



BUFEDIL[®]

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.

Comprimidos Revestidos

Cloridrato de buflomedil 150 mg e 300 mg

BUFEDIL[®]

cloridrato de buflomedil

APRESENTAÇÕES

BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil) 150 mg: embalagens com 20 e 40 comprimidos revestidos.

BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil) 300 mg: embalagens com 20 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil) 150 mg contém:

Cloridrato de buflomedil.....150 mg

Excipientes: sacarose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, ácido sórbico e macrogol.

Cada comprimido revestido de BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil) 300 mg contém:

Cloridrato de buflomedil300 mg

Excipientes: lactose, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil) é indicado no tratamento dos distúrbios circulatórios, principalmente da microcirculação, devidos a aterogênese vascular ou a fenômenos vasoespásticos. Esses distúrbios circulatórios incluem úlceras ou distúrbios tróficos da pele por insuficiência arterial crônica, insuficiência vascular periférica acompanhada de claudicação intermitente, insuficiência cerebrovascular, vasculopatias diabéticas, além de patologias como: doença de Raynaud, síndrome de Raynaud e outras doenças relacionadas à vasoespasticidade, como livedo e acrocianose. Embora os sinais de melhora possam aparecer rapidamente, o mais comum é que ocorram de maneira gradual, após semanas de tratamento.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo foi realizado com um total de 2078 pacientes, os quais possuíam mais de 40 anos de idade. Os mesmos receberam buflomedil ou placebo por via oral de 2 a 4 anos. Comparado com o placebo, buflomedil administrado por 3 anos reduziu em 26% a ocorrência de sintomas de eventos cardiovasculares.

Um estudo foi realizado com 10 pacientes com infarto cerebral crônico e com uma deterioração mental de leve a moderada. Foi administrado a estes pacientes buflomedil 150mg, 3 vezes ao dia, por um período de 8 semanas. Foi avaliada nestes pacientes a influência da administração a longo prazo de buflomedil no fluxo sanguíneo regional cerebral. Melhorias nos resultados de função mental no grupo buflomedil tratados foram relatados, e 5 dos 10 pacientes relataram melhora nos sintomas subjetivos.

Um outro estudo foi realizado com 73 pacientes (homens e mulheres) que sofrem de demência vascular leve. Os pacientes foram tratados com buflomedil 300mg ou placebo, administrados duas vezes ao dia por 90 dias. A conclusão do estudo foi que o buflomedil melhorou os sintomas da demência vascular. O melhor resultado foi obtido dos pacientes que receberam o buflomedil por maior período de tempo.

Um estudo foi realizado com 8 homens e 9 mulheres. Neste grupo a idade variou entre 75.7 ± 8.9 anos. Foi administrado buflomedil 150 mg a cada 8 horas. Os resultados do estudo foram satisfatórios para o buflomedil, pois demonstraram que os pacientes que receberam esta medicação obtiveram melhores resultados no raciocínio e na memória remota, assim como melhoria da coordenação viso-motora, a qual foi demonstrada pela análise estatística. Os exames laboratoriais não revelaram quaisquer alterações, exceto no nível de colesterol, o que diminuiu significativamente nos pacientes que tomaram buflomedil.

Em um estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico, realizado com buflomedil, uma substância vasoativa, foi comparada com placebo no tratamento de 93 pacientes com doença arterial obstrutiva crônica. Depois de um período de quatro semanas, os pacientes receberam buflomedil (600 mg por dia) ou placebo durante 12 semanas. A ausência de dor e a distância total da caminhada melhoraram significativamente nos dois grupos. No entanto, as diferenças na melhoria entre os dois grupos foram altamente significativas e em favor de buflomedil nos seguintes aspectos: caminhadas realizadas sem dor com uma distância de $p < 0,001$ para o total de distância de $p < 0,01$. Os resultados indicam que buflomedil tem um efeito benéfico sobre os sintomas e aumenta a distância percorrida em pacientes com doença arterial oclusiva.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- I. E. Rey, et al., Buflomedil Kinetics in patients with liver disease, International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology, Vol. 24 N° 8-1986 (pp. 408-414);

- II. E. Rey, et al., Pharmacokinetics of buflomedil after intravenous administration in patients with chronic renal failure, International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology, Vol. 22 Nº 12 – 1984 (pp. 648-652);
- III. Elisabeth Rey, et al., Dialysis Clearance of Buflomedil in Hemodialysed Patients, Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 46 (I), Nr. 5 (1996);
- IV. LIMB Study group, Oral Buflomedil in the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Arterial Obstructive Disease;
- V. Shotai Kobayashi, et al., Effect of Long-Term Administration of Buflomedil on Regional Cerebral Blood Flow in Chronic Cerebral Infarction, From the third division of Internal Medicine, Shimane Medical University, Shimane, Japan.
- VI. Pacheco e Silva, Double Blind Comparative Study of Cinnarizine and Buflomedil in Patients Suffering from Cerebrovascular Insufficiency;
- VII. D Cucinotta, et al., Multicentre Clinical Placebo-controlled Study with Buflomedil in the Treatment of Mild Dementia of Vascular Origin, The Journal of International Medical Research 1992; 20; 136-149;
- VIII. G. Trubestein, et al., Buflomedil in Arterial Occlusive Disease: Results of a Controlled Multicenter Study.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil) é um agente vasoativo que aumenta o fluxo sanguíneo periférico e cerebral em leitos vasculares prejudicados, particularmente no âmbito de microcirculação.

Após a administração oral do medicamento, uma melhora significativa dos sintomas é alcançada após 4 semanas de tratamento.

Propriedades farmacodinâmicas

Buflomedil é uma substância vasoativa com ação na microcirculação cerebral e periférica, com mínimos efeitos na hemodinâmica central quando administrado nas doses recomendadas. Buflomedil apresenta um efeito inibitório na agregação plaquetária e melhora a deformabilidade dos eritrócitos com fluibilidade anormal. A atividade vascular do BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil) é mediada através de efeitos α_1 e α_2 adrenérgicos, ação direta nas estruturas da microcirculação miocítica e ação microcirculatória específica, relacionadas com o fluxo de cálcio a nível dos miócitos perivasculares.

Propriedades farmacocinéticas

O cloridrato de buflomedil é absorvido rapidamente no trato gastrointestinal com uma biodisponibilidade entre 55 e 80%. O pico de concentração plasmática é alcançado em 1,5 a 3 horas após a administração oral. O buflomedil é amplamente distribuído pelos fluidos corporais e/ou tecidos, com um volume de distribuição aparente de 80 a 100 litros. É extensamente

metabolizado (baixa porcentagem - 12 a 28% - de excreção urinária da droga intacta em 48 horas). A excreção urinária começa 70 minutos depois da administração por via oral, alcançando concentração máxima entre a segunda e a quarta hora para então diminuir paulatinamente. Estudos *in vitro* de ligação do buflomedil a proteínas de plasma humano mostraram que a 0,5 mcg/mL a ligação é de 81%, a 5 mcg/mL é de 61% e a 50 mcg/mL é de 25%. Isto mostra que, para as concentrações obtidas clinicamente, o potencial de interação do buflomedil, devido ao deslocamento de fármacos altamente ligados, parece ser baixo. A meia vida de eliminação é relativamente curta, ocorrendo entre 1,91 a 3,65 horas. A eliminação pode ser prejudicada em pacientes com disfunção renal. O cloridrato de buflomedil não afeta o metabolismo de lipídeos e proteínas. A farmacocinética do buflomedil foi linear dentro da faixa de doses estudadas (150, 300 e 450 mg oral). Quando administrada por via oral, sua farmacocinética não foi afetada pela ingestão de alimentos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil) é contraindicado no pós-parto ou em presença de sangramento arterial grave. Está também contraindicado para pacientes que tenham demonstrado previamente hipersensibilidade aos componentes da fórmula. BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil) não deve ser prescrito a pacientes com debilidade renal grave (definidos por clearance de creatinina menor do que 30 ml/min).

Este medicamento não deve ser tomado por mulheres grávidas, a não ser que o médico o indique. Se a paciente engravidar ou desejar engravidar durante o tratamento, deve informar isso imediatamente a seu médico.

Buflomedil é contraindicado para pacientes com insuficiência severa, no pós-parto e na ocorrência de hemorragia arterial.

O BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil) é contraindicado à pacientes epiléticos ou com históricos de reações convulsivas.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência renal severa (definida pelo clearance de creatinina < 30 ml/min).

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. BUFEDIL[®] está enquadrado na categoria de risco C na gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de prescrever BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil), o médico deve excluir a possibilidade dos sinais e sintomas do paciente serem devidos a uma condição potencialmente reversível, para qual é necessária uma terapia específica.

Recomenda-se atenção especial para exclusão de quadros de delírio e quadros dementiformes secundários a doenças sistêmicas, doença primária neurológica ou distúrbio primário de humor. A dose diária recomendada em pacientes com função renal normal não deve exceder 600mg. Em pacientes com insuficiência renal leve a moderada e com insuficiência hepática a dose deve ser ajustada e não deve exceder 300 mg/dia. Ajustes adicionais e descontinuação da terapia devem ocorrer se sinais e sintomas associados com superdosagem ocorrerem. As funções renais e ou hepáticas devem ser monitoradas.

A função renal deve ser determinada antes do início do tratamento e em intervalos regulares durante o tratamento, pelo menos uma vez por ano em pacientes com função renal normal e duas vezes por ano em pacientes com insuficiência renal, pacientes acima de 65 anos, e os pacientes com peso inferior a 50 kg.

Pacientes com insuficiência renal devem ser submetidos a ajuste de dose, caso contrário o risco de overdose é maior e pode se manifestar como sérios efeitos neurológicos e cardiovasculares, que podem ser fatais.

Os pacientes podem estar em risco de alterações na função renal quando desidratados ou fazendo uso de medicamentos como diuréticos ou estatinas.

Uso durante a gravidez: a segurança do uso do Bufedil® (cloridrato de buflomedil) durante a gravidez e lactação não foi estabelecida. Não é recomendada sua administração durante a gestação, especialmente no primeiro trimestre, ou durante a lactação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. BUFEDIL® está enquadrado na categoria de risco C na gravidez.

Uso em pediatria: como não existem experiências clínicas em pacientes abaixo de 18 anos, não se recomenda a utilização de buflomedil nesta faixa etária.

Considerando a estreita faixa terapêutica do Bufedil® (cloridrato de buflomedil), a dose máxima recomendada não deve ser excedida. Excedendo a dose máxima ou a não correção da dose em pacientes com disfunções hepáticas e renais, pode ocorrer overdose, a qual pode se manifestar como sérios efeitos neurológicos e cardiovasculares.

BUFEDIL® (cloridrato de buflomedil) deve ser usado com atenção em pacientes com:

- Infarto agudo do miocárdio;
- Hipotensão severa (pressão sistólica < 90mmHg);
- Disfunções hepáticas e renais;
- Hipotonia severa;
- Distúrbios das condições cardíacas;
- Convulsões.

Onde existir distúrbios circulatórios dos membros inferiores, o tratamento com BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil) deve ser acompanhado por exercícios físicos, suspensão do fumo, dieta (redução da quantidade de gordura e colesterol), tratamento das doenças concomitantes e cuidado com os pés.

Atenção diabéticos: contém açúcar (Somente para apresentação de 150mg comprimido).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Interação medicamento-medicamento

Existe um maior risco de efeitos neuronais indesejáveis, como convulsão, quando o BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil) é administrado concomitantemente com inibidores da CYP2D6 (ex: fluoxetina, paroxetina, quinidina) e pacientes com comprometimento renal e hepático.

Pode existir também a possibilidade de aumento da probabilidade das reações do tipo convulsivas quando o BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil) é combinado com outras drogas anticonvulsivantes.

BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil) pode potencializar o efeito hipotensor dos vasodilatadores, antagonista de cálcio (ex: amlodipina, diltiazem e verapamil), agentes anti-hipertensivos e álcool.

Em um estudo, níveis de decréscimo de glicose no sangue foram observados em pacientes diabéticos, tratados simultaneamente com drogas antidiabéticas orais. Entretanto, estudo duplo cego com buflomedil e glibenclamida não apoia esta informação.

Interação medicamento-álcool

BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil) pode potencializar o efeito hipotensor do álcool.

Interação medicamento-tabaco

Não existem na literatura estudos que apontem possíveis interações deste produto com o tabaco.

Interação medicamento-exame laboratorial e não laboratorial

Não existem na literatura estudos que apontem possíveis interações deste produto com exames laboratoriais e não laboratoriais.

Interação medicamento-alimento

Quando administrado por via oral, a biodisponibilidade do buflomedil não é afetada pela ingestão de alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil) deve ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C) e protegido da luz e umidade.

Este medicamento é válido 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.

Características organolépticas

Os comprimidos de BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil) são brancos e na forma de disco biconvexo (para as concentrações de 150mg e 300mg).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil) comprimidos revestidos deve ser ingerido inteiro, por via oral, com um pouco de líquido.

Não há estudos de BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil) administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Posologia

A dose oral recomendada é de 150 mg (1 comprimido revestido de 150 mg), três a quatro vezes ao dia, ou 300 mg (1 comprimido revestido de 300 mg) duas vezes ao dia. Não se deve esperar um efeito terapêutico adicional com o aumento da dosagem.

A dose diária recomendada em pacientes com função renal normal não deve exceder 600 mg.

Experiência clínica não tem mostrado qualquer diferença em relação à resposta entre pacientes idosos ou jovens. Em geral, a dose para pacientes idosos deve ser escolhida com cautela, iniciando com doses baixas e não excedendo a 600 mg/dia.

Pode ser necessário reduzir a dose, em caso de insuficiência renal e hepática.

Recomenda-se reduzir a dose pela metade quando o índice de protrombina é de cerca de 50% associado a uma baixa concentração de albumina. As funções renais e hepáticas devem ser monitoradas.

Em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (definida pelo clearance de creatinina entre 30 e 80 ml/min) e com insuficiência hepática, a dose deve ser ajustada e não deve exceder 300 mg/dia. .

Ajustes adicionais e descontinuação da terapia devem ocorrer se sinais e sintomas associados com superdosagem ocorrerem.

Excedendo a dose máxima diária ou a não correção da dose em pacientes com comprometimento renal ou hepático pode resultar em overdose, a qual pode se manifestar efeitos neurológicos e cardiovasculares graves.

Um estudo demonstrou que a diálise parece incapaz de modificar significativamente a concentração sanguínea de buflomedil.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil) apresenta baixo índice de reações adversas.

As reações adversas mais comumente relatadas entre os pacientes tratados com cloridrato de buflomedil são mostrados abaixo:

Reação comum (> 1% e ≤ 10%): vertigem, cefaleia, distúrbios gastrointestinais, náuseas, vasodilatação e tonturas.

Reações adversas observadas durante a experiência de pós-comercialização:

Distúrbios em tecidos cutâneos e subcutâneos: rash, psoríase.

Distúrbios do sistema imune: reações alérgicas (ex: rash, taquicardia, hipotensão/choque).

Distúrbios cardíacos: fibrilação atrial, taquicardia.

Distúrbios urinário e renal: poliúria.

Distúrbios vasculares: hipotensão e rubor.

Distúrbios do sistema nervoso: sonolência, reações do tipo mioclonia e convulsões.

Distúrbios respiratório, torácico e mediastino: epistaxis.

Distúrbios mamários e do sistema reprodutivo: menorragia.

Distúrbios nos tecidos conjuntivos e músculo-esquelético: aumento de creatina.

Pacientes com complicações renais podem ser mais suscetíveis a reações adversas mais sérias tal como mioclonia, convulsões e taquicardia. Por isto é importante fazer, quando necessário o ajuste de doses nesses pacientes.

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

Em caso de superdosagem acidental ou voluntária, sintomas neurológicos (convulsões, estado epiléptico) podem ocorrer rapidamente (15 a 90 minutos) e podem ser acompanhados de sinais cardiovasculares (taquicardia sinusal, hipotensão, arritmia ventricular grave, distúrbios de condução, especialmente distúrbios de condução intraventricular). O paciente pode rapidamente desenvolver coma e/ou parada cardiorrespiratória. A descrição clínica é muito semelhante ao que

ocorre em casos de superdosagem com antidepressivos imipramínicos. Ingestão de doses excessivas de BUFEDIL[®] (cloridrato de buflomedil) pode ser fatal. O paciente deve ser levado imediatamente a um hospital (deve ser utilizado um transporte de emergência) e internado em unidade especializada, para que sejam iniciadas monitorações neurológicas e eletrocardiográfica contínua e para que seja iniciada, sem demora, assistência respiratória, bem como o tratamento da superdosagem.

Estudos feitos em Intensive Care Méd. De Maio de 1995, 21(5): 463-4, descreve a utilização de Diazepam intravenoso para tratamento de superdose.

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

DIZERES LEGAIS:

MS 1.5626.0022

Farmacêutico Responsável:

Juliana Couto Carvalho de Oliveira – CRF RJ nº 19835

Registrado e Importado por:

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.

Rua Cônego Felipe, nº 365, Rio de Janeiro / RJ

CNPJ nº 04.748.181/0001-90

Indústria Brasileira.

Fabricado por: Abbott Laboratories Argentina S.A.

Partido de Florencio Varela – Provincia de Buenos Aires - Argentina

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (dia/mês/ano).



Anexo B
Histórico de Alteração 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
		10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS Dizeres Legais	VPS	150 mg comprimidos revestidos 300 mg comprimidos revestidos