

**Anexo A**

ENXAK

CAZI QUIMICA FARMACÊUTICA IND. E COM. LTDA

Comprimidos

1 mg + 350 mg + 100 mg

## **ENXAK**

mesilato de di-hidroergotamina + dipirona + cafeína

### **I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

#### **ENXAK**

mesilato de di-hidroergotamina

dipirona

cafeína

### **FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Comprimidos contendo 1 mg + 350 mg + 100 mg: embalagem contendo blíster com 12 comprimidos.

#### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém:

mesilato de di-hidroergotamina..... 1 mg

dipirona ..... 350 mg

cafeína ..... 100 mg

Excipientes q.s.p. .... 1 com

Excipientes: amido, estearato de magnésio, povidona, celulose microcristalina, dióxido de silício e álcool etílico 96° GL.

### **II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

**ENXAK** é destinado ao tratamento das crises agudas de enxaqueca e outras cefaléias de origem vascular.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo multicêntrico realizado em 14 centros, foram incluídos 667 pacientes com quadros de cefaléia vascular e enxaqueca que foram orientados a tomar 1 ou 2 comprimidos de mesilato de di-hidroergotamina + dipirona + cafeína aos primeiros sinais de enxaqueca. Caso não houvesse melhora dos sintomas o paciente deveria tomar mais um comprimido a cada 30 ou 40 minutos até a remissão dos sintomas ou até ser alcançada a dose máxima de 6 comprimidos ao dia. Todos os sintomas apresentaram diminuição importante da intensidade após o tratamento. A dor remitiu em 72.2% dos casos, as náuseas em 76.7% dos casos, as tonturas em 77% e os vômitos em 86.9% dos pacientes. Vale ressaltar que 90% dos sintomas que persistiram ao final do tratamento foram de intensidade leve a moderada. Cerca de 52% dos pacientes apresentaram melhora completa dos sintomas com a dose inicial ou com apenas um comprimido adicional. Quando observamos os pacientes que necessitaram de até 2 comprimidos adicionais este número sobe para 75.5%. Na avaliação global da eficácia, os resultados excelentes e bons totalizaram 92.8% dos casos e a tolerabilidade foi considerada excelente ou boa em 92.7% dos casos.

Rodrigues EJ, Brito Neto AJ, Cunha J. Avaliação da eficácia terapêutica e tolerância da associação di-hidroergotamina, cafeína e dipirona no tratamento das crises de enxaqueca e cefaléia. Rev Bras Med. 1995; 52(10): 1234-40.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O mesilato de di-hidroergotamina é um bloqueador alfa-adrenérgico com um efeito estimulante direto sobre o músculo liso dos vasos sanguíneos periféricos cranianos e produz depressão dos centros vasomotores centrais. Este fármaco é também um antagonista parcial dos receptores da serotonina. O mesilato de di-hidroergotamina apresenta início de ação em 30 minutos, biodisponibilidade oral de 1% e metabolização hepática. Apresenta meia-vida de eliminação bifásica, sendo a primeira de 0.7 a 1 hora e a segunda de 10 a 13 horas. A via principal de eliminação da droga envolve mecanismos extra-renais, que compreendem metabolismo hepático e eliminação através da bile e fezes.

A dipirona sódica é um analgésico e antitérmico de ação central, que, por sua elevada solubilidade, é rapidamente absorvida, possibilitando pronto alívio das manifestações dolorosas. A dipirona é submetida à extensa metabolização hepática e sua excreção é predominantemente renal.

A cafeína potencializa a ação da di-hidroergotamina, através de aumento de sua absorção por via oral. Trata-se de uma metilxantina, um estimulante do sistema nervoso central estruturalmente relacionado com a teofilina. A cafeína produz estado de alerta mental e tende a corrigir a sonolência. É um adjuvante analgésico, bem absorvido por via oral, com níveis de pico plasmático entre 15 a 45 minutos; sua meia vida de eliminação é de 4 a 5 horas; seu metabolismo é hepático e a excreção é renal.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.**

**ENXAK** é contraindicado em pacientes que apresentem: enxaqueca hemiplégica/basilar, hipersensibilidade a produtos derivados dos alcalóides do ergot, infarto do miocárdio, doença vascular periférica, gravidez e lactação, hipotensão prolongada, sepse, insuficiência hepática/renal grave, hipertensão descontrolada, doença isquêmica do coração, angina, cirurgia vascular. Devido à presença da dipirona sódica na sua formulação, **ENXAK** é contraindicado nos casos de discrasias sanguíneas, supressão da medula óssea, hipersensibilidade à dipirona, aspirina ou outros medicamentos antiinflamatórios.

Deve-se ter precaução em pacientes com condições cardíacas incluindo hipertensão, agravadas pela retenção de líquidos e edema, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, história de ulceração gastrointestinal, hemorragia ou perfuração, infecção pré-existente, porfiria.

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com severo comprometimento da função hepática ou renal.**

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

**Contraindicado durante o aleitamento materno.**

Este medicamento não deve ser utilizado durante a lactação. Os alcalóides do ergot inibem a lactação e podem causar ergotismo no neonato.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**ENXAK** deve ser destinado ao tratamento das crises de dor; não sendo indicado para tratamento prolongado ou profilático.

Devido às ações estimulantes da cafeína sobre a secreção gástrica, recomenda-se que seu uso em pacientes portadores de gastrite e úlceras gastroduodenais seja feito somente após criteriosa avaliação médica dos riscos e benefícios envolvidos.

Uma vez que ocasionalmente pode ocorrer sedação, o paciente deve evitar dirigir veículos ou operar máquinas.

O uso contínuo de alcalóides do ergot pode resultar em superdosagem crônica e deve ser evitado.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A literatura cita as seguintes interações, apesar de não possuírem significância clínica conhecida:

### **Interação medicamento/medicamento:**

O uso concomitante de **ENXAK** com inibidores potentes do CYP3A4, como antiretrovirais (inibidores de protease e de transcriptase reversa), antibióticos macrolídeos (imidazólicos e triazólicos), antifúngicos, antidepressivos (fluoxetina, fluvoxamina e nefazodona), metronidazol e zileuton pode elevar a concentração de ergotamina no plasma, aumentando o risco de ergotismo. A lidocaína e agentes vasoconstritores quando associados ao Cefaliv, podem produzir elevação extrema da pressão arterial. O uso de **ENXAK** concomitante com agentes que causam vasoespasmos (como sumatriptam) pode resultar em efeito aditivo, levando a um prolongamento do vasoespasmos. O propranolol pode potencializar a ação vasoconstritora da ergotamina, portanto seu uso associado ao **ENXAK** deve ser feito com cautela, apenas sob orientação médica. A nitroglicerina pode elevar a AUC da ergotamina em até 50%, portanto seu uso em pacientes que utilizam **ENXAK** demanda cuidado. A associação de **ENXAK** com inibidores da recaptação da serotonina (dexfenfluramina e sibutramina) pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica.

No caso dos triptanos e de outras medicações contendo derivados do ergot, um intervalo de 24 horas deve ser respeitado entre o uso das duas drogas.

### **Interação medicamento/alimento:**

Está contraindicada a ingestão de toranja (grapefruit) por pacientes que utilizam **ENXAK**, pois esta fruta pode aumentar os níveis séricos de derivados do ergot e, conseqüentemente, aumentar o risco de ergotismo.

### **Interação medicamento/substância química:**

A nicotina pode provocar vasoconstrição em alguns pacientes, predispondo a uma resposta isquêmica mais acentuada à terapia com derivados do ergot. Outras drogas como dronedarona, rilonacept e tocilizumabe também podem alterar os níveis séricos da ergotamina e requerem monitoração adequada durante o uso concomitante a **ENXAK**.

### **Interação medicamento/doença:**

A di-hidroergotamina foi associada a crises agudas de porfíria e não é considerada segura para uso em pacientes porfíricos.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 36 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 físicas e organolépticas**

**ENXAK** comprimido circular de cor branca, uniforme, isento de partículas estranhas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Tomar 1 a 2 comprimidos ao primeiro sinal de enxaqueca; caso não haja melhora da sintomatologia, ingerir 1 comprimido a cada 30 minutos, até um máximo de 6 comprimidos ao dia. Não utilizar por mais de 10 dias consecutivos.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Em estudo realizado com o produto, os eventos adversos mais comuns foram:

**Muito comuns (>10%):** epigastria, sonolência, tontura, náuseas.

**Comuns (1 a 10%):** mialgia, vômitos, parestesias, azia, boca seca, astenia, hipotensão, taquicardia, rash cutâneo, sudorese, dor abdominal, confusão mental e dispepsia.

**Incomuns (0,1 a 1%):** plenitude gástrica, insônia e diarreia.

Abaixo se encontram os eventos relacionados a cada um dos componentes isoladamente.

### **Di-hidroergotamina**

#### *Efeitos Cardiovasculares*

A di-hidroergotamina, quando associada à heparina, pode levar ao aumento do risco de vasoespasmos.

Taquicardia transitória, dor precordial, taquicardia sinusal transitória, bradicardia, hipotensão, hipertensão, hemorragia cerebral, acidente cerebrovascular, doença isquêmica do intestino, infarto do miocárdio, isquemia periférica, hemorragia subaracnóidea, vasoespasmos ou claudicação resultando em dor nas extremidades foram associadas ao uso da di-hidroergotamina.

A incidência de vasoconstrição e gangrena parecem ser menores com a di-hidroergotamina que com a ergotamina.

Sintomas de ergotismo devido ao uso de altas doses de di-hidroergotamina (ou uso prolongado) incluem: alterações da circulação manifestadas através de esfriamento da pele, dor muscular severa e estase vascular, que pode resultar em gangrena. Os sintomas são relacionados à vasoconstrição intensa e formação de trombos.

#### *Efeitos Dermatológicos*

Edemas localizados e pruridos podem ocorrer no ergotismo crônico.

Necrose muscular e da pele ocorreram durante o tratamento em conjunto com a heparina para a profilaxia de trombose venosa profunda.

#### *Efeitos Endócrinos/Metabólicos*

A di-hidroergotamina foi associada a ataques agudos de porfiria e considerada insegura para os pacientes porfíricos.

#### *Efeitos Gastrointestinais*

Náusea, vômito, desconforto epigástrico e constipação podem ocorrer durante o uso de di-hidroergotamina, particularmente com altas doses e durante administração prolongada.

### *Efeitos Neurológicos*

Parestesias em extremidades, fraqueza nas pernas, cefaléia, confusão, sedação e possivelmente convulsões foram associados a altas doses ou uso prolongado de di-hidroergotamina. Esfriamento da pele, dormência e palidez das extremidades são indicativos de ergotismo.

### *Efeitos oftálmicos*

Miose pode estar presente durante ergotismo crônico.

### *Efeitos Renais*

Falência renal pseudocrônica foi relatada em uma paciente que utilizou 10 mg ao dia de dihidroergotamina durante 2 semanas e 20 mg em 24 horas.

### *Efeitos Respiratórios*

Alterações pleuropulmonares foram encontradas em 8 pacientes que utilizaram derivados do ergot (incluindo a di-hidroergotamina) por tempo prolongado (de 16 meses a 15 anos). Todos os pacientes apresentaram espessamento pleural ou efusão. Os sintomas foram resolvidos em alguns meses após a suspensão do medicamento.

## **Cafeína**

### *Efeitos Cardiovasculares*

Cafeína em altas doses (maiores que 250 mg/dia) pode produzir arritmia cardíaca, rubor facial, palpitações, taquicardia, hipertensão, aumento do risco de infarto do miocárdio.

A ingestão moderada de cafeína prolonga significativamente a duração do QRS, porém não a duração da onda P ou a frequência cardíaca.

### *Efeitos Endócrinos/Metabólicos*

Reação comum ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ): acidose e cicatrização anormal.

Alterações nos níveis séricos de glicose (hipoglicemia e hiperglicemia) e dos níveis hormonais foram relatadas com o uso da cafeína, incluindo diminuição na biodisponibilidade da testosterona e aumento dos níveis de estrona e de hormônios sexuais ligados a globulinas.

O uso excessivo de cafeína pode resultar em hipocalcemia, paralisia muscular e sintomas consistentes com a rabdomiólise.

### *Efeitos Musculoesqueléticos*

Um estudo retrospectivo caso-controle demonstrou que o consumo diário de altas doses de cafeína foi associado à lombalgia crônica.

### *Efeitos Neurológicos*

Cefaléia é um dos sintomas mais característicos da retirada da cafeína.

Cafeína em altas doses pode causar reações adversas no sistema nervoso central como agitação, excitação, insônia, nervosismo, irritabilidade, tremores e espasmos musculares.

### *Efeitos Psiquiátricos*

Psicose foi relatada devido ao uso de cafeína.

### *Efeitos Renais*

Cafeína pode promover diurese com doses acima de 250 mg/dia.

#### *Efeitos no Sistema Reprodutor*

O consumo de cafeína tem sido associado à diminuição dos níveis de fertilidade.

#### *Efeitos Respiratórios*

Hiperventilação e taquipnéia foram associadas ao uso de doses maiores que 250 mg/dia de cafeína.

#### *Efeitos Dermatológicos*

Reação comum ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ): *rash* cutâneo, pele seca, ruptura de pele.

#### *Efeitos Gastrointestinais*

Reação comum ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ): intolerância alimentar, enterocolite necrosante, gastrite e hemorragia gastrointestinal.

#### *Efeitos Hematológicos*

Reação comum ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ): coagulação intravascular disseminada, hemorragia.

#### *Outros*

Alterações na voz foram observadas após dose única de 250 mg de cafeína.

### **Dipirona**

Reações anafiláticas foram raramente relatadas em pacientes que utilizaram a dipirona, que podem se manifestar com prurido, ardor, rubor, urticária, edema, dispnéia, e sintomas gastrintestinais, podendo progredir para formas mais graves como urticária generalizada, angioedema grave, broncoespasmo, arritmias cardíacas, queda da pressão sanguínea e choque circulatório. Também podem ocorrer erupções como exantema (raramente) e síndrome de Stevens-Johnson ou Lyell (em casos isolados).

#### *Efeitos Cardiovasculares*

Reações hipotensivas transitórias isoladas podem ocorrer ocasionalmente após a administração da dipirona, em casos raros estas reações apresentam-se sob a forma de queda crítica da pressão sanguínea.

#### *Efeitos Hematológicos*

Podem ocorrer raramente leucopenia e, em casos muito raros, agranulocitose ou trombocitopenia.

#### *Efeitos Renais*

Em casos muito raros, especialmente em pacientes com história de doença renal, pode ocorrer piora aguda da função renal, em alguns casos com oligúria, anúria ou proteinúria. Em casos isolados pode ocorrer nefrite intersticial aguda.

#### *Efeitos Endócrinos/Metabólicos*

A dipirona também está entre as drogas que podem desencadear crises agudas em pacientes com porfíria.

**“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**

Os sintomas da superdosagem aguda de ergotamina incluem vertigens; náuseas, vômitos, dor abdominal; fraqueza nas pernas; dor muscular nos membros; diminuição de temperatura, formigamento, dormência e palidez dos dedos; dor precordial; alteração do ritmo cardíaco e/ou da pressão arterial; edema localizado; prurido; insuficiência renal, coloração avermelhada da urina; cefaléia, insônia, agitação, nervosismo; sonolência, confusão mental, convulsões, coma.

O tratamento da superdosagem consiste na remoção de **ENXAK** pela indução da emese, lavagem gástrica e tratamento sintomático. A emese não deve ser induzida se o paciente apresentar sonolência. Pode ser indicado o uso de anticoagulantes e drogas vasodilatadoras.

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

### **III- DIZERES LEGAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Reg. MS nº 1.0715.0190.002-1

Farmacêutico Responsável: Wilson Colombo – CRF-SP 7878

CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA

Rua Antonio Lopes, 134 – Jandira/SP

CNPJ: 44.010.437/0001-81

Indústria Brasileira

SAC 0800.7706632

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 03/07/2014.**



**Anexo B**

**Histórico de Alteração da bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	N.º do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
	-	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12					10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	VP/VPS	1 mg + 350 mg + 100 mg com bl al plas inc x 12