



**HEMOGENIN®
(oximetolona)**

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
comprimidos
50 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

HEMOGENIN®
oximetolona

APRESENTAÇÃO

Comprimidos 50 mg: embalagem com 10.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 50 mg de oximetolona.

Excipientes: amido de milho, estearato de magnésio, lactose monoidratada e povidona K30.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento está indicado no tratamento de anemias causadas pela produção deficiente de eritrócitos. A anemia aplástica congênita, anemia aplástica adquirida, a mielofibrose e as anemias hipoplásticas devidas à administração de substâncias mielotóxicas, muitas vezes respondem ao tratamento. A administração de oximetolona não deve excluir outras medidas de suporte, tais como: transfusões de sangue, correção do ferro, do ácido fólico, da vitamina B12 e da piridoxina, terapia antibacteriana e o uso apropriado de corticosteróides.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Oximetolona foi estudada mais profundamente no tratamento da anemia aplástica. Remissão da anemia, indicado pelo aumento dos valores de hemoglobina acima de 12 g/dL, aumento na contagem de reticulócitos e aumento do número de neutrófilos e plaquetas, foram demonstrados após o tratamento com oximetolona. Aumento na celularidade da medula óssea durante a remissão também foi observado. Remissões permanentes, bem como remissões com duração acima de 5 anos após término da terapia, também foram documentadas.

A resposta à oximetolona administrada por mais de 3 meses foi estudada em 45 pacientes com anemia hipoproliferativa ou arregenerativa.

Pacientes com medula hipocelular obtiveram as melhores respostas, com 13 casos de remissões parciais ou totais em 18 casos. Uma remissão completa foi notada somente em pacientes que não apresentaram pancitopenia. De 7 pacientes com mielofibrose, 4 apresentavam trombocitopenia. Melhora após o tratamento com oximetolona ocorreu em todos os 4 pacientes.

O benefício da terapia androgênica foi observado em 3 pacientes com anemia aplástica adquirida, em que foi observada uma relação direta entre a dose de oximetolona e a contagem de células sanguíneas. O número de eritrócitos, neutrófilos, e plaquetas variaram com a dosagem de oximetolona, com exceção da contagem plaquetária de 1 paciente.

O uso de oximetolona foi descrito em 5 crianças com anemia aplástica num outro estudo de relato de casos. Todos os 5 pacientes, incluindo 2 refratários ao tratamento com testosterona, tiveram uma resposta medular e clínica satisfatória. Oximetolona parece ter maior efeito estimulador eritropoietico que a testosterona, observação esta que concorda com dados prévios. (Pavlatos et al., 2001).

Sanchez-Medal et al, descrevem uma série de casos que inclui 14 crianças e 55 adultos com anemia aplástica adquirida tratados com diferentes compostos androgênicos anabólicos. A remissão, definida como uma elevação permanente nos valores de hemoglobina acima de 12 Gm em pacientes do sexo feminino e 13 Gm no sexo masculino, ocorreu em 33 casos (47,9%). Entretanto, se os casos que foram à óbito nos primeiros 2 meses forem excluídos da amostra (presumivelmente não receberam terapia suficiente), as taxas de remissão sobem para 70% (33 de 47 casos). As remissões foram constatadas com a subida da contagem de reticulócitos e a estabilização da concentração de hemoglobina num nível em que as transfusões sanguíneas não eram necessárias. (Sanchez-Medal et al, 1969)

Outro estudo, consistiu na análise de 19 pacientes com anemia adquirida refratária tratados, 10 mulheres e 9 homens, com idade variando entre 6 e 78 anos de idade. A condição sanguínea melhorou em 10 casos de 14 pacientes que puderam ser analisados, durante o tratamento com oximetolona. Os primeiros sinais de melhora, que ficou aparente do término do segundo mês ao quarto mês de tratamento, foram reticulocitose moderada e estabilização da hemoglobina de 8 a 10 gm/100mL. Após um breve período de estabilização, a hemoglobina subiu a valores normais ou próximos dos valores normais. As manifestações de sangramento que se

apresentavam em 9 de 10 pacientes cessaram em 2 meses em 4 casos, e em 3 a 5 meses nos outros. Em relação à virilização, este estudo demonstra que os efeitos eritropoietícios e virilizantes da oximetolona não estão relacionados, diferentemente da testosterona. Oximetolona, utilizada em doses equivalentes às de testosterona induzem remissões similares na anemia refratária, apesar de apresentar um sétimo do efeito virilizante da testosterona em ensaios animais e confirmados neste estudo. (Sanchez-Medal et al., 1964.)

Em outro estudo, 134 pacientes com anemia aplástica adquirida foram randomizadas para receber globulina anti-linfocitária e metilprednisolona com ou sem oximetolona. A taxa de resposta em 4 meses foi significativamente superior nos pacientes recebendo oximetolona (57% [39/69] vs 40% [26/6]; $p < 0,040$). O aumento da taxa de resposta foi mais pronunciado em mulheres com baixa contagem de neutrófilos se comparadas aos homens (78% vs 27%; $p < 0,03$). (Pavlatos et al., 2001)

Onze pacientes com mielofibrose avançada foram estudados num estudo prospectivo multicêntrico. Normalização do sangue periférico ou melhora substancial ($>3\text{g hemoglobina/dL}$) foi observada aos 9 de 15 cursos de oximetolona. A necessidade de transfusão sanguínea cessou completamente em todos os 5 pacientes que requereram tal tratamento antes do estudo clínico. Quando o tratamento com oximetolona foi interrompido ou reduzido, 4 pacientes recaíram, apesar de 2 deles responderem à um novo curso de oximetolona. (Pavlatos et al., 2001)

124 pacientes adultos com anemia aplástica adquirida (AA) foram estudados. Cinquenta e quatro apresentou-se como A.A. grave (sobrevida média do grupo todo, 2,7 meses e aqueles que morreram, 2,5 meses, mortalidade de 88,8%), enquanto 70 foram leves (sobrevida média de todo o grupo, 27,2 meses e aqueles que morreram, 22,7 meses e mortalidade de 28,5%). Sessenta e quatro não viveram tempo suficiente para dispor de ensaios terapêuticos ou desenvolveram insuficiência hepática grave que tornou impossível a continuação do tratamento. A eficácia terapêutica de 78 períodos de tratamento nos 60 casos avaliados foram analisados quanto à etiologia e severidade. A resposta foi obtida em 31 (40%), dos quais 24 trataram com Oximetolona, 17 apresentaram melhora após 6 meses de tratamento. Oximetolona foi utilizado em 23 dos 41 (56%). A etiologia, sexo e idade não pareceram ter influência sobre a resposta dos 60 pacientes analisados. O único fator que parece útil para o prognóstico quanto à eficácia do tratamento é a gravidade do caso. (Pizzuto J et al. 1980)

Foi realizado um estudo prospectivo de 352 pacientes com anemia aplástica em tratamento com andrógeno, entre eles a oximetolona. As seguintes observações principais foram obtidos: a taxa de mortalidade atuarial em 20 meses é de 52%, a metade dos óbitos sendo observado durante os primeiros 3 meses, estes valores são semelhantes aos anteriormente publicados, a partir de pequenas séries de pacientes tratados com andrógenos, e inferiores aos dos casos não tratados com andrógenos. As diferenças na sobrevida e de melhoria foram observadas entre os grupos de pacientes tratados por mais de 3 meses, com drogas alquilados ou não alquilados. Os sinais de danos no fígado foram observadas, não importa qual foi a droga usada. A melhoria contínua pode ser observada até mesmo no 2º ano de tratamento, indicando que a dose total de terapia hormonal deveria ser continuada até 20 meses em pacientes não totalmente melhorada. O grau de atividade inicial da doença é um parâmetro claro prognósticos para a mortalidade no primeiro trimestre do curso. Em caso de sobrevida de casos graves, a melhora pode ser obtido na medida mesma em casos mais leves. Estes achados enfatizam a necessidade de terapia de manutenção adequada em todos os tipos de pacientes. A adição de glicocorticoides prejudica o prognóstico, principalmente na maioria dos pacientes granulocitopênicos. Os glicocorticoides não apresentam nenhum efeito sobre o dano hepático induzido por andrógenos. (Scand J Haematol 1979).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A oximetolona acentua a produção e excreção urinária de eritropoetina em pacientes com anemia devido à deficiência da medula óssea e, muitas vezes, a oximetolona estimula a eritropoiese em anemia devido à deficiente produção de eritrócitos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Antes da instituição da terapia, deve-se pesar os riscos envolvidos frente às necessidades do paciente, uma vez que os agentes anabolizantes são geralmente contraindicados nas seguintes situações:

- Pacientes do sexo masculino com carcinoma da próstata ou da mama.
- Pacientes do sexo feminino com carcinoma da mama com hipercalcemia; os esteróides anabólicos androgênicos podem estimular reabsorção osteolítica dos ossos.
- Gravidez: a oximetolona pode ser nociva ao feto, quando administrada a mulheres grávidas. Por isso, está contraindicado em mulheres grávidas ou que venham a engravidar. Se a paciente engravidar durante a administração da droga, ela deve ser informada do perigo potencial ao feto.

- Pacientes com nefrose ou fase nefrótica da nefrite.
- _ Pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
- Pacientes com insuficiência hepática severa.
- Para aumento de massa muscular (fisiculturismo) devido às graves reações adversas (vide Reações Adversas).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes do sexo masculino com carcinoma da próstata ou da mama, pacientes do sexo feminino com carcinoma da mama, pacientes com nefrose ou fase nefrótica da nefrite e pacientes com insuficiência hepática severa.

Categoria de risco na gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Devido aos seus graves efeitos colaterais, os esteróides anabolizantes não devem ser usados para estimular as condições atléticas. O uso na indicação correta evita reações androgênicas não desejadas.

Em pacientes com câncer de mama, a terapia androgênica pode causar hipercalcemia por estimulação da osteólise. Neste caso a droga deve ser descontinuada.

Precauções

Hepatotoxicidade

Os efeitos hepatotóxicos, incluindo icterícia, são comuns nas dosagens prescritas.

A icterícia clínica pode ser indolor, com ou sem prurido. Ela pode também ser associada com aumento hepático agudo e dor no quadrante superior direito, o que pode levar à suposição enganosa de obstrução aguda (requerendo cirurgia) do ducto biliar.

A icterícia induzida por droga é usualmente reversível quando a medicação é descontinuada. A terapia continuada tem sido associada à coma hepático e morte. Devido à hepatotoxicidade associada à administração de oximetolona, são recomendados testes periódicos da função hepática.

Carcinoma hepatocelular e “peliosis hepatis” têm sido observados em pacientes com anemia aplástica congênita e adquirida, tratados com oximetolona e outros andrógenos por períodos prolongados. Em alguns casos, a retirada do medicamento tem sido associado à regressão das lesões hepáticas.

Virilização

Pode ocorrer virilização na mulher. A amenorreia usualmente aparece na mulher adulta, mesmo na presença de trombocitopenia. Não é recomendada a administração concomitante de grandes doses de agentes progestacionais para controle da menorragia.

Deficiência de ferro

O desenvolvimento da anemia ferropriva, manifestada por baixo teor de ferro sérico, e o percentual diminuído de saturação da transferrina têm sido observados em pacientes tratados com oximetolona.

É recomendável a periódica determinação do ferro sérico e da capacidade de conjugação férrica. Se for constatada deficiência de ferro, a mesma deve ser tratada adequadamente com ferro suplementar.

Tem sido observada leucemia em pacientes com anemia aplástica tratados com oximetolona. No entanto, a responsabilidade da oximetolona, se houver, não está clara, pois a transformação maligna tem sido observada em discrasias sanguíneas enquanto que leucemias têm sido relatadas em pacientes com anemia aplástica não tratadas com oximetolona.

É necessário cautela ao administrar esses agentes a pacientes com moléstias cardíaca, renal ou hepática. Edema, com ou sem insuficiência cardíaca congestiva, pode ocorrer ocasionalmente. A administração concomitante com corticosteróides ou ACTH pode contribuir para o edema, isto é geralmente controlável, com terapias diurética e/ou digitálica apropriadas.

Pode desenvolver-se hipercalcemia, tanto espontaneamente como por resultado de terapia hormonal, em mulheres com carcinoma disseminado da mama. Se isto ocorrer durante o tratamento com esse medicamento, ele deve ser suspenso.

Esteróides anabólicos podem aumentar a sensibilidade aos anticoagulantes.

Pode tornar-se necessário diminuir a dose de anticoagulantes a fim de manter o tempo de protrombina em nível terapêutico desejável.

Tem-se observado que os esteróides anabolizantes alteram os testes de tolerância à glicose. Os diabéticos devem ser cuidadosamente observados e a insulina ou a dosagem de hipoglicemiantes orais deve ser ajustada de acordo.

Os esteróides anabolizantes devem ser usados com cautela em pacientes com hipertrofia prostática benigna. Pacientes geriátricos do sexo masculino tratados com esteróides anabolizantes androgênicos podem ter um risco aumentado no desenvolvimento de hipertrofia da próstata e carcinoma prostático.

Alterações dos lipídios sanguíneos que, como se sabe, estão associadas ao risco de aumento de arteriosclerose, têm sido observadas em pacientes tratados com andrógenos esteróides anabolizantes.

Estas alterações incluem decréscimo da lipoproteína de alta densidade e algumas vezes aumento da lipoproteína de baixa densidade. As alterações podem ser muito acentuadas e podem ter um sério impacto no risco de arteriosclerose e doença arterial coronariana.

Os esteróides anabólicos/androgênicos devem ser usados com muita cautela em crianças. Os agentes anabólicos podem acelerar a maturação epifiseal mais rapidamente do que o crescimento linear em crianças, e o efeito pode persistir por 6 meses após a descontinuação do medicamento. Portanto, a terapia deve ser monitorada por estudos radiográficos a intervalos de 6 meses, a fim de evitar o risco de comprometer a altura do adulto.

Gravidez e lactação

Vide item “Contraindicações”.

Não se sabe se os esteróides anabólicos são excretados pelo leite materno. Mulheres que tomam oximetolona não devem amamentar, devido ao risco potencial de reações adversas em lactentes.

Populações especiais

Pacientes idosos do sexo masculino tratados com esteróides anabolizantes androgênicos podem ter um risco aumentado no desenvolvimento de hipertrofia da próstata e carcinoma prostático.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- bupropiona: O efeito desta combinação é a redução do limiar de convulsão. A administração concomitante de bupropiona e agentes que reduzem o limiar de convulsão, como os esteróides sistêmicos, deve ser realizada com cautela. Além de utilizar doses iniciais baixas e ir aumentando gradualmente a dose, seguir as recomendações do regime de dose conforme a bula de cada produto, uma vez que a dose diária máxima varia para diferentes formulações e indicações.

- dicumarol e varfarina: Há aumento do risco de hemorragia. Se possível, evitar o uso de associação com anticoagulantes. Se usada, a relação do tempo de protrombina ou razão normalizada internacional (INR) deve ser atentamente monitorada após adição ou retirada do tratamento com oximetolona, e deve ser reavaliada periodicamente durante a terapia concomitante. Podem ser necessários ajustes na dose do anticoagulante a fim de manter o nível desejado do anticoagulante.

Medicamento-exame laboratorial

FBS e teste da tolerância à glicose.

Testes da função tireoideana: um decréscimo do PBI, na capacidade de conjugação da tiroxina à fixação do iodo radioativo, e pode ocorrer um aumento da fixação do T3 pelos eritrócitos ou resina. A tiroxina livre permanece normal. Os testes alterados usualmente persistem por duas a três semanas após interrupção da terapia anabólica.

Eletrólitos: retenção do sódio, cloreto, água, potássio, fosfatos e cálcio.

Supressão dos fatores de coagulação II, V, VII e X. Aumento da creatina e excreção da creatinina

perdurando por até duas semanas após a descontinuação da terapia.
Redução da excreção dos 17-cetosteróides.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

HEMOGENIN deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data da 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 físicas e organolépticas

Comprimido branco a branco creme, redondo, biconvexo.

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 em crianças e adultos é de 1 a 5 mg/kg do peso corporal por dia. A dose usualmente eficaz é de 1 a 2 mg/kg/dia, porém doses mais altas podem ser necessárias e a dosagem deve ser individualizada. A resposta nem sempre é imediata e deve ser feita uma prova terapêutica mínima de 3 a 6 meses.

Seguindo-se a remissão, alguns pacientes podem ser mantidos sem a droga e outros podem ser mantidos a uma dose diária estabelecida mais baixa. Geralmente, uma terapia contínua é necessária em pacientes com anemia aplásica congênita.

Tomar os comprimidos com líquido por via oral.

Não há estudos dos efeitos de HEMOGENIN administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10).

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100).

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000).

Reação muito rara (≤ 1/10.000).

A hepatotoxicidade é a reação adversa mais grave associada à terapia com esteróides anabolizantes. O aumento reversível na retenção da bromossulfaleína pode ocorrer precocemente e parece estar diretamente relacionado à dose. O aumento da bilirrubina sérica, com ou sem aumento da fosfatase alcalina e transaminases (TGO e TGP), indicam um maior grau da disfunção excretora. Pode ocorrer icterícia clínica, que é reversível quando a droga é descontinuada. O quadro histológico é o de uma colestase intra-hepática, com pouca ou nenhuma lesão celular. A terapia continuada pode estar associada à coma hepático e morte.

Têm havido raros relatos de neoplasias hepatocelulares à “peliosis hepatis” associados à terapia prolongada com esteróides andrógenos-anabolizantes.

Reações sérias/ raras: necrose hepática e morte.

A virilização é o efeito indesejável mais comum associado à terapia com esteróides anabolizantes. Pode ocorrer frequentemente acne em todas as faixas etárias.

- Jovens pré-púberes do sexo masculino: os primeiros sinais de virilização em jovens pré-púberes do sexo masculino são um alargamento do pênis e aumento da freqüência das ereções. Hirsutismo e aumento da pigmentação da pele podem também ocorrer.

- Jovens pós-púberes do sexo masculino: inibição da função testicular com oligospermia, diminuição do volume seminal, alteração de libido e impotência podem ocorrer com prolongada ou intensiva terapia anabólica. Ginecomastia à atrofia testicular pode ocorrer. Priapismo crônico, padrões masculinos de perda de cabelo, epididimite e irritabilidade da bexiga têm sido relatados.

- Em mulheres: hirsutismo, espessamento ou aprofundamento da voz, aumento do clitóris, alteração da libido e irregularidades menstruais a padrões masculinos de calvície pode ocorrer. Alteração da voz e o aumento do clitóris usualmente são irreversíveis mesmo após a imediata descontinuação da terapia.

O uso de estrógenos em combinação com andrógenos não previne a virilização em mulheres.

O tratamento com oximetolona, particularmente em altas doses, pode estar associada com efeitos potencialmente deletérios nas concentrações de lipídio sérico, incluindo hipertrigliceridemia, redução da lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL) nos níveis de colesterol.

Durante a terapia com oximetolona pode ocorrer edema e hipertensão devido ao sal e à retenção de água e ganho de peso.

Foram relatados anemia por deficiência de ferro e aumento da atividade fibrinolítica sanguínea.

Outras reações adversas associadas à terapia anabólica androgênica incluem:

Câibras, náuseas, excitação e insônia, calafrios, sangramento em pacientes em terapia anticoagulante concomitante, fechamento prematuro da epífise em crianças, vômitos, diarreia.

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

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

MS 1.1300.0219

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:

Blisfarma Indústria Farmacêutica Ltda

Rua da Lua, 147 – Diadema - SP

CNPJ 03.108.098/0001-93

Indústria Brasileira

®Marca Registrada

IB240502I



Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**

sac.brasil@sanofi.com

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
27/06/2014		10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula- RDC 60/12	27/06/2014		10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula- RDC 60/12	27/06/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	50 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 10