

mesilato de codergocrina

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 codergocrina**

**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 codergocrina contém:

mesilato de codergocrina..... 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**

Ensaio clínico controlado mostraram que mesilato de codergocrina 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 codergocrina 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 codergocrina 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 codergocrina 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 codergocrina encurta o tempo de circulação cerebral.

## **Farmacocinética**

### **Absorção**

A absorção de mesilato de codergocrina 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 codergocrina.

### **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 codergocrina 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 codergocrina 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 codergocrina ou à sensibilidade espécie-específica dos animais de teste.

### **Toxicidade aguda**

Valores de DL<sub>50</sub> após injeção intravenosa única de mesilato de codergocrina foram 180 mg/kg em camundongos; 86 mg/kg em ratos e 18,5 mg/kg em coelhos.

### **Toxicidade subcrônica e crônica**

Mesilato de codergocrina 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 codergocrina 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 codergocrina tenha potencial mutagênico ou carcinogênico.

### **Toxicidade na reprodução**

Não há evidências de que mesilato de codergocrina 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 codergocrina 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 vasoconstrição 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 microscopicamente 24 e 48 horas após as injeções. Mesilato de codergocrina solução injetável foi bem tolerado por via intramuscular. A leve irritação inicial de mesilato de codergocrina solução injetável, foi concentração dependente e reduziu consideravelmente após 24 horas.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade conhecida ao mesilato de codergocrina 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 codergocrina 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 codergocrina 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 vasoconstrição em comparação com os alcaloides do *ergot* insaturados.

Os dados sobre o uso de mesilato de codergocrina em mulheres grávidas são muito limitados. Casos isolados de malformações fetais têm, contudo, sido relatados e mesilato de codergocrina 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 codergocrina passa para o leite materno, mas é provável que sim porque outros alcaloides passam para o leite materno. O mesilato de codergocrina tem propriedades de agonista dopaminérgico e a di-hidroergocriptina (um dos seus constituintes) demonstrou inibir a lactação. Mesilato de codergocrina não deve, portanto, ser administrado a mulheres que estejam amamentando.

#### **Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas**

Mesilato de codergocrina 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 codergocrina tem demonstrado ser tanto substratos quanto inibidores do CYP3A4 (vide “Farmacocinética”).

Precaução é, portanto, requerida quando mesilato de codergocrina 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 codergocrina pode aumentar e efeitos predominantemente dopaminérgicos exacerbados podem ser induzidos.

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Mesilato de codergocrina 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:**

<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Raras	Vertigens, cefaleia
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Rara	Bradicardia
<b>Distúrbios vasculares</b>	
Rara	Hipotensão
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>	
Rara	Congestão nasal
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
Raras	Náuseas, desconforto estomacal, vômito e diarreia
Muito rara	Fibrose retroperitoneal
<b>Distúrbios de pele e tecido subcutâneo</b>	
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](http://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 codergocrina. 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 nº 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**

