Advertências e Precauções").

Este medicamento não é recomendado em crianças.



Função renal reduzida

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com disfunção renal leve ou moderada. Recomenda-se cautela em pacientes com a função renal gravemente reduzida (*clearance* de creatinina < 30 mL/min.) (ver “Farmacocinética”).

Função hepática reduzida

Recomenda-se uma dose inicial de 5 mg/dia (5 gotas) durante as 02 primeiras semanas do tratamento em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado. Dependendo da resposta individual de cada paciente, aumentar para 10 mg/dia (10 gotas). Recomenda-se cautela e cuidados extras na titulação da dose em pacientes com comprometimento hepático severo (ver “Farmacocinética”).

Pacientes com problemas na metabolização pela CYP2C19

Para os pacientes com problemas conhecidos de metabolização pela enzima CYP2C19, recomenda-se uma dose inicial de 5 mg/dia (5 gotas) durante as primeiras 02 semanas de tratamento. Dependendo da resposta individual de cada paciente, aumentar a dose para 10 mg/dia (10 gotas) (ver “Farmacocinética”).

Duração do tratamento

A duração do tratamento varia de indivíduo para indivíduo, mas geralmente tem duração mínima de aproximadamente 06 meses. Pode ser necessário um tratamento mais prolongado. A doença latente pode persistir por um longo período de tempo. Se o tratamento for interrompido precocemente os sintomas podem voltar.

Sintomas de descontinuação

A interrupção abrupta do tratamento deve ser evitada. Ao interromper o tratamento com o Exodus, reduzir gradualmente a dose durante um período de 01 a 02 semanas, para evitar possíveis sintomas de descontinuação (ver “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”). Se reações intoleráveis ocorrerem após a redução da dose ou interrupção do tratamento, o retorno da dose anteriormente prescrita pode ser considerado, em seguida, o médico pode continuar reduzindo a dose, porém mais gradualmente.

Esquecimento da dose

A meia-vida do oxalato de escitalopram é de aproximadamente 30 horas, fato que, associado à obtenção da concentração de estado de equilíbrio após o período de 05 meias vidas, permite que o esquecimento da ingestão da dose diária possa ser contornado com a simples supressão daquela dose, retomando no dia seguinte a prescrição usual.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são mais frequentes durante a primeira ou segunda semana de tratamento e, geralmente, diminuem de intensidade e frequência com a continuação do tratamento.

As reações adversas sabidamente relacionadas aos ISRS e que foram reportadas para o escitalopram tanto nos estudos clínicos placebo-controlados quanto nos como relatos de eventos espontâneos após a comercialização do medicamento, estão listadas a seguir, por classes de sistemas orgânicos e frequência.

As frequências foram retiradas dos estudos clínicos; não são corrigidas pelo placebo. As frequências foram definidas como: muito comum (>1/10), comum (>1/100 a ≤1/10), incomum (>1/1000 e ≤1/100), raro (>1/10000 e ≤1/1000), muito raro (≤1/10000), desconhecido (não pode ser estimado com os dados atuais).

	Muito comum	Comum	Incomum	Raro	Desconhecido
Distúrbios sanguíneos e linfáticos					Trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico				Reação anafilática	

Distúrbios endócrinos					Secreção inadequada do hormônio antidiurético
Distúrbios de Metabolismo e Nutrição		Diminuição do apetite, aumento do apetite, aumento do peso	Perda de peso		Hiponatremia, anorexia ¹
Distúrbios psiquiátricos		Ansiedade, inquietude, sonhos anormais, diminuição da libido, anorgasmia feminina.	Bruxismo, agitação, irritabilidade, ataques de pânico, estado confusional	Agressividade, despersonalização, alucinações	Mania, ideação suicida, comportamento suicida ²
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Insônia, sonolência, tonturas, parestesias, tremores	Alterações do paladar e no sono, síncope	Síndrome serotoninérgica	Discinesia, desordens do movimento, convulsões, agitação psicomotora/acatasia ¹
Distúrbios de visão			Mídríase, distúrbios visuais		
Distúrbios de audição			Tinnitus		
Distúrbios cardíacos			Taquicardia	Bradicardia	Intervalo QT prolongado no ECG, arritmia ventricular incluindo Torsade de Pointes
Distúrbios vasculares					Hipotensão ortostática
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Sinusite, bocejo	Epistaxe		
Distúrbios gastrintestinais	Náusea	Diarreia, constipação, vômitos, boca seca	Hemorragia gastrintestinal (inclui hemorragia retal)		

Distúrbios hepatobiliares					Hepatite, alterações nos testes de função hepática
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Aumento da sudorese	Urticária, alopecia, eritema (<i>rash</i>), prurido		Equimoses, angioedemas
Distúrbios dos Tecidos musculoesqueléticos e conectivos		Artralgias, mialgias			
Distúrbios renais e urinários					Retenção urinária
Distúrbios do sistema reprodutor e mama		Homens: distúrbios da ejaculação e impotência	Mulheres: metrorragia, menorragia		Galactorreia, Homens: priapismo
Distúrbios gerais e problemas no local de administração		Fatiga, pirexia	Edema		

¹ Estes eventos têm sido relatados para a classe terapêutica dos ISRSs.

² Os casos de ideação suicida e comportamentos suicidas foram relatados durante a terapia com escitalopram ou logo após a descontinuação do tratamento

Prolongamento do Intervalo QT

Casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular, o que inclui Torsade de Pointes, foram relatados durante o período de comercialização, predominantemente em pacientes do sexo feminino, com hipocalemia ou com prolongamento do intervalo QT pré-existente causado por outras doenças cardíacas (ver “Contraindicações”, “Advertências e Precauções”, “Interações Medicamentosas”, “Reações Adversas”, “Superdose” e “Propriedades farmacodinâmicas”).

Efeitos de Classe

Estudos epidemiológicos, conduzidos principalmente em pacientes com 50 anos de idade e mais velhos, mostra um aumento do risco de fraturas ósseas em doentes tratados com ISRS e ADT. O mecanismo que leva a este risco é desconhecido.

Sintomas de descontinuação observados na interrupção do tratamento

É comum que a descontinuação dos ISRS/IRSN (particularmente quando abrupta) cause sintomas de descontinuação. Tonturas, alterações sensoriais (inclui parestesias e sensação de choques elétricos), alterações do sono (inclui insônia e sonhos vívidos), agitação ou ansiedade, náusea e/ou vômitos, tremores, confusão, sudorese profusa, cefaleia, diarreia, palpitações, instabilidade emocional, irritabilidade e alterações visuais são as reações mais comumente relatadas. Geralmente, esses eventos são de intensidade leve a moderada e autolimitados, porém em alguns pacientes podem ser graves e/ou prolongados. Quando o tratamento com o escitalopram não for mais

necessário, recomenda-se fazer uma descontinuação gradual, com diminuição progressiva da dose (ver "Posologia e Modo de Usar").

Notificação de suspeita de evento adverso

A notificação de suspeita de eventos adversos de medicamentos após a sua aprovação é importante. Ela permite o monitoramento contínuo do balanço benefício/ risco do medicamento. Os profissionais de saúde devem relatar qualquer suspeita de evento adverso via Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária, conforme descrito abaixo:

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Toxicidade

Os dados clínicos sobre superdose com escitalopram são limitados e muitos casos envolvem overdoses concomitantes a outras drogas. Na maioria dos casos leves ou sem sintomas têm sido relatados. Os casos fatais de overdose com escitalopram foram raramente relatados com escitalopram sozinho, a maioria dos casos envolveu overdose de medicamentos concomitantes. Doses entre 400 e 800 mg de escitalopram já foram ingeridas sem qualquer sintoma grave.

Sintomas

Os sintomas vistos em overdose de escitalopram incluem sintomas relacionados principalmente ao sistema nervoso central (variando de tontura, tremor e agitação de raros casos de síndrome serotoninérgica, convulsão e coma), o sistema gastrointestinal (náuseas / vômitos) e o sistema cardiovascular (taquicardia, hipotensão, prolongamento do intervalo QT e arritmia) e equilíbrio das condições eletrolíticas (hipocalemia, hiponatremia).

Conduta em caso de superdose

Não existe um antídoto específico. Estabelecer e manter a viabilidade das vias aéreas, assegurando uma adequada oxigenação e ventilação. Realizar uma lavagem gástrica após a ingestão oral, assim que possível. Recomenda-se a monitorar os sinais cardíacos e vitais, em conjunto com medidas de suporte sintomático gerais. É recomendável o monitoramento do ECG em casos de superdose, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva/ bradiarritmias, em pacientes que utilizam concomitantemente medicamentos que prolongam o intervalo QT ou com alteração de metabolismo (p. ex. insuficiência hepática).

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

III – DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0379

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 por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos - SP



achē
mais vida para você

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**



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
31/08/2018	Gerado no momento do peticionamento	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 15 ML
11/10/2017	2105246/17-8	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 15 ML
12/12/2016	2589088/16-3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 15 ML

30/10/2015	0954733/15-9	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 15 ML
31/07/2015	0678706/15-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 15 ML
15/08/2013	0678585/13-9	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A - Inclusão Inicial	VP/VPS	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 20 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 15 ML

011585

Bula
item 631
item 634

Cebrilin

Libbs Farmacêutica Ltda.
Comprimidos revestidos
10 mg e 30 mg

10

[Handwritten signatures and marks]

CEBRILIN®
cloridrato de paroxetina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos com 10 mg de paroxetina base. Embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.
Comprimidos revestidos com 30 mg de paroxetina base. Embalagens contendo 10 ou 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 11,38 mg de cloridrato de paroxetina (equivalente a 10 mg de paroxetina base).
Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, óxido férrico marrom, óxido férrico amarelo, polissorbato 80, ácido poli2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutilmetacrilato, macrogol, talco e dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido contém 34,14 mg de cloridrato de paroxetina (equivalente a 30 mg de paroxetina base).
Excipientes: fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, corante laca azul brilhante, hipromelose e macrogol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento da depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico, fobia social/transtorno de ansiedade social, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno de estresse pós-traumático.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Depressão maior: a eficácia da paroxetina no tratamento do transtorno depressivo foi estabelecida em seis estudos placebo-controlados em pacientes com quadro de depressão maior (18 a 73 anos). Nesses estudos, a paroxetina mostrou ser significativamente mais eficaz do que o placebo no tratamento da depressão em pelo menos duas das seguintes medidas utilizadas: *Escala de Depressão de Hamilton* (HAM); *Escala de Depressão de Hamilton – subitem depressão* (HAM – D) e *Escala de Impressão Clínica Global* (CGI). Em outro estudo com pacientes depressivos que melhoraram após o uso de paroxetina durante oito semanas em fase aberta, foi realizada randomização para continuação do uso da paroxetina por mais um ano. O grupo paroxetina apresentou taxa significativamente menor de recaídas (15%) em relação ao grupo placebo (39%).

Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC): a eficácia da paroxetina no tratamento do TOC foi demonstrada em dois estudos multicêntricos placebo-controlados durante 12 semanas com pacientes adultos ambulatoriais. Os pacientes de ambos os estudos apresentavam TOC de intensidade moderada a grave, medidas dos escores da *Escala para Transtorno Obsessivo-Compulsivo de Yale Brown* (YBOCS) no início do estudo entre 23 e 26 pontos. No estudo 1, os pacientes receberam dosagens fixas de paroxetina de 20 mg/d, 40 mg/d ou 60 mg/d. Os pacientes que receberam dosagens de 40 mg/d ou 60 mg/d apresentaram redução de seis a sete pontos nos escores da YBOCS após o tratamento; enquanto os pacientes que receberam 20 mg/d apresentaram redução de quatro pontos; os que receberam placebo, redução de três pontos ou menos. O estudo 2 foi realizado com dosagens flexíveis de paroxetina (de 20 mg/d a 60 mg/d) comparada com a clomipramina (de 25 mg/d a 250 mg/d). Nesse estudo, os pacientes do grupo paroxetina apresentaram redução média de sete pontos nos escores totais da YBOCS, significativamente maior do que a média de redução de menos de quatro pontos do grupo placebo (estudo 1). Para o estudo 1, foi realizado um período de extensão duplo-cego de três meses e depois um período de extensão aberto, por mais seis meses. Os pacientes randomizados do grupo paroxetina tiveram significativamente menor taxa de recaída em relação ao grupo placebo.

Transtorno do pânico: a eficácia da paroxetina foi demonstrada em três estudos multicêntricos placebo-controlados de dez a 12 semanas com pacientes ambulatoriais adultos. Os pacientes, em todos os estudos, apresentavam transtorno do pânico, conforme critérios diagnósticos definidos do DSM – IIIR, com ou sem agorafobia. Nesses três estudos, a paroxetina mostrou ser efetiva em pelo menos duas ou três medidas de ataques de pânico e nas medidas da CGI. No estudo 1, os pacientes foram tratados com dosagens fixas de paroxetina de 10 mg/d, 20 mg/d ou 40 mg/d ou placebo, por dez semanas. Os resultados significativamente diferentes foram observados somente no grupo que recebeu paroxetina 40 mg em relação ao grupo placebo (76% e 44%, respectivamente). Os estudos 2 e 3 foram realizados com dosagens flexíveis de paroxetina (de 10 mg/d a 60 mg/d) e placebo, durante 12 semanas. No final do estudo 2, 51% dos pacientes do grupo paroxetina ficaram livres dos ataques de pânico, comparados a 32% do grupo placebo.

No estudo 3, o grupo paroxetina apresentou 33% de redução de ataques de pânico de grau um ou zero até o final do tratamento, comparados a 14% do grupo placebo. No estudo 1, foi realizado um período de extensão de três meses para os pacientes que haviam respondido à paroxetina nas dez semanas iniciais de tratamento. Os pacientes foram novamente

randomizados para receber paroxetina (dosagens fixas de 10 mg/d, 20 mg/d ou 40 mg/d) ou placebo. Os pacientes que receberam paroxetina tiveram, significativamente, menores taxas de recaída do que o grupo placebo.

Fobia social/transtorno de ansiedade social: a eficácia da paroxetina foi demonstrada em dois estudos multicêntricos placebo-controlados durante 12 semanas, com pacientes ambulatoriais sob critérios diagnósticos (DSM – IIIR) para o transtorno de ansiedade social. A comparação realizada entre o grupo paroxetina e placebo baseou-se na proporção de pacientes que responderam ao tratamento mediante avaliação da *Escala de Impressão Clínica Global (CGI)* e mudanças dos escores da *Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (LSAS)*. Os estudos 1 e 2 utilizaram dosagens flexíveis de paroxetina (de 20 mg/d a 50 mg/d), ficando demonstrada estatisticamente sua superioridade em relação ao placebo, com melhora na escala CGI e nos escores, a partir da linha basal, na LSAS. No estudo 1, 69% dos pacientes do grupo paroxetina que completaram o estudo até a 12ª semana responderam ao tratamento, comparados a 29% do grupo placebo, medidos pela CGI. No estudo 2, os resultados obtidos foram de 77% e 42%, respectivamente, para paroxetina e placebo.

Transtorno de ansiedade generalizada: foi realizado estudo multicêntrico placebo-controlado, durante oito semanas, em pacientes ambulatoriais adultos com critérios para transtorno de ansiedade generalizada, de acordo com o DSM – IV. Foram utilizadas dosagens flexíveis de paroxetina (de 20 mg/d a 50 mg/d) nas quais foi demonstrada superioridade estatística em relação ao placebo, sob avaliação HAM – A, sendo essas dosagens efetivas e bem toleradas para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada.

Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT): foi realizado estudo multicêntrico placebo-controlado de 12 semanas em pacientes ambulatoriais adultos, segundo critérios do DSM – IV. Os resultados foram medidos pela *Escala Clinician-Administered PTSD parte 2 CAPS-2* e pela CGI. A CAPS-2 é um instrumento de múltiplos itens que avalia três dimensões do TEPT com os seguintes grupos de sintomas: reexperiência, evitação e resposta exagerada ao estímulo. Foram utilizadas dosagens flexíveis de paroxetina (de 20 mg/d a 50 mg/d) que demonstraram sua superioridade estatística nas medidas da escala CAPS-2 e pela CGI em relação ao placebo, sendo considerado um tratamento eficaz para esse transtorno.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de paroxetina, princípio ativo de Cebrilin® é um fármaco da classe dos psicotrópicos, cujo sal cloridrato do componente fenilpiperidina é quimicamente identificado como cloridrato de (-)-trans-4R-(4'-fluorofenil)-3sigma-[(3',4'-metilenodioxifenoxi)metil]piperidina, com fórmula empírica de C₁₉H₂₀FN₃.HCl e peso molecular de 374,8. O cloridrato de paroxetina é um pó inodoro quase branco, com ponto de fusão de 120°C a 138°C e uma solubilidade de 5,4 mg/mL em água.

Ele é um antidepressivo inibidor potente e seletivo da recaptação neuronal de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT). Essa inibição resulta no acúmulo de serotonina na fenda sináptica, facilitando a transmissão serotoninérgica, responsável pela ação antidepressiva e pela eficácia no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo e no transtorno do pânico. A paroxetina não está quimicamente relacionada aos antidepressivos tricíclicos, tetracíclicos e aos outros antidepressivos disponíveis. Possui baixa afinidade aos receptores colinérgicos muscarínicos e os estudos em animais demonstraram fraca atividade anticolinérgica. De acordo com sua ação seletiva, estudos *in vitro* indicaram que, ao contrário dos antidepressivos tricíclicos, a paroxetina tem pouca afinidade pelos receptores adrenérgicos alfa₁, alfa₂ e beta, dopamina (D₁ e D₂), tipo 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e histamínicos. Essa pouca interação com os receptores pós-sinápticos *in vitro* está substanciada por estudos *in vivo*, que demonstraram ausência das propriedades hipotensiva e depressora do sistema nervoso central (SNC). A paroxetina não afeta a função psicomotora e não potencializa o efeito depressor do etanol. Como outros inibidores seletivos da recaptação da serotonina (5-HT), a paroxetina provoca sintomas de estimulação excessiva dos receptores 5-HT quando administrada em animais previamente tratados com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) ou triptofano. Estudos comportamentais e de eletroencefalograma (EEG) indicaram que a paroxetina é fracamente ativada em doses geralmente abaixo daquelas requeridas para inibir a recaptação da 5-HT. As propriedades de ativação não são de natureza anfetamínica. Estudos em animais indicaram que a paroxetina é bem tolerada pelo sistema cardiovascular. A paroxetina não produz alterações clinicamente significativas na pressão arterial, frequência cardíaca e eletrocardiograma (ECG) após administração em indivíduos saudáveis. Estudos indicaram que, em contraste com antidepressivos que inibem a recaptação da noradrenalina, a paroxetina possui reduzida propensão de inibir o efeito anti-hipertensivo da guanetidina.

A paroxetina é bem absorvida após a administração oral, atingindo pico de concentração sérico em cinco a oito horas, sendo extensivamente distribuída para a maioria dos tecidos e metabolizada a compostos inativos por conjugação, oxidação e metilação. Em concentrações terapêuticas, aproximadamente 95% da paroxetina está ligada às proteínas plasmáticas. Como sofre metabolismo de primeira passagem, a quantidade de paroxetina disponível na circulação sistêmica é menor do que a absorvida pelo trato gastrointestinal. Possui meia-vida plasmática longa (aproximadamente 20 horas), que permite sua administração em dose única diária. Seu estado de equilíbrio é atingido em cerca de dez dias (sete a 14 dias) após o início do tratamento, em face de saturação de uma das enzimas envolvidas no metabolismo. A paroxetina inibe a enzima hepática CYP450 2D6, responsável em parte pelo seu metabolismo. Sua excreção é bifásica, inicialmente resultante do efeito do metabolismo de primeira passagem e subsequentemente controlada pela eliminação sistêmica. A excreção urinária da paroxetina inalterada é, geralmente, menor do que 2%, enquanto a excreção de metabólitos é de 64%, sendo cerca de 36% excretada nas fezes. A paroxetina não possui afinidade para a recaptação de

dopamina ou de outras aminas neurotransmissoras. Sua eficácia é mantida em tratamentos prolongados, no mínimo por um ano. Nas doses usuais, não ocorrem alterações da frequência e condução cardíaca e da pressão sanguínea. Nos pacientes idosos e com insuficiência renal e hepática grave, as concentrações plasmáticas foram discretamente maiores, mas a faixa das concentrações plasmáticas se superpõe à de adultos saudáveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao cloridrato de paroxetina ou a qualquer componente de sua formulação. Não deve ser usado concomitantemente com IMAOs ou no intervalo de até duas semanas após o término do tratamento com IMAO. Da mesma forma, os IMAOs não devem ser iniciados no intervalo de até duas semanas após o término da terapia com Cebrilin® (vide “Interações medicamentosas”). Não deve ser usado concomitantemente com tioridazina, uma vez que, assim como outros fármacos que inibem a enzima hepática CYP450 2D6, a paroxetina pode elevar os níveis plasmáticos da tioridazina (vide “Interações medicamentosas”). A administração de tioridazina isoladamente leva ao prolongamento do intervalo QTc, associado à ocorrência de arritmias ventriculares graves, como “Torsade de pointes” e morte súbita. Esse feito parece ser dose-dependente. **Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso em menores de 18 anos: o tratamento com antidepressivos em crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior e outros transtornos psiquiátricos está associado ao risco aumentado de pensamento/comportamento suicida. Nos estudos clínicos realizados com crianças e adolescentes, os eventos adversos relacionados à possibilidade de suicídio (pensamentos ou tentativas) e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento opositor ou raiva) foram observados mais frequentemente no grupo tratado com paroxetina em relação ao grupo placebo. Os dados de segurança do uso em longo prazo relacionados ao crescimento, maturidade e desenvolvimento comportamental são insuficientes.

Piora clínica e risco de suicídio: adultos jovens, especialmente os com depressão maior, podem apresentar risco aumentado de comportamento suicida durante o tratamento com paroxetina. A análise de estudo controlado em adultos com transtornos psiquiátricos demonstrou maior frequência de comportamento suicida em adultos jovens (entre 18 e 24 anos) comparados ao grupo placebo, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Em outro grupo com indivíduos com mais de 24 anos, o aumento não foi observado. Em adultos com transtorno depressivo maior de todas as idades, o aumento foi significativo na frequência do comportamento suicida no grupo que recebeu paroxetina, em que todos os eventos foram tentativas. A maior parte dessas tentativas de suicídio ocorreu em jovens adultos entre 18 e 30 anos, sugerindo que a maior frequência observada na população jovem adulta pode se estender além de 24 anos de idade. Os pacientes com depressão podem apresentar piora dos sintomas depressivos ou surgimento de pensamento/comportamento suicida se estiverem ou não tomando medicação antidepressiva. O risco permanece até uma significativa remissão dos sintomas (ou do quadro clínico). A experiência clínica com antidepressivos indica que o risco de suicídio, no geral, aumenta no estágio inicial de recuperação. Outros distúrbios psiquiátricos para os quais está indicado o uso da paroxetina podem estar associados ao risco aumentado de comportamento suicida, sendo essas condições também comorbidades do transtorno depressivo maior. Análise de estudos clínicos placebo-controlados de curta duração, com fármacos antidepressivos (inibidor seletivo de recaptção de serotonina – ISRS e outros) em crianças e adolescentes com depressão maior e transtorno obsessivo-compulsivo ou outros transtornos psiquiátricos (total de 24 estudos clínicos que envolveram mais de 44.000 pacientes), revelou risco aumentado de evento adverso representado por pensamento ou comportamento suicida durante os primeiros meses de tratamento, entre aqueles que receberam antidepressivos. O risco médio para aqueles que receberam medicamentos foi de 4% comparado com 2% do grupo placebo. Há considerável variação de risco entre os vários medicamentos, mas a tendência é o aumento do risco com todos os antidepressivos. O risco de suicídio foi mais consistente entre aquelas crianças e adolescentes que tinham depressão maior, mas também há sinais de que esse risco possa estar aumentado em pacientes com outros transtornos psiquiátricos (transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno de ansiedade social). Os pacientes com história de pensamento/comportamento suicida e aqueles com grau potencial suicida, adultos jovens, antes do início do tratamento possuem maior risco de cometerem suicídio, devendo ser cuidadosamente monitorados, principalmente nos primeiros meses de tratamento, até que ocorra melhora do quadro clínico. A família dos pacientes pediátricos tratados com antidepressivos, independentemente do motivo da indicação (psiquiátrica ou não psiquiátrica), deve ser alertada da necessidade de monitoração do paciente quanto ao aparecimento de agitação, irritabilidade, mudanças no comportamento e outros sintomas, bem como o aparecimento de ideação suicida. Qualquer mudança no comportamento e/ou ideação suicida deve ser comunicada imediatamente ao médico pela família ou cuidador. Pacientes com piora clínica (ou aparecimento de novos sintomas) ou aparecimento de ideação/comportamento suicida (especialmente se forem severos, abruptos ou se não faziam parte dos sintomas do paciente) deverão ter seu regime terapêutico alterado ou o tratamento descontinuado.

Acatisia: a paroxetina, assim como outro ISRS, raramente foi associada ao desenvolvimento de acatisia, caracterizada por inquietude, agitação psicomotora, incapacidade de permanecer sentado ou levantado, desconforto subjetivo; quando ocorre, é mais provável durante as primeiras semanas de tratamento.

Síndrome serotoninérgica/síndrome neuroléptica maligna: a ocorrência de eventos relacionados à síndrome serotoninérgica ou síndrome neuroléptica maligna em associação ao tratamento com a paroxetina, particularmente quando concomitante a outro fármaco serotoninérgico ou neuroléptico, é rara. Como a síndrome pode resultar em

potencial risco de morte, na ocorrência de aparecimento de sintomas como hipertermia, rigidez, mioclonus, instabilidade autonômica com flutuações rápidas dos sinais vitais, mudança no estado mental, confusão, irritabilidade, agitação extrema, delírio e coma, deve ser iniciado tratamento sintomático de suporte. A paroxetina não deve ser associada aos precursores de serotonina (como triptofano ou oxitriptano) por causa do risco de síndrome serotoninérgica.

Mania e transtorno bipolar: um episódio depressivo grave pode ser uma manifestação inicial de transtorno bipolar. Existe a hipótese de que o tratamento de tal episódio com um único antidepressivo poderá aumentar a probabilidade de precipitação de um episódio de mania/misto nos pacientes sob risco de transtorno bipolar. Antes de iniciar o tratamento com qualquer antidepressivo, os pacientes devem ser cuidadosamente avaliados quanto ao risco de transtorno bipolar, por meio de histórico psiquiátrico detalhado, histórico familiar de suicídios, transtorno bipolar e depressão. A paroxetina não está indicada para tratar o transtorno bipolar, devendo ser cuidadosamente utilizada em pacientes com história de mania.

Epilepsia: pacientes com epilepsia devem ser cuidadosamente acompanhados durante a terapia com antidepressivos.

Convulsões: em geral, a incidência de convulsões é menor do que 0,1% em pacientes tratados com paroxetina. O fármaco deve ser descontinuado em qualquer paciente que apresente convulsão.

Glaucoma: a paroxetina pode causar midríase, devendo ser utilizada com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo agudo.

Eletroconvulsoterapia (ECT): há pouca experiência clínica com a administração concomitante de paroxetina em pacientes sob ECT. Entretanto, existem raros relatos de prolongamento de convulsões induzidas por ECT e/ou convulsões secundárias em pacientes com ISRSs.

Hiponatremia: foi raramente relatada, podendo ocorrer predominantemente em idosos, e é geralmente revertida com a descontinuação da paroxetina.

Hemorragia: foi relatado sangramento na pele e membranas mucosas após tratamento com paroxetina, portanto, Cebrilin[®] deve ser usado com cautela em pacientes sob tratamento concomitante com fármacos que aumentem o risco de sangramento e em pacientes com tendência ou predisposição a sangramento.

Problemas cardíacos: da mesma forma que ocorre com todos os fármacos psicoativos, recomenda-se cautela no tratamento de pacientes com problemas cardíacos.

Descontinuação do tratamento: em estudos clínicos realizados com adultos, foram observados eventos adversos decorrentes da descontinuação do tratamento. A ocorrência dos sintomas de descontinuação é diferente da resultante da dependência pelo abuso da substância. Nos estudos clínicos conduzidos com adultos, 30% dos eventos adversos foram observados no grupo paroxetina comparados a 20% do grupo placebo. Os eventos observados foram vertigens, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia, sensação de choque elétrico e tinitus – zumbido intenso nos ouvidos), distúrbios do sono (incluindo sonho intenso), agitação ou ansiedade, náuseas, tremor, confusão, sudorese, cefaleia e diarreia. Os sintomas ocorrem, geralmente, dentro dos primeiros dias após a descontinuação do tratamento, mas existem raros relatos de ocorrência em pacientes que inadvertidamente se esqueceram de tomar uma dose. Geralmente, esses sintomas são autolimitados e findam dentro de duas semanas, embora, em alguns indivíduos, esse tempo seja mais prolongado (dois a três meses ou mais). É aconselhável que a dosagem seja reduzida gradualmente, até a descontinuação do tratamento (vide “Posologia e modo de usar”). Já em crianças e adolescentes, os eventos adversos decorrentes da descontinuação do tratamento foram observados em 32% no grupo paroxetina comparados a 24% no grupo placebo. Os eventos relatados em pelo menos 2% dos pacientes, que ocorreram pelo menos duas vezes mais do que com o placebo foram: labilidade emocional (incluindo ideia suicida, tentativa de suicídio, alterações no humor e vontade de chorar), nervosismo, vertigem, náusea e dor abdominal (vide “Reações adversas”).

Álcool: embora a paroxetina não potencialize a redução da capacidade motora e mental causada pelo álcool, o uso concomitante de paroxetina e álcool não é recomendado.

Uso em idosos: recomenda-se que a dosagem diária inicial em pacientes idosos seja de 10 mg, e ajustes subsequentes devem ser feitos de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade do paciente. A dosagem máxima diária recomendada para os idosos é de 40 mg.

Uso em pacientes com insuficiência renal ou hepática: em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min) ou insuficiência hepática grave, ocorre aumento das concentrações plasmáticas da paroxetina. A dosagem diária recomendada é de 20 mg, e os aumentos devem se restringir ao valor mais baixo da faixa de dosagens.

Capacidade de dirigir/operar máquinas: experiências clínicas demonstraram que a terapia com paroxetina não está associada à deterioração das funções cognitiva e psicomotora. Contudo, como com todos os fármacos psicoativos, os pacientes devem ser advertidos quanto à sua capacidade de dirigir veículos motorizados ou operar máquinas.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas caso ele não esteja se sentindo alerta, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

Mulheres grávidas: Categoria de risco na gravidez: D.

Os estudos em animais não demonstraram qualquer efeito teratogênico ou embriotóxico seletivo. Estudos epidemiológicos recentes em grávidas após exposição materna a antidepressivos durante o primeiro trimestre de gravidez mostraram aumento do risco de malformações congênitas, particularmente cardiovasculares (defeitos no septo atrial e ventricular), associados ao uso de paroxetina. Os dados sugerem que o risco de o feto apresentar um defeito cardiovascular após exposição à paroxetina é de cerca de 1/50, comparado à taxa esperada para esses efeitos na

população em geral de cerca de 1/100. O médico deverá avaliar a opção de tratamentos alternativos em mulheres grávidas ou que planejem engravidar e somente deve prescrever a paroxetina após avaliação criteriosa dos riscos e benefícios da terapia. Houve relatos de nascimentos prematuros em casos de mulheres grávidas que se expuseram à paroxetina ou outros ISRS, entretanto não foi estabelecida uma relação causal. O recém-nascido deve ser monitorado nos casos em que a mãe deu continuidade ao tratamento com a paroxetina. Efeitos não teratogênicos: neonatos expostos à paroxetina e outros ISRS ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina e norepinefrina (ISRSN) no terceiro trimestre da gestação (exposição tardia) desenvolveram complicações que necessitaram de prolongamento da hospitalização, suporte respiratório e nutrição parenteral. As complicações incluíram dificuldade respiratória, cianose, apneia, convulsões, instabilidade da temperatura, dificuldade na amamentação, vômitos, hipoglicemia, hipotonia, hipertonia, hiper-reflexia, tremores, nervosismo, irritabilidade e choro constante. Esses sintomas podem ser decorrentes tanto do efeito tóxico direto dos fármacos (ISRS ou ISRSN) quanto, possivelmente, da síndrome de descontinuação do medicamento.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação: uma pequena quantidade da paroxetina é excretada no leite materno. Conforme estudos publicados, as concentrações séricas nos lactentes foram indetectáveis (< 2 ng/mL) ou muito baixas (< 4 ng/mL), não sendo observados efeitos do fármaco nessas crianças. No entanto, os efeitos em longo prazo no desenvolvimento do sistema nervoso devido à exposição à paroxetina ainda não foram estudados, por isso não é recomendado seu uso durante a amamentação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **fármacos serotoninérgicos (IMAOs, triptofano, triptano, tramadol, linezolida, ISRSs, lítio, erva-de-são-joão):** podem levar ao aumento dos efeitos relacionados à síndrome serotoninérgica, necessitando extremo cuidado e monitorização clínica.
- **pimozida:** contraindicada essa coadministração devido ao aumento nos níveis da pimozida pela sua janela terapêutica estreita e conhecida habilidade no prolongamento do intervalo QT.
- **enzimas metabolizadoras de fármacos:** a coadministração da paroxetina com um inibidor enzimático deve ser feita com a utilização de dosagens terapêuticas mais baixas da paroxetina. Nenhum ajuste da dosagem inicial é necessário, no entanto, quando da coadministração com um indutor conhecido (carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína), ajustes subsequentes devem ser conduzidos com base nos efeitos clínicos (tolerabilidade e eficácia).
- **fosamprenavir/ritonavir:** requer ajuste na dosagem de acordo com o efeito clínico (tolerabilidade e eficácia) devido à redução dos níveis plasmáticos da paroxetina.
- **prociclidina:** a administração diária da paroxetina aumenta significativamente os níveis plasmáticos da prociclidina, devendo sua dosagem ser reduzida na ocorrência de efeitos anticolinérgicos.
- **anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, valproato de sódio):** a administração concomitante não mostrou afetar o perfil farmacodinâmico/farmacocinético em pacientes epiléticos. Porém, a fenitoína e o fenobarbital diminuem a biodisponibilidade da paroxetina.
- **potencial inibitório da CYP2D6 da paroxetina:** os fármacos metabolizados pela enzima 2D6 do citocromo P450, como antidepressivos tricíclicos (imipramina, desipramina, nortriptilina amitriptilina), neurolépticos fenotiazínicos (perfenazina, tioridazina, fenotiazina), risperidona, antiarrítmicos tipo Ic (propafenona e flecainida), metoprolol e quinidina, devem ser coadministrados com cautela com a paroxetina, que é substrato e inibidora dessa enzima.
- **enzima CYP3A4:** não foi observada interação da paroxetina no metabolismo de fármacos que são substratos desta enzima.
- **triptofano:** não é recomendada essa coadministração pelas possíveis reações adversas resultantes, como dor de cabeça, náusea e tontura, que também ocorrem com outros inibidores da recaptção de serotonina.
- **varfarina:** pode resultar em alterações farmacocinéticas do anticoagulante.
- **triptanos:** existem raros relatos de síndrome serotoninérgica quando do uso concomitante de um ISRS e um triptano. Se for clinicamente indicado o uso da paroxetina com um triptano, deve ser realizada observação cuidadosa do paciente, principalmente no início e durante o aumento das dosagens.
- **cimetidina:** foi observado aumento da biodisponibilidade sistêmica da paroxetina em cerca de 50% quando dessa coadministração, por causa da inibição de muitas enzimas do sistema citocromo P450 (oxidativo) pela cimetidina. Dessa maneira, quando da coadministração desses fármacos, a dosagem da paroxetina deve ser ajustada após a dosagem inicial de 20 mg, de acordo com a resposta clínica. O efeito da paroxetina sobre a farmacocinética da cimetidina não foi avaliado.
- **antidepressivos tricíclicos (ADTs):** esta coadministração deve ser feita com cautela, pois a paroxetina pode inibir o metabolismo dos ADTs, levando a um aumento plasmático.
- **fármacos que interferem com a hemostase [anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), ácido acetilsalicílico (AAS), varfarina]:** alguns estudos demonstraram associação entre uso de fármacos psicotrópicos e aumento do risco de ocorrência de sangramento gastrointestinal concomitante ao uso de AINE ou AAS.
- **digoxina:** a farmacocinética do estado de equilíbrio da paroxetina não foi alterada quando da administração com digoxina. A ASC média da digoxina no estado de equilíbrio diminuiu 15% na presença da paroxetina. Como a

experiência clínica é limitada, a administração concomitante de paroxetina e digoxina deve ser realizada com cautela.

- **teofilina:** não foi relatado aumento da concentração de teofilina em pacientes em uso concomitante com paroxetina. Como essa associação não foi bem estudada, recomenda-se cautela na administração e monitoramento sérico dos níveis de teofilina.
- **álcool:** embora não tenha sido demonstrado que a paroxetina potencializa os efeitos do álcool sobre as habilidades motora e mental, os pacientes devem ser aconselhados a evitar a ingestão de álcool durante a terapia com a paroxetina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir 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.

Os comprimidos de Cebrilin® 10 mg são amarelos, oblongos, sulcados, biconvexos e revestidos e os de Cebrilin® 30 mg são azuis, oblongos, sulcados, biconvexos e revestidos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento deve ser administrado em dose única diária, pela manhã, com ou sem alimento. Deve ser deglutido inteiro e sem mastigar.

A posologia deve ser avaliada e ajustada, se necessário, dentro de duas a três semanas do início do tratamento e, depois, conforme consideração clínica apropriada. Os pacientes devem ser tratados por um período suficiente que garanta a eliminação dos sintomas. Esse período é variável conforme o sintoma: para depressão, pode ser de vários meses, podendo ser mais longo para transtorno do pânico ou transtorno obsessivo-compulsivo. Como para qualquer outro medicamento psicoativo, a descontinuação não deve ser abrupta.

Depressão: a dosagem recomendada para adultos é de 20 mg/d, podendo ser ajustada para 20-50 mg/d de forma gradativa, com incrementos de 10 mg/d até 50 mg/d, conforme resposta e tolerância do paciente. Nos pacientes com insuficiência renal ou hepática, o tratamento deve ser iniciado com 10 mg e as dosagens restritas às concentrações mais baixas da faixa terapêutica.

Transtorno do pânico: a dosagem inicial recomendada é de 10 mg/d, podendo ser aumentada, se necessário, com incrementos de 10 mg/d em intervalos de uma semana até a dosagem máxima de 50 mg/d. A dosagem usual média é de 40 mg/d. É recomendada dosagem inicial baixa para minimizar a piora potencial da sintomatologia do pânico, que geralmente ocorre no início do tratamento.

Transtorno obsessivo-compulsivo: a dosagem inicial recomendada é de 20 mg/d, podendo ser aumentada semanalmente, com incrementos de 10 mg/d até 60 mg/d. A dosagem usual é de 40 mg/d.

Fobia social: a dosagem inicial recomendada é de 20 mg/d, podendo ser aumentada até 50 mg/d, com incrementos de 10 mg/d em intervalos de pelo menos uma semana, conforme necessidade do paciente.

Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT): a dosagem inicial recomendada é de 20 mg/d. Os pacientes que não responderem à dosagem de 20 mg poderão ser beneficiados pelo aumento de até o máximo de 50 mg/d, por meio de incrementos de 10 mg/d, conforme o necessário.

Interrupção: a interrupção abrupta do tratamento pode causar sintomas como pesadelos, tremor, insônia, desconforto gastrointestinal, vertigem, parestesia, ansiedade, agitação, náusea, sudorese e confusão. Recomenda-se redução gradual no término do tratamento.

Uso em idosos e insuficiência renal e hepática: o tratamento deve ser iniciado com dosagens diárias de 10 mg, preferivelmente pela manhã. Se necessário, a dosagem pode ser aumentada gradualmente até o máximo de 40 mg/d.

Descontinuação do tratamento: para descontinuação do tratamento, deve ser feita a redução gradual da dose. Em estudos clínicos realizados, a dosagem da paroxetina foi reduzida em intervalos semanais de 10 mg/d. Quando foi atingida a dosagem diária de 20 mg, os pacientes continuaram a receber essa dosagem por mais uma semana antes da interrupção. Na ocorrência de sintomas de intolerância durante a redução da dose ou após a interrupção do tratamento, a dosagem prescrita anteriormente deve ser retomada, e a redução da dosagem deve ser mais gradual.

Este medicamento não deve ser mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Algumas das reações adversas listadas abaixo podem diminuir de intensidade e frequência com a continuação do tratamento e geralmente não levam a sua suspensão. As reações adversas estão listadas abaixo e classificadas por frequência, definidas como muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 e <1/10), incomuns (>1/1.000 e <1/100), raras (>1/10.000 e <1/1.000) e muito raras (<1/10.000), incluindo-se os casos isolados. As frequências das reações adversas comuns e incomuns foram geralmente determinadas com base em dados de segurança agrupados, obtidos de estudos clínicos com população superior a 8.000 pacientes tratados com paroxetina e avaliados como de incidência maior que

no grupo placebo. Os eventos raros e muito raros foram determinados, de modo geral, com base em informações obtidas no período de pós-comercialização e se referem mais à taxa de relatos do que à frequência real.

Reação muito comum (> 10%): disfunção sexual; edema periférico, náusea.

Reação comum (> 1% e < 10%): diminuição do apetite; aumento dos níveis de colesterol; vertigem, tremor, dor de cabeça; visão turva; bocejo; constipação, diarreia, vômito, boca seca; sudorese; astenia; sonolência, insônia, agitação, sonhos anormais (inclusive pesadelos).

Reação incomum (> 0,1% e < 1%): sangramento anormal (predominante pele e mucosas, equimose); confusão, alucinações; distúrbios extrapiramidais (houve relatos de distúrbios extrapiramidais, inclusive de distonia orofacial, ocorridos em pacientes com transtornos de movimento subjacentes ou que faziam uso de medicação neuroléptica); taquicardia sinusal, aumento ou diminuição da pressão sanguínea (foi relatado geralmente em pacientes com hipertensão ou ansiedade preexistentes), hipotensão postural; “rash” cutâneo (exantema); retenção urinária, incontinência urinária; midríase (ver a seção 5. Advertências e Precauções).

Reação rara (> 0,01% e < 0,1%): hiponatremia (foi relatada predominantemente em idosos e, algumas vezes devido à SIADH); reações maníacas; convulsões, síndrome das pernas inquietas (SPI), acatisia; elevação das enzimas hepáticas (houve relatos de aumento das enzimas hepáticas e, muito raramente, também de eventos hepáticos pós-comercialização, como hepatite, às vezes associada à icterícia, ou deficiência hepática); a descontinuação do uso da paroxetina deve ser considerada se houver elevação dos resultados dos testes de função hepática; hiperprolactinemia, galactorreia.

Reação muito rara (< 0,01%): trombocitopenia; reações alérgicas graves (inclusive reações anafiláticas e angioedema); síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH); síndrome serotoninérgica (agitação, confusão, diaforese, alucinações, hiper-reflexia, mioclonia, taquicardia e tremores); glaucoma agudo; eventos hepáticos (hepatite, às vezes associada à icterícia e/ou falha hepática; a descontinuação do uso da paroxetina deve ser considerada se houver elevação dos resultados dos testes de função hepática); reações cutâneas graves (incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), urticária e reações de fotossensibilidade.

Assim como com muitos medicamentos psicoativos, a descontinuação da paroxetina (particularmente de forma abrupta) pode provocar sintomas como:

Reação comum (> 1% e < 10%): vertigem, sonolência, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia e sensação de choque elétrico), distúrbios do sono, ansiedade e dor de cabeça.

Reação incomum (> 0,1% e < 1%): agitação, náusea, tremor, confusão, diarreia e sudorese.

Na maioria dos pacientes, esses eventos são de suaves a moderados e autolimitados. Nenhum grupo particular de pacientes demonstrou possuir um risco aumentado para esses sintomas; entretanto recomenda-se que, quando o tratamento com a paroxetina não for mais necessário, a descontinuação seja gradual por meio da redução da dosagem (vide “Posologia e modo de usar”).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os sintomas típicos de superdosagem foram relacionados ao sistema gastrointestinal e sistema nervoso central: sonolência, náusea, tremor, vômito, midríase, febre, cefaleia, contrações musculares involuntárias, agitação, ansiedade e taquicardia, convulsões (incluindo epilepsia), disritmias ventriculares (incluindo “Torsade de pointes”), hipertensão, reações agressivas, síncope, hipotensão, estupor, bradicardia, distonia, rabdomiólise, sintomas de disfunção hepática (incluindo insuficiência hepática, necrose hepática, icterícia, hepatite e esteatose hepática), síndrome serotoninérgica, reações maníacas, mioclonus, insuficiência renal aguda e retenção urinária. Casos de superdosagem nos quais os pacientes utilizaram até 2.000 mg de paroxetina isoladamente evoluíram sem sequelas sérias.

Ocasionalmente, foram relatados coma ou alterações no eletrocardiograma (ECG) e muito raramente um resultado fatal, geralmente quando a paroxetina foi administrada em associação com outros fármacos psicotrópicos, com ou sem álcool.

Tratamento: o tratamento deve consistir de medidas habituais de suporte. Devem ser empregadas medidas gerais de oxigenação e ventilação, monitoração dos sinais vitais e ritmo cardíaco. Não é recomendada a indução de êmese. Pode ser empregada lavagem gástrica com sonda orogástrica de largo calibre com proteção apropriada das vias aéreas, se necessário, logo após a ingestão, ou em pacientes sintomáticos. Deve ser administrado carvão ativado para reduzir a absorção da paroxetina. Após o esvaziamento, administrar 20-30 g de carvão ativado a cada quatro a seis horas nas primeiras 24 horas após a ingestão. Devido ao largo volume de distribuição desse fármaco, a diurese forçada, diálise, hemoperfusão ou autotransfusão são pouco prováveis de serem benéficas.

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

Cebrilin® 10 mg – MS nº: 1.0033.0127

Cebrilin® 30 mg – MS nº: 1.0033.0090

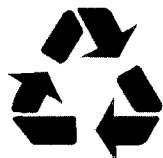
Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125


Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

011589
LIBBS *JP*

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP
CNPJ: 61.230.314/0001-75
Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.
Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu -SP
Indústria brasileira
www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica. Só pode ser vendido com retenção de receita.



 08000-135044
libbs@libbs.com.br

JP
JP
8
JP

Histórico de alteração para a bula

Número de expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0263317135	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	08/04/2013	Não aplicável	Não aplicável (versão inicial)
Gerado no momento do peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/12/2013	Não aplicável	Alteração pós-registro 9. Reações adversas

SANOFI



Bula
item 649

011590

[Handwritten signature]

NOOTROPIL[®]

(piracetam)

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

200 mg/mL

[Handwritten signatures and initials]



NOOTROPIL®
piracetam



APRESENTAÇÃO

Solução injetável 200 mg/mL: 12 ampolas com 5 mL.

USO INTRAVENOSO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 8 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém 200 mg de piracetam.

Excipientes: acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para:

- Tratamento sintomático da síndrome psico-orgânica cujas características, melhoradas pelo tratamento, são: perda de memória, distúrbios da atenção e falta de direção.
- Tratamento de dislexia em crianças, em associação com medidas apropriadas tais como fonoaudiologia logopedia.
- Tratamento de vertigem e distúrbios de equilíbrio associados, exceto nas vertigens de origem vasomotora ou psíquica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Distúrbios Cognitivos

Uma revisão da literatura publicada em 1991 (Vernon, M.W. 1991) sobre o uso do piracetam nos distúrbios cognitivos senis mostrou que em vários estudos foram obtidos resultados favoráveis quanto à melhora da memória e funções intelectuais dos pacientes. O piracetam foi extremamente bem tolerado em dosagens variando entre 2,4 a 4,8 g/dia, sendo praticamente isento de efeitos colaterais.

Dislexia

Em um estudo, 225 crianças com dislexia, entre 7 e 12 anos de idade receberam 3,3 g/dia de piracetam durante 36 semanas. No final do tratamento, o piracetam melhorou significativamente a leitura, em comparação com placebo, conforme medido pela pontuação total de passagem do Teste Gray de Leitura Oral (alteração média de ajuste a partir do basal: 7,5 e 6,0 para piracetam e placebo, respectivamente, $p = 0,043$) e pela pontuação abrangente do Teste Gilmore de Leitura Oral (alteração média de ajuste a partir do basal: 4,3 e 2,7 para piracetam e placebo, respectivamente, $p = 0,009$) (Wilsher, C. 1985).

Vertigem

Redução da frequência do ataque, redução da severidade do mal-estar e desequilíbrio entre os episódios, bem como uma redução da duração de incapacidade foram benefícios atribuídos ao piracetam 800 mg, 3 vezes ao dia, por 8 semanas, em um estudo controlado multicêntrico com 143 pacientes com vertigens.

A severidade de cada episódio não foi influenciada nem pelo piracetam nem pelo placebo, e não houve diferenças significativas entre tratamentos de outros sintomas ou sinais gerais durante os intervalos entre os episódios. Qualquer benefício de piracetam foi perdido no acompanhamento de 4 semanas após a interrupção do tratamento. Os resultados foram similares em um subgrupo diagnosticado com Doença de Meniere.

Para inclusão, vertigem foi definida como uma ilusão de movimentos rotatórios e/ou marítimos, com 3 ou mais eventos mensais durante pelo menos os 3 meses anteriores. Somente pacientes com vertigem de origem central ou periférica foram incluídos. Doze pacientes de cada grupo foram excluídos do estudo devido a eventos adversos, embora apenas um foi atribuído à terapia com o fármaco; um total de 54 pacientes não cumpriram por completo as 8 semanas de estudo. Os resultados foram similares para ambas as análises, de intenção de tratar ou limitada para aqueles que finalizaram com sucesso as 8 semanas (Rosenhall, U. 1996).



Um pequeno estudo não-controlado relatou efeitos benéficos de piracetam 800 mg 3 vezes ao dia por 1 mês em pacientes com vertigem (pré-vertigem ou insuficiência vertebrobasilar). A atividade de caminhar melhorou em todos os 5 pacientes tratados, em associação com o alívio sintomático da vertigem (Fernandes, C.M.C. 1985).

- 1- Vernon MW, Sorkin EM. Piracetam. An overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in senile cognitive disorders. *Drugs Aging*. 1991 Jan;1(1):17-35.
- 2- Wilsher CR, et al. Piracetam and dyslexia: effects on reading tests. *J Clin Psychopharmacol*. 1987 Aug;7(4):230-7.
- 3 - Rosenhall U, Deberdt W, Friberg V, Kerr A, Oosterveld W: Piracetam in patients with chronic vertigo. *Clin Drug Invest* 1996;11(5):251-260.
- 4- Fernandes CM, Samuel J. The use of piracetam in vertigo. *S Afr Med J*. 1985 Nov 23;68(11):806-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

NOOTROPIL pertence ao grupo farmacoterapêutico dos nootrópicos. NOOTROPIL tem como princípio ativo o piracetam que é uma pirrolidona (2-oxo-1-pirrolidina-acetamida), um derivado cíclico do ácido gama-aminobutírico (GABA).

Mecanismo de ação

Os dados disponíveis sugerem que o mecanismo de ação básico do piracetam não é célula ou órgão-específico. O piracetam liga-se fisicamente de modo dose-dependente à extremidade polar dos modelos de membranas fosfolipídicas, induzindo à restauração da estrutura de membrana lamelar caracterizada pela formação de complexos de princípio ativo-fosfolipídeo móveis. Este fato provavelmente contribui para o aumento da estabilidade da membrana, permitindo que as proteínas da membrana e da transmembrana mantenham ou recuperem a estrutura tridimensional ou ainda que se dobrem o suficiente para desempenharem suas funções. O piracetam apresenta efeitos neuronal e vascular.

Farmacodinâmica

Efeito Neuronal

O piracetam exerce sua atividade na membrana de vários modos em nível neuronal. Em animais, o piracetam melhora vários tipos de neurotransmissão, principalmente por meio de modulação pós sináptica da densidade e atividade dos receptores. Tanto em animais como em seres humanos, as funções envolvidas em processos cognitivos como aprendizagem, memória, atenção e consciência foram aprimoradas, em indivíduos normais assim como naqueles com deficiências destas funções, sem o desenvolvimento de efeitos sedativos ou psicoestimulantes. O piracetam protege e restabelece as habilidades cognitivas em animais e em seres humanos após várias lesões cerebrais como hipóxia, intoxicações e tratamento eletroconvulsivo. Também protege contra alterações na função cerebral induzidas por hipóxia e na performance, conforme avaliado pelo eletroencefalograma (EEG) e avaliações psicométricas.

Efeito Vascular

O piracetam exerce seu efeito hemorreológico nas plaquetas, hemácias e paredes dos vasos sanguíneos através do aumento da deformabilidade eritrocitária e diminuição da agregação plaquetária, adesão de eritrócitos às paredes dos vasos e vasoespasmo capilar.

- Efeito nas hemácias

Em pacientes com anemia falciforme, o piracetam melhora a deformabilidade da membrana dos eritrócitos, diminui a viscosidade sanguínea e evita a formação de rouleau ("empilhamentos" de hemácias).

- Efeito nas plaquetas

Em estudos abertos com voluntários saudáveis e em pacientes com fenômeno de Raynaud, o aumento das doses de piracetam até 12 g foi associado com uma redução dose-dependente nas funções plaquetárias quando comparado aos valores pré-tratamento (testes de agregação induzida por ADP, colágeno, epinefrina e liberação de beta-



tromboglobulina), sem alteração significativa da contagem plaquetária. Nestes estudos, o piracetam prolongou o tempo de sangramento.

- Efeito nos vasos sanguíneos

Em estudos com animais, o piracetam inibiu o vasoespasmó e neutralizou os efeitos de vários agentes espasmogênicos. Não apresentou nenhuma ação vasodilatadora, não induziu o fenômeno de sequestro sanguíneo, fluxo ou refluxo e nem efeitos hipotensores. Em voluntários saudáveis, o piracetam diminuiu a adesão de hemácias ao endotélio vascular e apresentou também um efeito estimulante direto na síntese de prostaciclina no endotélio saudável.

- Efeitos nos fatores de coagulação

Em voluntários saudáveis a administração de até 9,6 g de piracetam reduziu os níveis plasmáticos de fibrinogênio e dos fatores de von Willebrand (VIII: C; VIII R: AG; VIII R: vW) em 30 a 40% e aumentou o tempo de sangramento, quando comparados aos valores pré-tratamento. Quando se compara pacientes com fenômeno de Raynaud primário e secundário e valores de pré-tratamento, 8 g/dia de piracetam durante 6 meses reduziu em 30 a 40% os níveis de fibrinogênio no plasma e os fatores de von Willebrand (VIII: C; VIII R: AG; VIII R: vW (RCF)), reduziu a viscosidade plasmática e aumentou o tempo de sangramento. Outro estudo em voluntários saudáveis não demonstrou qualquer diferença estatisticamente significativa entre o piracetam (até 12 g duas vezes ao dia) e o placebo com relação aos efeitos nos parâmetros da hemostasia e no tempo de sangramento.

Propriedades farmacocinéticas

O perfil farmacocinético do piracetam é linear e independente do tempo, com baixa variabilidade interpaciente em ampla variação de doses. Isto é consistente com a alta permeabilidade, alta solubilidade e metabolismo mínimo do piracetam. A meia-vida plasmática do piracetam é de cinco horas, sendo semelhante em voluntários adultos e em pacientes; e maior em idosos (principalmente devido ao clearance renal prejudicado) e em indivíduos com insuficiência renal. As concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio são atingidas no terceiro dia de tratamento.

- Absorção

O piracetam é rápida e extensivamente absorvido após administração oral. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas uma hora após a administração em indivíduos em jejum. A biodisponibilidade absoluta do piracetam em formulações orais é próxima de 100%. A ingestão de alimentos não afeta a extensão da absorção de piracetam, porém diminui a $C_{máx}$ em 17% e aumenta o $t_{máx}$ de 1 para 1,5 horas. As concentrações de pico são tipicamente 84 $\mu\text{g/mL}$ e 115 $\mu\text{g/mL}$ após administração de uma única dose oral de 3,2 g e de doses repetidas de 3,2 g, três vezes ao dia, respectivamente.

- Distribuição

O piracetam não se liga às proteínas plasmáticas e seu volume de distribuição é de aproximadamente 0,6 L/kg. O piracetam foi quantificado no líquido, pois atravessa a barreira hematoencefálica após administração intravenosa. No líquido, o $t_{máx}$ foi alcançado em aproximadamente 5 horas após a administração e a meia-vida foi próxima de 8,5 horas. Em animais, a maior concentração cerebral de piracetam foi no córtex cerebral (lobos frontal, parietal e occipital), córtex cerebelar e gânglios basais. O piracetam difunde-se para todos os tecidos, exceto o tecido adiposo, atravessa a barreira placentária e penetra as membranas de hemácias isoladas.

- Biotransformação

O piracetam não é metabolizado pelo corpo humano. Esta ausência de metabolismo é baseada na duração da meia-vida plasmática em pacientes anúricos e na alta recuperação do componente não metabolizado na urina.

011592
JP



- Eliminação

A meia-vida plasmática do piracetam em adultos é de aproximadamente 5 horas após administração intravenosa ou oral. O clearance aparente total corpóreo é de 80-90 mL/min. A principal via de excreção é a urinária, correspondendo a 80-100% da dose. O piracetam é excretado por filtração glomerular.

- Linearidade

A farmacocinética do piracetam é linear no intervalo de dose de 0,8 a 12 g. As variáveis farmacocinéticas como a meia-vida e o clearance não sofrem alteração com relação à dose e duração do tratamento.

Características em pacientes

- Sexo

Em um estudo de bioequivalência comparando formulações na dose de 2,4 g, os valores de $C_{\text{máx}}$ e AUC foram aproximadamente 30% maiores em mulheres (N = 6) comparados aos homens (N = 6). Entretanto, os clearances ajustados de acordo com o peso corpóreo foram comparáveis.

- Etnia

Não foram realizados estudos formais de farmacocinética com relação aos efeitos das raças. Contudo, uma comparação de estudos cruzados envolvendo caucasianos e asiáticos mostrou que a farmacocinética do piracetam foi comparável entre as duas raças. Uma vez que o piracetam é excretado principalmente por via renal e não existem diferenças importantes no clearance de creatinina entre raças, não são esperadas diferenças farmacocinéticas relacionadas à raça.

- Idosos

A meia-vida do piracetam é aumentada em idosos e este aumento está relacionado à diminuição da função renal nesta população (vide "Posologia e modo de usar").

- Crianças

Nenhum estudo formal de farmacocinética foi conduzido em crianças.

- Insuficiência renal

O clearance de piracetam está correlacionado ao clearance de creatinina, portanto, recomenda-se a realização de ajuste posológico da dose diária de piracetam com base nos dados de clearance de creatinina em pacientes com insuficiência renal (vide "Posologia e modo de usar"). Em indivíduos anúricos em estágio terminal de doença renal, a meia-vida do piracetam é aumentada até 59 horas. A remoção fracionada de piracetam foi de 50 – 60% durante uma sessão típica de diálise com duração de quatro horas.

- Insuficiência hepática

A influência da insuficiência hepática na farmacocinética do piracetam não foi avaliada. Uma vez que 80 a 100% da dose administrada são excretados na urina na forma de fármaco inalterado, não se espera que haja efeito significativo na eliminação de piracetam em caso de insuficiência hepática.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados de segurança pré-clínica indicam que o piracetam apresenta um baixo potencial de toxicidade. Estudos com administração de dose única demonstraram ausência de toxicidade irreversível após doses orais de 10 g/kg em camundongos, ratos e cães. Não foi observado órgão-alvo para toxicidade com doses repetidas em estudos de toxicidade crônica em camundongos (até 4,8 g/kg/dia) e em ratos (até 2,4 g/kg/dia). Efeitos gastrointestinais leves (emese, alteração da consistência fecal, aumento do consumo de água) foram observados em cães quando piracetam foi administrado oralmente durante um ano na dose crescente de 1 a 10 g/kg/dia. De modo semelhante, a administração intravenosa de 1 g/kg/dia durante 4-5 semanas em ratos e cães não produziu toxicidade. Estudos in vitro e in vivo não demonstraram potencial genotóxico e carcinogênico.

4
JP
JP
JP



4. CONTRAINDICAÇÕES

NOOTROPIL é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao piracetam, aos derivados de pirrolidona ou a qualquer componente do produto.

NOOTROPIL também é contraindicado para pacientes com hemorragia cerebral, doença renal em estágio final e em pacientes que sofrem de Coreia de Huntington.

Este medicamento é contraindicado para menores de 3 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos na agregação plaquetária

Devido aos efeitos do piracetam na agregação plaquetária (vide “Propriedades Farmacodinâmicas”), recomenda-se cautela em pacientes com hemorragia severa, em pacientes com risco de sangramento tal como úlcera gastrintestinal, pacientes que apresentam distúrbios de hemostasia basais, pacientes com histórico de acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico, pacientes submetidos a cirurgias de grande porte incluindo cirurgia odontológica, e pacientes utilizando medicamentos anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários incluindo baixas doses de ácido acetilsalicílico.

Descontinuação

A descontinuação abrupta do tratamento com NOOTROPIL deve ser evitada em pacientes mioclônicos uma vez que pode induzir a uma recaída súbita ou convulsões em decorrência da síndrome de abstinência.

Gravidez

Não existem dados adequados sobre o uso de piracetam em gestantes. Como não há estudos sobre uso de piracetam em mulheres grávidas disponíveis, na ausência de dados conclusivos, o uso de NOOTROPIL durante a gravidez não é recomendado. Estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos com relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto e desenvolvimento pós-natal. O piracetam atravessa a barreira placentária. Os níveis de medicamento em recém-nascidos são de aproximadamente 70% - 90% dos níveis maternos. O piracetam não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que seja estritamente necessário, quando os benefícios superarem os riscos e o estado clínico da mãe grávida requerer tratamento com piracetam.

Lactação

O piracetam é excretado no leite materno. Como não há estudos sobre uso de piracetam em mulheres grávidas disponíveis, na ausência de dados conclusivos, o uso de NOOTROPIL durante a lactação não é recomendado. Portanto, piracetam não deve ser usado durante a amamentação ou a amamentação deve ser interrompida, enquanto durar o tratamento. Uma decisão deve ser tomada entre suspender a amamentação ou descontinuar a terapia com piracetam tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre o efeito do piracetam na fertilidade. Os estudos em animais indicam que o piracetam não tem nenhum efeito sobre a fertilidade em ratos machos ou fêmeas.

Categoria de risco na gravidez: categoria B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Pacientes idosos

Recomenda-se ajuste posológico em pacientes idosos com comprometimento de função renal (vide “Posologia e modo de usar”). Para tratamento a longo prazo em pacientes idosos, deve-se avaliar regularmente o clearance de creatinina para realizar ajuste posológico se necessário.



Crianças

Não existem recomendações especiais quanto ao uso de NOOTROPIL em crianças.

Pacientes com insuficiência renal

Uma vez que piracetam é excretado por via renal, precauções devem ser adotadas em casos de insuficiência renal (vide "Posologia e modo de usar"). Recomenda-se monitorizar a função renal e reduzir as doses de NOOTROPIL e/ou aumentar o intervalo de tempo entre as doses para valores de depuração da creatinina inferiores a 60 mL/min. NOOTROPIL é administrado com precaução em doentes com hipotireoidismo ou naqueles tratados com hormônios da tireoide.

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes que apresentam exclusivamente insuficiência hepática. Em pacientes com insuficiência hepática e renal recomenda-se ajuste posológico (vide "Posologia e modo de Usar").

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Em decorrência dos eventos adversos observados com a administração de piracetam, uma influência negativa na habilidade do paciente para dirigir veículos ou operar máquinas é possível, e deve ser considerada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacocinéticas

Espera-se que o potencial de interação medicamentosa resultando em alterações na farmacocinética do piracetam seja baixo uma vez que aproximadamente 90% da dose do piracetam é excretada pela urina na forma inalterada. In vitro, o piracetam não inibe as isoformas do citocromo hepático humano – P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 4A9/11) em concentrações de 142, 426 e 1422 µg/mL.

Na concentração de 1422 µg/mL, foram observados efeitos inibitórios pequenos na CYP 2A6 (21%) e 3A4/5 (11%). Entretanto, o valor K_i para inibição destas duas isoformas CYP estão provavelmente bem acima de 1422 µg/mL. Portanto, uma interação metabólica do piracetam com outros fármacos é pouco provável.

Hormônios tiroideanos: em caso de tratamento concomitante com hormônios tiroideanos ($T_3 + T_4$), pode-se aumentar seus efeitos centrais, como confusão, irritabilidade e alteração do sono.

Acenocumarol: o piracetam não alterou a dose de acenocumarol necessária para produzir um dado INR. Sangramento moderado, como hematúria e hematoma, ocorreu em 3 a 4% dos pacientes. Qualquer interação parece rara, mas tenha isso em mente em caso de sangramento inesperado. Piracetam tem atividade antiplaquetária. Em um estudo publicado simples-cego envolvendo pacientes com trombose venosa recorrente severa, 9,6 g/dia de piracetam não modificaram a dose de acenocumarol necessária para alcançar RNI 2,5 – 3,5, porém comparado com os efeitos do acenocumarol em monoterapia, a adição de 9,6 g/dia de piracetam reduziu significativamente a agregação plaquetária, a liberação de beta-tromboglobulina, os níveis de fibrinogênio e os fatores de von Willebrand (VIII: C; VIII: vW: Ag; VIII: vW: RCo) e a viscosidade total do sangue e do plasma.

Antiepiléticos: a administração de uma dose diária de 20 g de piracetam durante quatro semanas não modificou os níveis séricos de pico e de vale de fármacos antiepiléticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, valproato) em pacientes epiléticos que estão recebendo doses constantes do medicamento. Sangramento moderado, como hematúria e hematoma, ocorreu em 3 a 4 % dos pacientes. Qualquer interação parece rara, mas tenha isso em mente em caso de sangramento inesperado. O piracetam tem atividade antiplaquetária.

Varfarina: reportou-se que a administração concomitante de varfarina e piracetam resulta em um prolongamento do tempo de protombina. Os pacientes recebendo tratamento anticoagulante com varfarina devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao tempo de protombina e a relação normatizada internacional (INR) quando o tratamento com piracetam for iniciado ou interrompido, e reavaliações periódicas devem ser realizadas durante o tratamento concomitante. Poderão ser necessários ajustes na dose de varfarina de forma a manter o nível desejável de anticoagulação. O mecanismo da interação não é conhecido.



Álcool: a administração concomitante de álcool não apresenta efeito sobre os níveis séricos de piracetam. Os níveis séricos de álcool não foram alterados por uma dose oral de 1,6 g de piracetam.

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de piracetam em testes laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes do uso, NOOTROPIL solução injetável deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: 36 meses a partir da 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.

Após aberto, NOOTROPIL solução injetável deve ser utilizado imediatamente. Não é recomendado o reaproveitamento do seu conteúdo ou seu armazenamento para ser reutilizado em pacientes.

Características físicas e organolépticas

Solução límpida, incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

NOOTROPIL solução injetável deve ser administrado por via intravenosa durante vários minutos. A infusão deve ser administrada continuamente na dose diária recomendada durante um período de 24 horas.

O piracetam é compatível (compatibilidade físico-química) com a perfusão de:

- Glicose 5%, 10%, 20%
- Frutose 5%, 10%, 20%
- Cloreto de sódio 0,9%
- Dextrano 40 (10% em solução de cloreto de sódio 0,9%)
- Ringer
- Manitol 20%
- Solução HEA (Hidroxi Etil Amido) 6% e 10%.

A estabilidade destas soluções foi demonstrada por um período mínimo de 24 horas.

A administração intravenosa deve ser utilizada na fase aguda das doenças e quando o paciente tem dificuldade de deglutição ou está inconsciente, na mesma dose diária recomendada. Em caso de tratamento prolongado ou de tratamento da doença na fase crônica, a administração deve ser oral.

A duração do tratamento depende do estado clínico do paciente.

O alívio dos sintomas torna-se geralmente aparente em poucos dias com a administração de altas doses por via parenteral. No tratamento das doenças em fase crônica, o efeito ótimo é geralmente alcançado após 6 a 12 semanas.

Após 3 meses de tratamento, deve-se reavaliar a necessidade da continuação do mesmo.

Aposologia recomendada está apresentada abaixo, por indicação terapêutica.

Uso em adultos:

- **Tratamento sintomático das síndromes psico-orgânicas:** de 2,4 a 4,8 g/dia divididas em 2 ou 3 administrações diárias.

- **Tratamento da vertigem:** de 2,4 a 4,8 g/dia divididas em 2 ou 3 administrações diárias.



Uso em crianças:

SANOPI

- **Tratamento de dislexia em associação com medidas fonoaudiológicas em crianças a partir de 8 anos de idade e adolescentes:** 3,2 g/dia dividida em 2 administrações diárias.

Não há estudos dos efeitos de NOOTROPIL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via intravenosa.

Populações especiais

Pacientes idosos

Recomenda-se ajuste posológico em pacientes idosos com comprometimento de função renal (vide "Pacientes com insuficiência renal"). Para tratamento a longo prazo em pacientes idosos é necessário avaliar regularmente o clearance de creatinina para realizar ajuste posológico se necessário.

Pacientes com insuficiência renal

A dose diária deve ser individualizada de acordo com a função renal. Consulte a tabela a seguir para ajustar a dose conforme indicado. Para utilizar esta tabela é necessário calcular o clearance de creatinina (CL_{cr}) em mL/min. O CL_{cr} em mL/min pode ser calculado a partir da determinação do nível de creatinina sérica (mg/dL) seguindo-se a fórmula:

$$CL_{cr} = [140 - \text{idade(anos)}] \times \text{peso(Kg)} \times 0,85 \text{ para mulheres} / 72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}$$

Grupo	Clearance de creatinina (mL/min)	Posologia e Frequência
Normal	> 80	Dose usual diária, dividida em 2 – 4 doses
Leve	50 – 79	2/3 da dose usual diária, dividida em 2 – 3 doses
Moderada	30 – 49	1/3 da dose usual diária, dividida em 2 doses
Severa	< 30	1/6 da dose usual diária, uma vez ao dia
Doença Renal em Estágio Final	-	Contraindicado

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes que apresentam exclusivamente insuficiência hepática. Em pacientes com insuficiência hepática e renal recomenda-se ajuste posológico (vide "Pacientes com insuficiência renal").

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Estudos clínicos

- Visão geral

Estudos clínicos duplo-cegos placebo-controlados ou farmacoclinicos, dos quais dados de segurança quantificados estão disponíveis, incluíram mais de 3000 indivíduos recebendo tratamento com piracetam, independentemente da indicação, forma farmacêutica, dose diária ou características da população.

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.



Quando os eventos adversos são agrupados de acordo com o Sistema Órgão Classe da Organização Mundial de Saúde (OMS), as seguintes classes pareceram estar relacionadas a uma ocorrência mais significativa estatisticamente, durante o tratamento com piracetam:

- Distúrbios psiquiátricos
- Distúrbios do sistema nervoso
- Investigações
- Distúrbios gerais e condições no local da administração

Os seguintes eventos adversos foram relatados para o piracetam com incidência de maior significância estatística do que o placebo. As incidências são apresentadas para os pacientes tratados com piracetam (n = 3017) versus o placebo (n = 2850).

Sistema de Órgão Classe da OMS	Comum	Incomum
Distúrbios do sistema nervoso	Hipercinesia (1,72 % vs 0,42 %)	-
Investigações	Aumento de peso (1,29 % vs 0,39 %)	-
Distúrbios psiquiátricos	Nervosismo (1,13 % vs 0,25 %)	Sonolência (0,96 % vs 0,25 %) Depressão (0,83 % vs 0,21 %)
Distúrbios gerais e condições no local da administração	-	Astenia (0,23 % vs 0,00 %)

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas de acordo com dados de farmacovigilância pós-comercialização (classificado de acordo com o Sistema Órgão Classe do MedDRA). Os dados são insuficientes para dar suporte a uma estimativa de incidência na população a ser tratada.

- **Distúrbios dos sistemas sanguíneos e linfáticos:** distúrbio hemorrágico, distúrbios da coagulação, hemorragia. Em altas doses, NOOTROPIL inibe a agregação plaquetária e reduz a viscosidade do sangue.
- **Distúrbios do sistema imunológico:** reação anafilactoide, hipersensibilidade.
- **Distúrbios psiquiátricos:** agitação, ansiedade, confusão, alucinação, distúrbio do sono, nervosismo.
- **Distúrbios do sistema nervoso:** ataxia, diminuição do equilíbrio, piora da epilepsia, cefaleia, insônia, tontura, sonolência, tremor.
- **Distúrbios auditivos e do labirinto:** vertigem.
- **Distúrbios vasculares:** casos raros de tromboflebite e hipotensão foram relatados após a administração intravenosa.
- **Distúrbios gastrintestinais:** dor abdominal, dor abdominal superior, diarreia, náusea, vômito.
- **Distúrbios cutâneos e subcutâneos:** edema angioneurótico, dermatite, prurido, urticária, angioedema, rash.
- **Distúrbios gerais e condições no local da administração:** casos raros de dor no local da injeção, e febre foram relatados após a administração intravenosa.



SANOFI 

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

A maior superdosagem relatada com piracetam foi a ingestão oral de 75g. Foi relatado um caso de diarreia sanguinolenta com dor abdominal associado à ingestão diária de dose oral de 75 g de piracetam. Este caso ocorreu provavelmente devido à dose extremamente alta de sorbitol contida na formulação utilizada pelo paciente. No entanto, NOOTROPIL não contém sorbitol em sua formulação.

Nenhum evento adverso adicional especificamente relacionado com superdose foi relatado com piracetam.

Tratamento

Em caso de superdose significativa aguda, deve-se proceder ao esvaziamento gástrico por meio de lavagem gástrica ou de indução da emese. Não existe antídoto específico no caso de superdose com piracetam. Deve-se instituir tratamento sintomático que pode incluir hemodiálise. A eficiência da extração do piracetam pelo dialisador é de 50 – 60%.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.1300.0307

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Comercializado por:

UCB Biopharma Ltda.

Avenida Brigadeiro Faria Lima, 4300 - 2º Andar - São Paulo - SP


Indústria Brasileira

® Marca Registrada

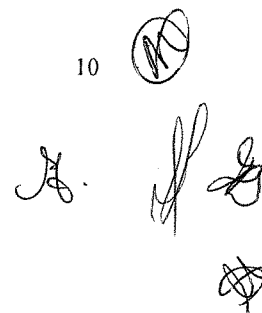
Sob licença de:

UCB S.A. Divisão Farmacêutica – Bélgica

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**

sac.brasil@sanofi.com





IB290318

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/07/2018.

SANOFI 

011596

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/06/2014	0499772/14-7	(10458) - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0499772/14-7	(10458) - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	Composição Dizeres Legais	VP/VPS	200 MG/ML SOL INJ CX 12 AMP VD AMB X 5 ML
15/08/2014	0673146/14-5	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2014	0673146/14-5	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2014	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Reações Adversas 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior que a indicada deste medicamento?/ 10. Superdose	VP/VPS	200 MG/ML SOL INJ CX 12 AMP VD AMB X 5 ML

18/12/2015		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2015		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2015	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Reações Adversas	VP/VPS	200 MG/ML SOL INJ CX 12 AMP VD AMB X 5 ML
29/01/2018	0067835/18-0	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2015	0061873/15-0	MEDICAMENTO NOVO - Alteração nos cuidados de conservação - 1472 - ANVISA	26/12/2017	VP 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	200 MG/ML SOL INJ CX 12 AMP VD AMB X 5 ML
29/01/2018	0067835/18-0	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2018	0067835/18-0	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2018	Dizeres Legais	VP/VPS	200 MG/ML SOL INJ CX 12 AMP VD AMB X 5 ML



06/07/2018	Gerado no momento do petiionamento	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/07/2018	Gerado no momento do petiionamento	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/07/2018	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas	VP/VPS	200 MG/ML SOL INJ CX 12 AMP VD AMB X 5 ML
------------	------------------------------------	--	------------	------------------------------------	--	------------	---	--------	---



SANOFI 

NOOTROPIL[®]
(piracetam)

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Comprimido Revestido

800 mg

**NOOTROPIL®**

piracetam

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos 800 mg: embalagem com 30.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 8 ANOS.**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém 800 mg de piracetam.

Excipientes: dióxido de sílcio, macrogol 6000, estearato de magnésio, propilenoglicol, hietelose.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para:

- Tratamento sintomático da síndrome psico-orgânica cujas características, melhoradas pelo tratamento, são: perda de memória, distúrbios da atenção e falta de direção.
- Tratamento de dislexia em crianças, em associação com medidas apropriadas tais como fonoaudiológica.
- Tratamento de vertigem e distúrbios de equilíbrio associados, exceto nas vertigens de origem vasomotora ou psíquica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Distúrbios Cognitivos**

Uma revisão da literatura publicada em 1991 (Vernon, M.W. 1991) sobre o uso do piracetam nos distúrbios cognitivos senis mostrou que em vários estudos foram obtidos resultados favoráveis quanto à melhora da memória e funções intelectuais dos pacientes. O piracetam foi extremamente bem tolerado em dosagens variando entre 2,4 a 4,8 g/dia, sendo praticamente isento de efeitos colaterais.

Dislexia

Em um estudo, 225 crianças com dislexia, entre 7 e 12 anos de idade receberam 3,3 g/dia de piracetam durante 36 semanas. No final do tratamento, o piracetam melhorou significativamente a leitura, em comparação com placebo, conforme medido pela pontuação total de passagem do Teste Gray de Leitura Oral (alteração média de ajuste a partir do basal: 7,5 e 6,0 para piracetam e placebo, respectivamente, $p = 0,043$) e pela pontuação abrangente do Teste Gilmore de Leitura Oral (alteração média de ajuste a partir do basal: 4,3 e 2,7 para piracetam e placebo, respectivamente, $p = 0,009$) (Wilsher, C. 1985).

Vertigem

Redução da frequência do ataque, redução da severidade do mal-estar e desequilíbrio entre os episódios, bem como uma redução da duração de incapacidade foram benefícios atribuídos ao piracetam 800 mg 3 vezes ao dia por 8 semanas, em um estudo controlado multicêntrico com 143 pacientes com vertigens.

A severidade de cada episódio não foi influenciada nem pelo piracetam nem pelo placebo, e não houve diferenças significativas entre tratamentos de outros sintomas ou sinais gerais durante os intervalos entre os episódios. Qualquer benefício de piracetam foi perdido no acompanhamento de 4 semanas após a interrupção do tratamento. Os resultados foram similares em um subgrupo diagnosticado com Doença de Meniere.

Para inclusão, vertigem foi definida como uma ilusão de movimentos rotatórios e/ou marítimos, com 3 ou mais eventos mensais durante pelo menos os 3 meses anteriores. Somente pacientes com vertigem de origem central ou periférica foram incluídos. Doze pacientes de cada grupo foram excluídos do estudo devido a eventos adversos, embora apenas um foi atribuído à terapia com o fármaco; um total de 54 pacientes não cumpriram por completo as 8 semanas de estudo. Os resultados foram similares para ambas

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page, including a circled 'M' and other illegible marks.



as análises, de intenção de tratar ou limitada para aqueles que finalizaram com sucesso as 8 semanas (Rosenhall, U. 1996).

Um pequeno estudo não-controlado relatou efeitos benéficos de piracetam 800 mg 3 vezes ao dia por 1 mês em pacientes com vertigem (pré-vertigem ou insuficiência vertebrobasilar). A atividade de caminhar melhorou em todos os 5 pacientes tratados, em associação com o alívio sintomático da vertigem (Fernandes, C.M.C. 1985).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

NOOTROPIL pertence ao grupo farmacoterapêutico dos nootrópicos. NOOTROPIL tem como princípio ativo o piracetam que é uma pirrolidona (2-oxo-1-pirrolidina-acetamida), um derivado cíclico do ácido gama-aminobutírico (GABA).

Mecanismo de ação

Os dados disponíveis sugerem que o mecanismo de ação básico do piracetam não é célula ou órgão-específico. O piracetam liga-se fisicamente de modo dose-dependente à extremidade polar dos modelos de membranas fosfolipídicas, induzindo à restauração da estrutura de membrana lamelar caracterizada pela formação de complexos de princípio ativo-fosfolipídeo móveis. Este fato provavelmente contribui para o aumento da estabilidade da membrana, permitindo que as proteínas da membrana e da transmembrana mantenham ou recuperem a estrutura tridimensional ou ainda que se dobrem o suficiente para desempenharem suas funções. O piracetam apresenta efeitos neuronal e vascular.

Farmacodinâmica

- Efeito Neuronal

O piracetam exerce sua atividade na membrana de vários modos em nível neuronal. Em animais, o piracetam melhora vários tipos de neurotransmissão, principalmente por meio de modulação pós sináptica da densidade e atividade dos receptores. Tanto em animais como em seres humanos, as funções envolvidas em processos cognitivos como aprendizagem, memória, atenção e consciência foram aprimoradas, em indivíduos normais assim como naqueles com deficiências destas funções, sem o desenvolvimento de efeitos sedativos ou psicoestimulantes. O piracetam protege e restabelece as habilidades cognitivas em animais e em seres humanos após várias lesões cerebrais como hipóxia, intoxicações e tratamento eletroconvulsivo. Também protege contra alterações na função cerebral induzidas por hipóxia e na performance, conforme avaliado pelo eletroencefalograma (EEG) e avaliações psicométricas.

- Efeito Vascular

O piracetam exerce seu efeito hemorreológico nas plaquetas, hemácias e paredes dos vasos sanguíneos através do aumento da deformabilidade eritrocitária e diminuição da agregação plaquetária, adesão de eritrócitos às paredes dos vasos e vasoespasmos capilar.

- Efeito nas hemácias

Em pacientes com anemia falciforme, o piracetam melhora a deformabilidade da membrana dos eritrócitos, diminui a viscosidade sanguínea e evita a formação de rouleaux ("empilhamentos" de hemácias).

- Efeito nas plaquetas

Em estudos abertos com voluntários saudáveis e em pacientes com fenômeno de Raynaud, o aumento das doses de piracetam até 12 g foi associado com uma redução dose-dependente nas funções plaquetárias quando comparado aos valores pré-tratamento (testes de agregação induzida por ADP, colágeno, epinefrina e liberação de beta-tromboglobulina), sem alteração significativa da contagem plaquetária. Nestes estudos, o piracetam prolongou o tempo de sangramento.

**- Efeito nos vasos sanguíneos**

Em estudos com animais, o piracetam inibiu o vasoespasmó e neutralizou os efeitos de vários agentes espasmogênicos. Não apresentou nenhuma ação vasodilatadora, não induziu o fenômeno de sequestro sanguíneo, fluxo ou refluxo e nem efeitos hipotensores.

Em voluntários saudáveis, o piracetam diminuiu a adesão de hemácias ao endotélio vascular e apresentou também um efeito estimulante direto na síntese de prostaciclina no endotélio saudável.

- Efeitos nos fatores de coagulação

Em voluntários saudáveis a administração de até 9,6 g de piracetam reduziu os níveis plasmáticos de fibrinogênio e dos fatores de von Willebrand (VIII: C; VIII R: AG; VIII R: vW) em 30 a 40% e aumentou o tempo de sangramento, quando comparados aos valores pré-tratamento. Quando se compara pacientes com fenômeno de Raynaud primário e secundário e valores de pré-tratamento, 8 g/dia de piracetam durante 6 meses reduziu em 30 a 40% os níveis de fibrinogênio no plasma e os fatores de von Willebrand (VIII: C; VIII R: AG; VIII R: vW (RCF)), reduziu a viscosidade plasmática e aumentou o tempo de sangramento. Outro estudo em voluntários saudáveis não demonstrou qualquer diferença estatisticamente significativa entre o piracetam (até 12 g duas vezes ao dia) e o placebo com relação aos efeitos nos parâmetros da hemostasia e no tempo de sangramento.

Propriedades farmacocinéticas

O perfil farmacocinético do piracetam é linear e independente do tempo, com baixa variabilidade interpaciente em ampla variação de doses. Isto é consistente com a alta permeabilidade, alta solubilidade e metabolismo mínimo do piracetam. A meia-vida plasmática do piracetam é de cinco horas, sendo semelhante em voluntários adultos e em pacientes; e maior em idosos (principalmente devido ao clearance renal prejudicado) e em indivíduos com insuficiência renal. As concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio são atingidas no terceiro dia de tratamento.

- Absorção

O piracetam é rápida e extensivamente absorvido após administração oral. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas uma hora após a administração em indivíduos em jejum. A biodisponibilidade absoluta do piracetam em formulações orais é próxima de 100%. A ingestão de alimentos não afeta a extensão da absorção de piracetam, porém diminui a $C_{\text{máx}}$ em 17% e aumenta o $t_{\text{máx}}$ de 1 para 1,5 horas. As concentrações de pico são tipicamente 84 $\mu\text{g/mL}$ e 115 $\mu\text{g/mL}$ após administração de uma única dose oral de 3,2 g e de doses repetidas de 3,2 g, três vezes ao dia, respectivamente.

-Distribuição

O piracetam não se liga às proteínas plasmáticas e seu volume de distribuição é de aproximadamente 0,6 L/kg. O piracetam foi quantificado no líquido, pois atravessa a barreira hematoencefálica após administração intravenosa. No líquido, o $t_{\text{máx}}$ foi alcançado em aproximadamente 5 horas após a administração e a meia-vida foi próxima de 8,5 horas. Em animais, a maior concentração cerebral de piracetam foi no córtex cerebral (lobos frontal, parietal e occipital), córtex cerebelar e gânglios basais. O piracetam difunde-se para todos os tecidos, exceto o tecido adiposo, atravessa a barreira placentária e penetra as membranas de hemácias isoladas.

-Biotransformação

O piracetam não é metabolizado pelo corpo humano. Esta ausência de metabolismo é baseada na duração da meia-vida plasmática em pacientes anúricos e na alta recuperação do componente não metabolizado na urina.



-Eliminação

A meia-vida plasmática do piracetam em adultos é de aproximadamente 5 horas após administração intravenosa ou oral. O clearance aparente total corpóreo é de 80-90 mL/min. A principal via de excreção é a urinária, correspondendo a 80-100% da dose. O piracetam é excretado por filtração glomerular.

-Linearidade

A farmacocinética do piracetam é linear no intervalo de dose de 0,8 a 12 g. As variáveis farmacocinéticas como a meia-vida e o clearance não sofrem alteração com relação à dose e duração do tratamento.

Características em pacientes

- Sexo

Em um estudo de bioequivalência comparando formulações na dose de 2,4 g, os valores de $C_{\text{máx}}$ e AUC foram aproximadamente 30% maiores em mulheres (N = 6) comparados aos homens (N = 6). Entretanto, os clearances ajustados de acordo com o peso corpóreo foram comparáveis.

- Raça

Não foram realizados estudos formais de farmacocinética com relação aos efeitos das raças. Contudo, uma comparação de estudos cruzados envolvendo caucasianos e asiáticos mostrou que a farmacocinética do piracetam foi comparável entre as duas raças. Uma vez que o piracetam é excretado principalmente por via renal e não existem diferenças importantes no clearance de creatinina entre raças, não são esperadas diferenças farmacocinéticas relacionadas à raça.

- Idosos

A meia-vida do piracetam é aumentada em idosos e este aumento está relacionado à diminuição da função renal nesta população (vide "Posologia e modo de usar").

- Crianças

Nenhum estudo formal de farmacocinética foi conduzido em crianças.

- Insuficiência renal

O clearance de piracetam está correlacionado ao clearance de creatinina, portanto, recomenda-se a realização de ajuste posológico da dose diária de piracetam com base nos dados de clearance de creatinina em pacientes com insuficiência renal (vide Posologia). Em indivíduos anúricos em estágio terminal de doença renal, a meia-vida do piracetam é aumentada até 59 horas. A remoção fracionada de piracetam foi de 50 – 60% durante uma sessão típica de diálise com duração de quatro horas.

- Insuficiência hepática

A influência da insuficiência hepática na farmacocinética do piracetam não foi avaliada. Uma vez que 80 a 100% da dose administrada são excretados na urina na forma de fármaco inalterado, não se espera que haja efeito significativo na eliminação de piracetam em caso de insuficiência hepática.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados de segurança pré-clínica indicam que o piracetam apresenta um baixo potencial de toxicidade. Estudos com administração de dose única demonstraram ausência de toxicidade irreversível após doses orais de 10 g/kg em camundongos, ratos e cães. Não foi observado órgão-alvo para toxicidade com doses repetidas em estudos de toxicidade crônica em camundongos (até 4,8 g/kg/dia) e em ratos (até 2,4 g/kg/dia). Efeitos gastrintestinais leves (emese, alteração da consistência fecal, aumento do consumo de água) foram observados em cães quando piracetam foi administrado oralmente durante um ano na dose