

mesilato de codergocrin

Biosintética Farmacêutica Ltda.
Solução oral
1 mg/mL

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

mesilato de codergocrin
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Solução oral 1mg/mL: Embalagem com 1 frasco de 30 mL.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (30 gotas) de solução oral de mesilato de codergocrin contém:
mesilato de codergocrin..... 1 mg
Excipientes: água purificada, glicerol, propilenoglicol e álcool etílico.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Sinais e sintomas de deterioração mental, especialmente aqueles relacionados ao envelhecimento: tontura, cefaleia, pouca concentração, desorientação, comprometimento da memória, falta de iniciativa, depressão do humor, insociabilidade, dificuldades com as atividades diárias e cuidados pessoais.
- Doença vascular cerebral aguda.
- Distúrbios vasculares periféricos.
- Sintomas subjetivos associados a hipertensão arterial.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ensaios clínicos controlados mostraram que mesilato de codergocrin é eficaz na melhora de muitos dos sintomas de deterioração mental, especialmente sintomas relacionados à idade, nas áreas de cuidado pessoal, comportamento social, estado emocional e desempenho mental.

Mesilato de codergocrin também tem um efeito estabilizador sobre o tom dos vasos cranianos, que explica o seu efeito profilático na enxaqueca.

Considera-se que seu efeito benéfico em distúrbios vasculares periféricos e em sintomas subjetivos associados a hipertensão arterial seja devido a seu efeito dilatador sobre os esfíncteres pré-capilares e sua atividade alfa-bloqueadora.

Weil, C. Hydergine® - Pharmacologic and clinical facts. Editor: Springer-Verlag, 1988.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: vasodilatador periférico, código ATC: C04A E01.

Os estudos em animais demonstraram que mesilato de codergocrin modifica a neurotransmissão cerebral, e há evidências de um efeito estimulante sobre os receptores de dopamina e serotonina e de um efeito bloqueador ao nível dos alfa-adrenoceptores. Mesilato de codergocrin melhora a função metabólica cerebral comprometida, um efeito que se reflete em alterações na atividade elétrica do cérebro, especialmente no padrão de potenciais do eletroencefalograma. Este efeito benéfico sobre a função cerebral foi confirmado em estudos experimentais no homem. Também foi observado que mesilato de codergocrin encurta o tempo de circulação cerebral.

Farmacocinética

Absorção

A absorção de mesilato de codergocrinina após administração oral é de 25%. Concentrações plasmáticas máximas são obtidas após 0,5 a 1,5 horas. Devido ao efeito de primeira passagem, a biodisponibilidade oscila entre 5 e 12%.

Distribuição

O volume de distribuição é de 1.100 litros (16 L/kg aproximadamente) e a fixação às proteínas plasmáticas é de 81%.

Biotransformação

Experimentos *in vitro* sugerem que a CYP3A4 é a principal isoenzima do citocromo P450 responsável pelo metabolismo dos componentes ergocriptídicos do mesilato de codergocrinina.

Eliminação

A eliminação é bifásica, com meia-vida curta de 1,5 a 2,5 horas (fase alfa) e outra mais longa, de 13 a 15 horas (fase beta).

Mesilato de codergocrinina é excretado principalmente com a bile nas fezes. A eliminação com a urina chega a 2% para o fármaco inalterado e seus metabólitos e a menos de 1% para a substância inalterada. A depuração total é de cerca de 1.800 mL/min.

Características em pacientes

As concentrações plasmáticas são um pouco mais elevadas nos pacientes idosos do que nos mais jovens (em idosos saudáveis a depuração plasmática é reduzida em aproximadamente 30% comparada a adultos jovens e há um aumento de 2,5 vezes na biodisponibilidade, possivelmente como resultado da velocidade reduzida de depuração). Em pacientes portadores de insuficiência renal, redução da dose raramente é necessária, pois somente uma quantidade mínima do fármaco e de seus metabólitos é eliminada pelos rins.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados de segurança pré-clínicos para mesilato de codergocrinina não revelam riscos especiais para humanos baseando-se em estudos de segurança farmacológica convencionais, de toxicidade de dose única e repetida, genotoxicidade, mutagenicidade, potencial carcinogênico, toxicidade na reprodução ou tolerância local.

Efeitos nos estudos pré-clínicos foram observados somente em exposições consideradas suficientemente excedentes à exposição humana máxima, indicando pequena relevância para uso clínico.

Reações adversas foram observadas em estudos pré-clínicos somente sob altas dosagens. Elas foram atribuídas à atividade farmacodinâmica de mesilato de codergocrinina ou à sensibilidade espécie-específica dos animais de teste.

Toxicidade aguda

Valores de DL_{50} após injeção intravenosa única de mesilato de codergocrinina foram 180 mg/kg em camundongos; 86 mg/kg em ratos e 18,5 mg/kg em coelhos.

Toxicidade subcrônica e crônica

Mesilato de codergocrinina é desprovido de toxicidade aguda ou toxicidade crônica potencial após administração oral ou parenteral.

Não há toxicidade a um órgão específico. Efeitos adversos, ocorridos com altas doses, foram atribuídos à atividade farmacodinâmica de mesilato de codergocrinina ou sensibilidade espécie-específica dos animais de teste. Em geral, derivados do ergot 9-10 di-hidrogenados são menos tóxicos que alcaloides naturais e apresentam potencial reduzido de vasoconstrição e embriotoxicidade.

Margens de segurança suficientes existem entre os níveis de efeito não tóxico em experimentos animais e doses humanas terapêuticas (aproximadamente 0,1mg/Kg/dia por via oral ou 0,02 mg/kg/dia por via intravenosa).

Mutagenicidade e potencial carcinogênico

Não há evidências de que mesilato de codergocrinina tenha potencial mutagênico ou carcinogênico.

Toxicidade na reprodução

Não há evidências de que mesilato de codergocrinina tenha potencial teratogênico em ratos e coelhos. Foram observados efeitos limítrofes em ratos tratados com 10 mg/kg/dia (cerca de 100 vezes a dose terapêutica oral humana pretendida).

Toxicidade materna e efeitos fetotóxicos como ganho de peso reduzido em progenitoras, fetos com peso reduzido e aumento do número de fetos com ossificação tardia foram observados em 30 e 100 mg/kg/dia.

O mesilato de codergocrinina e os alcaloides do *ergot* 9-10 di-hidrogenados demonstraram possuir um pequeno potencial de interferência no desenvolvimento embriogênico e fetal, o qual está correlacionado com seu baixo potencial de vasoconstricção em comparação com os alcaloides do *ergot* insaturados.

Tolerância local

Um estudo de tolerância local foi conduzido em coelhos. Os locais de injeção foram examinados macro e microscópicamente 24 e 48 horas após as injeções. Mesilato de codergocrinina solução injetável foi bem tolerado por via intramuscular. A leve irritação inicial de mesilato de codergocrinina solução injetável, foi concentração dependente e reduziu consideravelmente após 24 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida ao mesilato de codergocrinina ou a qualquer outro excipiente da formulação.
Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade a um ou mais componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

É necessário cautela em pacientes com bradicardia grave.

Pacientes com insuficiência hepática moderada a grave devem ser adequadamente monitorados. Uma dose inicial mais baixa pode ser considerada e uma dose de manutenção mais baixa pode ser requerida.

A pressão arterial pode cair e deve, portanto, ser verificada após a administração parenteral.

É preciso cautela quando mesilato de codergocrinina é administrado a pacientes que apresentam patologias do sistema nervoso central, relacionadas ao sistema dopaminérgico e serotoninérgico.

Gravidez

Em animais, foi demonstrado que o mesilato de codergocrinina e os alcaloides do *ergot* 9-10 di-hidrogenados possuem pouca influência no desenvolvimento embrionário ou fetal e isso está correlacionado aos seus potenciais reduzidos de vasoconstricção em comparação com os alcaloides do *ergot* insaturados.

Os dados sobre o uso de mesilato de codergocrinina em mulheres grávidas são muito limitados. Casos isolados de malformações fetais têm, contudo, sido relatados e mesilato de codergocrinina não deve ser utilizado durante a gravidez.

Categoria de risco na gravidez: D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Não se sabe se mesilato de codergocrinina passa para o leite materno, mas é provável que sim porque outros alcaloides passam para o leite materno. O mesilato de codergocrinina tem propriedades de agonista dopaminérgico e a di-hidroergocriptina (um dos seus constituintes) demonstrou inibir a lactação. Mesilato de codergocrinina não deve, portanto, ser administrado a mulheres que estejam amamentando.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Mesilato de codergocrinina pode causar vertigens, portanto deve-se ter cautela ao dirigir ou operar máquinas. Pacientes que apresentarem vertigens não devem dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Componentes do mesilato de codergocrinina tem demonstrado ser tanto substratos quanto inibidores do CYP3A4 (vide “Farmacocinética”).

Precaução é, portanto, requerida quando mesilato de codergocrinina é utilizado concomitantemente com inibidores potentes da CYP3A4 – como antibióticos macrolídeos (por ex.: troleandomicina, eritromicina, claritromicina), inibidores de HIV protease ou de transcriptase reversa (por ex.: ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdina), ou antifúngicos azólicos (por ex.: cetoconazol, itraconazol, voriconazol) – pois a exposição à codergocrinina pode aumentar e efeitos predominantemente dopaminérgicos exacerbados podem ser induzidos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mesilato de codergocrinina é uma solução incolor (sem cor) a levemente amarelada, isenta de partículas. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

3 a 6 mL da solução oral de 1 mg/mL, divididas em 3 doses diárias, preferencialmente antes das refeições, ou em dose única diária.

Nos pacientes com deterioração mental, o alívio dos sintomas é normalmente gradual, manifestando-se após 3 a 4 semanas. Nestes casos, recomenda-se uma terapia prolongada (3 meses ou mais) e o tratamento pode ser repetido conforme for necessário.

Pacientes com insuficiência hepática moderada a grave devem ser adequadamente monitorados. Uma dose inicial mais baixa pode ser considerada e uma dose de manutenção mais baixa pode ser requerida.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão apresentadas na Tabela 1 e dispostas de acordo com a frequência, sendo as mais frequentes listadas primeiro, utilizando-se a seguinte convenção: muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$), incluindo casos isolados.

Tabela 1:

Distúrbios do sistema nervoso	
Raras	Vertigens, cefaleia
Distúrbios cardíacos	
Rara	Bradicardia
Distúrbios vasculares	
Rara	Hipotensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Rara	Congestão nasal
Distúrbios gastrintestinais	
Raras	Náuseas, desconforto estomacal, vômito e diarreia
Muito rara	Fibrose retroperitoneal
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	
Rara	Rash (erupção cutânea)

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

Há um número pequeno de relatos de superdose com mesilato de codergocrinina. A maioria dos casos foram assintomáticos ou envolviam sintomas inespecíficos e não graves. Há relatos isolados de alucinações.

No caso de superdose, é recomendada a administração de carvão ativado. O tratamento deve ser sintomático.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213.0407

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP n° 12.449

Fabricado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Guarulhos - SP

Registrado por:

Biosintética Farmacêutica Ltda.
Av. das Nações Unidas, 22.428
São Paulo - SP
CNPJ 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

