



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.

Florinefe

Comprimidos

0,1 mg



Florinefe®

acetato de fludrocortisona

APRESENTAÇÃO

FLORINEFE (acetato de fludrocortisona) é apresentado na forma farmacêutica de comprimido de 0,1 mg em frasco contendo 100 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de FLORINEFE contém 0,1 mg de acetato de fludrocortisona.

Excipientes: lactose monoidratada, lactose, fosfato de cálcio dibásico, amido, benzoato de sódio, talco e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

FLORINEFE é indicado como terapia de substituição parcial nos casos de insuficiência adrenocortical (Doença de Addison) primária¹ e secundária², e para o tratamento da síndrome adrenogenital de perda de sal³.

¹CID E27.1 – Insuficiência adrenocortical primária

²CID E27.4 – Outras insuficiências adrenocorticais e as não especificadas

³CID E25.0 – Transtornos adrenogenitais congênitos associados à deficiência enzimática

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dez pacientes com doença de Addison, dentre os quais nove com nível de aldosterona indetectável no plasma, apresentavam depleção de sódio, água e altos níveis de atividade da renina no plasma, apesar de receberem 0,05 – 0,1 mg /dia de fludrocortisona além de uma dose ideal de glicocorticóide como

terapia de reposição. A fludrocortisona foi retirada enquanto os pacientes estavam no hospital e a ingestão de sódio se manteve constante. Com esta retirada, houve uma natriurese com aumento da atividade da renina plasmática. Quando uma dose diária de 0,3 mg de fludrocortisona foi administrada, todos os pacientes retiveram sódio e água e ganharam peso. Houve uma queda na atividade da renina plasmática em todos os pacientes e uma queda na uréia sanguínea e no potássio plasmático, além de um aumento no volume plasmático. No acompanhamento destes pacientes, uma dose de fludrocortisona foi ajustada de acordo com a atividade da renina plasmática. Para a maioria dos pacientes foi necessário 0,2 mg de fludrocortisona para manter o balanço de sódio e água adequado. Oito dos dez pacientes se sentiram melhor com o aumento da dose de fludrocortisona, enquanto dois não sentiram nenhuma mudança.^A

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O princípio ativo de FLORINEFE comprimidos é o acetato de fludrocortisona (também conhecido como fluo(ro)hidrocortisona), um esteroide adrenocortical sintético, que possui potentes propriedades mineralocorticoides e alta atividade glicocorticoide; é utilizado por seus efeitos mineralocorticoides.

Propriedades Farmacodinâmicas

Os corticosteroides parecem agir, ao menos em parte, no controle da velocidade da síntese de proteína no interior das células. A relação entre esta atividade e os efeitos metabólicos não está completamente explicada.

A ação fisiológica do acetato de fludrocortisona é semelhante a da hidrocortisona, mas o efeito glicocorticoide é 15 vezes maior e o efeito mineralocorticoide é 125 vezes maior. A reabsorção de sódio nos túbulos distais dos rins e em outros tecidos parece contribuir para a ação fisiológica característica dos mineralocorticoides.

Em pequenas doses, o acetato de fludrocortisona produz marcante retenção de sódio e aumenta a excreção urinária de potássio e hidrogênio. Proporciona elevação da pressão sanguínea, aparentemente decorrente de sua ação sobre os níveis de eletrólitos. Em altas doses, o acetato de fludrocortisona inibe a secreção endógena do córtex adrenal, a atividade tímica e a excreção da corticotrofina hipofisária; proporciona depósito de glicogênio no fígado e, se não houver ingestão adequada de proteína, poderá provocar balanço negativo de nitrogênio.

A meia-vida farmacodinâmica da fludrocortisona é de aproximadamente 18 a 36 horas.

Propriedades Farmacocinéticas

A meia-vida farmacocinética aproximada da fludrocortisona é de 5,5 horas. É altamente ligada às proteínas plasmáticas e é eliminada pelos rins, principalmente como metabólitos inativos. A duração da ação é de 1 a 2 dias.

4. CONTRAINDICAÇÕES

FLORINEFE é contraindicado em pacientes com suspeita ou com hipersensibilidade conhecida a fludrocortisona ou a qualquer dos ingredientes inativos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Doses médias e elevadas de hidrocortisona ou cortisona podem causar elevação da pressão sanguínea, retenção hidrossalina e aumento da excreção de potássio. A ocorrência destes efeitos é menos provável com os derivados sintéticos exceto quando do seu uso em doses elevadas. Visto que o acetato de fludrocortisona é um mineralocorticoide potente, tanto a dosagem como a ingestão de sal devem ser cuidadosamente monitorizadas a fim de evitar o desenvolvimento da hipertensão, edema ou aumento de peso. FLORINEFE não deve ser usado por pacientes com insuficiência cardíaca congestiva não-controlada.

Controles periódicos dos níveis séricos dos eletrólitos durante a terapia prolongada são aconselháveis; restrição de sal na dieta e suplementação de potássio podem ser necessárias. Todos os corticosteroides aumentam a excreção do cálcio, o que pode predispor à osteoporose ou agravar uma condição preexistente de osteoporose.

Os corticosteroides podem mascarar alguns sinais de infecção e novas infecções podem ocorrer durante o seu uso. Pode haver diminuição na resistência e impossibilidade de localizar a infecção quando corticosteroides são usados. A terapia com corticosteroides pode levar casos de catapora, sarampo, herpes zoster ou infestações de ascárides, por exemplo, a seguir um curso mais grave, ou até mesmo fatal, em adultos não-imunes.

Os pacientes não devem ser vacinados ou imunizados enquanto sob terapia com corticoides, especialmente sob doses elevadas, devido à falta de resposta na formação de anticorpos que predispõe a complicações médicas, particularmente as neurológicas.

O uso de FLORINEFE em pacientes com tuberculose ativa deve ser restrito àqueles casos de tuberculose fulminante ou disseminada nos quais o corticosteroide é utilizado no tratamento da doença em associação com um regime terapêutico antituberculoso adequado. A quimioprofilaxia deve ser

usada em pacientes com tuberculose latente ou reativos à tuberculina que estejam em tratamento com corticoides.

O uso prolongado de corticosteroides pode produzir catarata subcapsular posterior ou glaucoma com possível lesão do nervo ótico e pode aumentar a ocorrência de infecções oculares secundárias.

Reações adversas a corticosteroides podem ser produzidas pela interrupção muito rápida ou pelo emprego contínuo de doses elevadas.

A fim de evitar a insuficiência adrenal induzida pela droga, dosagem de suporte pode ser necessária em períodos de "stress" (tais como trauma, cirurgia, ou doença grave), tanto durante o tratamento com FLORINEFE como durante o período subsequente de 12 meses.

Ocorre uma exacerbação do efeito corticosteroide em pacientes com hipotireoidismo e naqueles com cirrose.

Corticosteroides devem ser usados com precaução em pacientes com herpes simples ocular devido a uma possível perfuração da córnea.

Perturbações psíquicas podem ocorrer quando do uso de corticosteroides. Estas podem variar de insônia, depressão (algumas vezes graves), euforia, oscilações do humor, manifestações psicóticas nítidas e alterações na personalidade. Instabilidade emocional preexistente ou tendências psicóticas também podem se agravar com corticosteroides. O uso de antidepressivos não contribui e pode exacerbar os distúrbios mentais induzidos por adrenocorticoides.

Deve-se usar corticosteroides com precaução em pacientes com as seguintes condições: colite ulcerativa inespecífica (se existir probabilidade de perfuração, abscesso ou outra infecção piogênica), diverticulite, anastomoses intestinais recentes, úlcera péptica ativa ou latente, insuficiência renal, glomerulonefrite aguda, nefrite crônica, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, tromboflebite, tromboembolismo, osteoporose, exantema, síndrome de Cushing, diabetes mellitus, distúrbios convulsivos, carcinoma metastático e miastenia grave. Além disso, a terapia com corticosteroides provoca irregularidades menstruais e hiperacidez gástrica ou úlcera péptica. Recomenda-se uma ingestão adequada de proteínas para pacientes sob tratamento longo com corticosteroides para contrabalançar qualquer tendência à perda de peso ou fraqueza muscular associadas ao balanço negativo de nitrogênio.

Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade

Não existem dados suficientes para se determinar se o acetato de fludrocortisona tem atividade mutagênica ou carcinogênica ou se afeta a fertilidade em machos ou fêmeas.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso na gravidez e na lactação

Muitos corticosteroides mostraram-se teratogênicos em animais de laboratório, em baixas doses. Já que estudos adequados de reprodução humana não foram realizados com corticosteroides, o uso destas drogas na gravidez, na amamentação ou por mulheres com probabilidade de engravidar deve ser analisado para os possíveis benefícios da droga contra os danos potenciais para a mãe, o embrião, o feto ou o lactente. A presença de outros corticosteróides sistêmicos foi demonstrada no leite humano e parece elevar em 1% o risco de fenda palatina em fetos humanos.

Recém-nascidos de mães que receberam doses substanciais de acetato de fludrocortisona durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados para sinais de depressão adrenal.

Uso geriátrico

Os efeitos adversos de corticosteroides sistêmicos, tais como osteoporose ou hipertensão podem estar associados a consequências mais graves em pacientes idosos. Portanto, recomenda-se supervisão clínica cuidadosa.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Os efeitos da terapia com corticosteroides sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas ainda não foram estudados.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando usados concomitantemente, os seguintes medicamentos podem interagir com os adrenocorticosteroides:

Anfotericina B ou diuréticos depletors de potássio - (por exemplo: *benzotiadiazinas e derivados, ácido etacrínico e furosemida*) - aumento da hipocalcemia. Os níveis de potássio sérico devem ser avaliados periodicamente; se necessário, usar suplementos de potássio (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Anticolinesterases - efeitos do agente anticolinesterase podem ser antagonizados.

Anticoagulantes orais - os corticosteroides podem aumentar ou diminuir a ação anticoagulante. Pacientes que estiverem fazendo uso de anticoagulantes orais e de corticosteroides devem ser monitorados.

Antidiabéticos (agentes orais e insulina) - têm seu efeito hipoglicemiante diminuído. O paciente deve ser monitorado para os sintomas de hiperglicemia; a dosagem do antidiabético deve ser ajustada, se necessário.

Antituberculosos - as concentrações séricas de isoniazida podem estar diminuídas em alguns pacientes.

Ciclosporina - pode haver aumento das atividades da ciclosporina e dos corticosteroides quando administrados concomitantemente.

Glicosídeos Digitálicos - risco maior de arritmias ou intoxicação digitálica associada à hipocalemia. Os níveis de potássio sérico devem ser controlados; se necessário, usar suplementos de potássio.

Estrógenos (inclusive contraceptivos orais) - a meia-vida e a concentração do corticosteroide podem aumentar e o *clearance* diminuir. Ao se iniciar uma terapia com estrógeno, pode ser necessária uma redução na dosagem do corticosteroide; ao se terminar a terapia com o estrógeno, pode ser necessário o aumento na dosagem do corticosteroide.

Indutores das enzimas hepáticas (por exemplo: *barbituratos, fenitoína, carbamazepina, rifampicina*) - o *clearance* metabólico da fludrocortisona aumenta. Os pacientes devem ser observados para possível diminuição do efeito do esteróide, sendo que a dosagem de FLORINEFE deve ser ajustada de acordo.

Hormônio do crescimento humano - o efeito promotor do crescimento do hormônio de crescimento humano pode estar inibido.

cetoconazol - o *clearance* do corticosteroide pode diminuir, resultando em aumento do efeito terapêutico.

Relaxantes musculares não-despolarizantes - os corticosteroides podem diminuir ou aumentar a ação bloqueadora neuromuscular.

Agentes antiinflamatórios não-esteroidais - aumento do efeito ulcerogênico; diminuição do efeito farmacológico do ácido acetilsalicílico. Às vezes, pode ocorrer toxicidade por salicilato em pacientes que interrompem o uso de esteróides, com terapia concomitante com altas doses de ácido acetilsalicílico. Os corticosteroides devem ser usados junto ao ácido acetilsalicílico com cuidado em pacientes com hipoprotrombinemia.

Drogas tireoidianas - o *clearance* metabólico dos adrenocorticoides é menor em pacientes com hipotireoidismo e maior em pacientes com hipertireoidismo. Alterações da tireóide podem necessitar de ajustes da dosagem de adrenocorticoides.

Vacinas - complicações neurológicas e ausência de resposta imunológica podem ocorrer quando pacientes em corticoterapia são vacinados (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Interações nos testes laboratoriais

Corticosteroides podem afetar o teste de nitroblue tetrazolium para infecções bacterianas, produzindo resultados falso-negativos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Oriente o seu paciente a:

- Conservar o produto sob refrigeração (entre 2° e 8°C).
- Colocar o produto novamente na geladeira imediatamente após cada uso.
- Evitar exposição do produto à temperatura ambiente.
- Manter o frasco bem fechado.
- Manusear apenas os comprimidos a serem tomados em cada dose.

Prazo de validade: 18 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 físicas e organolépticas

Os comprimidos de FLORINEFE são redondos, uniformes, biconvexos, brancos, praticamente inodoros. Eles são isentos de impurezas visíveis. São sulcados de um lado e têm “SQUIBB” e “429” gravado do outro lado.

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 dosagem depende da gravidade da doença e da resposta do paciente. A menor dose possível deve ser usada para controlar a condição a ser tratada e uma redução de dosagem deve ser feita (gradualmente) quando possível.

Para segurança e eficácia desta apresentação, FLORINEFE comprimidos não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

Insuficiência adrenocorticoide (crônica)

Na doença de Addison, a associação de FLORINEFE com um glicocorticoide, tal como a hidrocortisona ou cortisona, proporciona terapia de substituição para uma atividade adrenal normal aproximada.

A dose usual é de 1 comprimido (0,1 mg) de FLORINEFE ao dia, embora se empregue dosagens variando de 1 comprimido (0,1 mg) três vezes por semana a 2 comprimidos (0,2 mg) diariamente. Se houver desenvolvimento de hipertensão como uma consequência da terapia, a dose deve ser reduzida para 0,05 mg ao dia.

Administra-se preferivelmente FLORINEFE em associação com a cortisona (de 10 mg a 37,5 mg ao dia em doses divididas) ou hidrocortisona (de 10 mg a 30 mg em doses divididas).

Síndrome Adrenogenital com perda de sal

A dose recomendada para o tratamento da Síndrome Adrenogenital com perda de sal é de 1 comprimido (0,1 mg) a 2 comprimidos (0,2 mg) de FLORINEFE ao dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A maioria das reações adversas de FLORINEFE é causada pela atividade mineralocorticóide da droga e incluem hipertensão, edema, hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, perda de potássio e alcalose hipocalêmica.

Quando a fludrocortisona é usada nas dosagens recomendadas, os efeitos colaterais glicocorticoides não estão normalmente presentes, entretanto, os seguintes efeitos adversos têm sido espontaneamente relatados em dois ou mais pacientes em tratamento com FLORINEFE: anorexia, convulsões, diarreia, cefaleia, atrofia muscular, miastenia, superdosagem, síncope, alterações do paladar, alucinações.

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

Crônica

O desenvolvimento de hipertensão, edema, hipocalemia, aumento excessivo de peso e aumento do tamanho do coração podem ser sinais de superdosagem de FLORINEFE. Quando esses efeitos forem

observados, a administração da droga deve ser suspensa, e os sintomas costumam diminuir dentro de alguns dias; a continuação do tratamento com FLORINEFE deve ser feita, se necessário, com uma dose reduzida. Fraqueza muscular pode ser observada devido à excessiva perda de potássio, podendo ser tratada pela administração de suplementos de potássio. O controle regular da pressão arterial e dos eletrólitos séricos pode ajudar a prevenir a probabilidade de ocorrência de superdosagem (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Aguda

Para superdosagem aguda, o tratamento inclui lavagem gástrica e medidas de suporte usuais.

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

11. REFERÊNCIAS

(A) SMITH, S.J.; MARKANDU, N.D.; BANKS, R.A.; DORRINGTON-WARD, P; MACGREGOR, G.A.; BAYLISS, J.; PRENTICE, M.G.; WISE, P. Evidence that patients with Addison's disease are undertreated with fludrocortisone. The Lancet, 1(8367):11-14. 7 de janeiro de 1984.

Reg. MS – 1.0180.0022

Responsável Técnico:

Dra. Elizabeth M. Oliveira

CRF-SP nº 12.529

Fabricado por:

Aspen Pharma Pty Ltd.

556 Princes Highway, Noble Park

Victoria, 3174 (Melbourne) – Austrália

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.

Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP

CNPJ 56.998.982/0001-07

Venda sob prescrição médica



Rev1013

Histórico de alteração para a bula

FLORINEFE

Número do expediente	Nome do Assunto	Data da notificação /petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
352312/13-8	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2013	07/05/2013	Inclusões/atualizações das informações de segurança de acordo com documento da matriz, dos itens: - 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - 4. CONTRAINDICAÇÕES - 11. REFERÊNCIAS
714188132	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	27/08/2013	27/08/2013	Incluir e tornar mais claro alguns cuidados necessários para a conservação do produto: 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO