



REFORGAN

(aspartato de L-arginina)

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda
Comprimido Revestido
250 mg
Bula do Profissional de Saúde

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

REFORGAN®

aspartato de arginina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos contendo 250 mg de aspartato de L-arginina.

Embalagem contendo 20 comprimidos revestidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

aspartato de L-arginina 250 mg.

excipiente(*) q.s.p. 1 comprimido revestido.

(*) excipientes: dióxido de silício coloidal, cellactose, corante laca amarelo crepúsculo, dióxido de titânio, etilcelulose, estearato de magnésio, eudragit E 100, tabletose, polietilenoglicol 4000 e silicato de magnésio hidratado.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SÁUDE:

1. INDICAÇÕES

Reforgan® (aspartato de L-arginina) está indicado para o tratamento dos diversos tipos de astenia e de fadigas física e mental.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado ($n = 120$), 3 g/dia de L-arginina ou placebo/10 semanas foram administrados a jovens universitários (20 a 27 anos de idade), durante o período de exames finais. A avaliação de eficácia foi realizada através de exames psicotécnicos – Questionário de Wessely para Fadiga Modificado (para avaliação das fadigas somática e cognitiva); Inventário Rome para Exaustão Emocional/Mental e Física; Inventário Beck para Depressão e Inventário para Estados/Distúrbios de Ansiedade –, exame clínico e dosagens do cortisol e testosterona. Foi observada redução de todos os índices indicativos de fadiga e do cortisol, a partir da sétima semana de tratamento. A testosterona permaneceu em seus índices basais. Não foram observados eventos adversos.¹

Em estudo placebo-controlado, pacientes submetidos à pancreatoduodenectomia ($n = 30$) foram alocados em três grupos e receberam dietas oral e enteral, nos pré e pós-operatórios, respectivamente, ricas em arginina e iniciadas cinco dias antes da cirurgia (grupo 1) ou somente no pós-operatório (grupo 2) e dieta parenteral isenta de arginina, no pós-operatório (grupo 3 – controle). Foram focadas a resposta imune e a incidência de complicações infecciosas. A proliferação de linfócitos concavalina-A ou fitohemaglutinina-estimulada e a atividade de células NK foram significativamente mais elevadas naqueles que receberam a arginina durante todo o período (grupo 1), assim como a expressão do RNAm das células T e os níveis de interferon-gama e interleucina-17F. Neste grupo, a taxa de infecções foi menor, quando comparada à dos demais grupos.²

Referências Bibliográficas:

- 1) Dell’Erba, G. et als. – Efficacia clinica dell’aspartato di arginina nel trattamento dello stato di fatica in studenti universitari nel periodo precedente gli esami della sessione estiva. *Minerva Psichiatr.*; 41: 47-58, 2000.
- 2) Suzuki, D. et als. - Effects of peri-operative immunonutrition on cell-mediated immunity, T helper type 1 (Th1)/Th2 differentiation, and Th17 response after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*; 2010/Article in Press. Disponível em: doi:10.1016/j.surg.2010.01.017

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Reforgan® (aspartato de L-arginina) tem como princípio ativo o aspartato de L-arginina (ácido 2-amino-5-guanidinovalérico), um aminoácido que, embora sintetizado nos rins a partir da citrulina, é considerado semiessencial – ou condicionalmente essencial, conforme alguns autores –, em casos de demanda aumentada ou déficit de sua produção, como no crescimento e desenvolvimento de crianças ou convalescença.

Farmacodinâmica

A L-arginina, além da síntese protéica, participa de variadas e importantes vias metabólicas, como, dentre outras, da síntese da creatina, a qual, em sua forma fosforilada, é uma importante fonte de energia para a contração muscular; da síntese de poliaminas, moléculas essenciais para a proliferação e diferenciação celular e, portanto, regeneração dos tecidos; do ciclo da uréia, a única via, em mamíferos, para a detoxificação da amônia; da liberação do Hormônio do Crescimento (GH), por inibição da somatostatina (SRIH), e como precursora do óxido nítrico. O óxido nítrico, por sua vez, atua no controle do tônus vascular, promovendo vasodilação, por relaxamento da musculatura lisa vascular, e regulando a pressão e o fluxo sanguíneos; na redução da agregação plaquetária, por aumento do GMP-cíclico plaquetário; na imunidade inata, potencializando a ação de macrófagos e monócitos macrófagos-derivados; na produção e diferenciação de linfócitos B e como mediador da neurotransmissão não-adrenérgica / não-colinérgica. Estudos demonstraram

que a L-arginina, durante o exercício, promove um aumento da liberação de glicose pelo fígado, pelo aumento do glucagon plasmático; uma redução da lipólise, possivelmente pelo aumento do óxido nítrico, o qual apresenta a propriedade de inibir a lipólise catecolamina-induzida, e atenuação da elevação da amônia e do lactato plasmáticos. Tais dados sugerem, então, que a L-arginina pode modular o balanço energético durante o exercício, melhorando e aumentando a capacidade muscular.

Farmacocinética

A absorção da L-arginina, quando administrada pela via oral, ocorre no jejuno e, ainda nos enterócitos, é extensivamente catabolizada. O pico de concentração plasmática, observado 1 hora após a administração de 10 g, foi de $50,0 \pm 13,4 \text{ }\mu\text{g/ml}^{-1}$, não sendo, entretanto, observado um *clearance* renal significativo. As concentrações vs tempo, quando plotadas em uma escala semilogarítmica, sugeriram um padrão, no mínimo, bifásico. A biodisponibilidade foi de, aproximadamente, $21 \pm 4 \%$ (variando de 5% a 50%, entre os participantes do estudo), porém a variabilidade da razão L-arginina/óxido nítrico não foi avaliada. A L-arginina é reabsorvida no segmento distal das alças de Henle, entretanto esta reabsorção é limitada e doses excessivas são excretadas, *in natura*, pelos rins. O óxido nítrico, gerado a partir da L-arginina, é oxidado, nas soluções aquosas, a nitrito e nitrato. Estes compostos são encontrados no plasma, após a administração da L-arginina, e, consequentemente, excretados na urina, principalmente como nitrato. A meia-vida da L-arginina é de, aproximadamente, 1,5 – 2,0 h.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Reforgan® (aspartato de L-arginina) é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Crianças: Não foram realizados estudos específicos com crianças, para o estabelecimento da segurança do uso de Reforgan® (aspartato de L-arginina) por este grupo. Portanto, Reforgan® (aspartato de L-arginina) é contraindicado para crianças.

“Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.”

5. PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Gerais: Não há advertências ou recomendações especiais para o uso de Reforgan® (aspartato de L-arginina) na posologia preconizada.

Uso durante a gravidez e lactação: Embora seja citado na literatura o uso da L-arginina por gestantes, não foram realizados estudos específicos com gestantes e lactantes para o estabelecimento da segurança do uso da L-arginina por estes grupos e não há informações sobre sua excreção no leite materno. Portanto, Reforgan® (aspartato de L-arginina) só deve ser administrado a gestantes e lactantes em situações nas quais os benefícios superem os riscos e sob supervisão médica. Categoria de Risco na Gravidez: C

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

Idosos: Não há advertências ou recomendações especiais, sobre o uso do produto por pacientes idosos.

Renais crônicos: A sobrecarga de L-arginina pode promover alterações no metabolismo do nitrogênio uréico. Portanto, Reforgan® (aspartato de L-arginina) deve ser administrado com cautela e consideração do risco/benefício, a pacientes portadores de insuficiência renal crônica.

Insuficiência hepática severa: A sobrecarga de L-arginina pode promover alterações no metabolismo do nitrogênio uréico. Portanto, Reforgan® (aspartato de L-arginina) deve ser administrado com cautela e consideração do risco/benefício, a pacientes apresentando insuficiência hepática severa.

Diabetes Mellitus: Por interferir no metabolismo glicídico, Reforgan® (aspartato de L-arginina) deve ser administrado a pacientes diabéticos sob supervisão médica.

Alteração na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas: Reforgan® (aspartato de L-arginina) não afeta a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A L-arginina pode potencializar a ação farmacológica do mononitrato de isossorbida, trinitrato de glicerila e nitroprussiato de sódio.

A farmacocinética de Reforgan® (aspartato de L-arginina) não se modifica na presença de alimentos e, até o momento, não foram descritos casos de interação com estes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Reforgan® (aspartato de L-arginina) deve ser guardado na sua embalagem original, ao abrigo do calor excessivo (temperatura entre 15° e 30° C). Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

“Número do lote, data de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com prazo de validade vencido.”

“Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.”

Características físicas e organolépticas

Reforgan® (aspartato de L-arginina) é um comprimido circular revestido, biconvexo, de cor salmão.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo o medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos:

Tomar 2 comprimidos, duas vezes ao dia, em séries de 15 a 30 dias ou mais, a critério médico, preferencialmente, às refeições.

Crianças:

Este produto é contraindicado para crianças.

Insuficiência Renal:

Este produto deve ser administrado com cautela e consideração do risco/benefício, a pacientes portadores de insuficiência renal crônica.

Idosos:

Não há advertências ou recomendações especiais, sobre o uso do produto por pacientes idosos.

“Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.”

9. REAÇÕES ADVERSAS

De modo geral, Reforgan® (aspartato de L-arginina) é bem tolerado e as raras reações adversas observadas com o uso da L-arginina não foram de relevância clínica e apresentaram remissão com a descontinuação do tratamento. Por ordem de incidência foram:

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): náuseas e diarréia.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): reações cutâneas de hipersensibilidade (eritema / urticária, prurido).

Reação muito rara (< 1/10.000): redução dos níveis pressóricos, com doses elevadas de L-arginina, e cólica e distensão abdominal, em portadores de fibrose cística.

“Em caso 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

Até o momento, não existem relatos de casos de superdosagem com o uso de Reforgan® (aspartato de L-arginina). Entretanto, é provável que os sintomas incluam náuseas, vômitos, diarréia, dor epigástrica / abdominal e hipotensão arterial. Possivelmente, lavagem gástrica, reposição hidreletrolítica e sintomáticos sejam benéficos.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.”



III- DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

M.S nº 1.5651.0039

Farm. Responsável: Dra. Ana Luísa Coimbra de Almeida — CRF/RJ nº 13227

Fabricado por :

ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA Ltda.

Rua Jaime Perdigão, 431/445 – Ilha do Governador

Rio de Janeiro – RJ – BRASIL

C.N.P.J. 05.254.971/0008-58

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Registrado Por:

ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA Ltda.

Estrada Governador Chagas Freitas, 340

Ilha do Governador

Rio de Janeiro – RJ – BRASIL

C.N.P.J. 05.254.971/0001-81

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 282 9911

INDÚSTRIA BRASILEIRA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA