

ISKETAM

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Comprimidos

400 mg + 1 mg

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**ISKETAM**

piracetam + mesilato de di-hidroergocristina

APRESENTAÇÃO

Comprimidos de 400/1 mg. Embalagens com 20 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de Isketam contém:

Piracetam..... 400 mg

Mesilato de di-hidroergocristina..... 1 mg

Excipientes: amido, celulose microcristalina, estearato de magnésio, corante vermelho FDC nº 3 laca de alumínio, dióxido de silício e fosfato de cálcio dibásico di-hidratado.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Isketam é indicado para os casos de vertigens de diversas etiologias e para o tratamento de doenças cerebrovasculares crônicas, atuando em sintomas como: alterações de memória, déficit de atenção e sintomas comportamentais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo comparativo, 120 participantes portadores de labirintopatias de diversas etiologias foram randomizados para receber 400 mg de piracetam e 1 mg de di-hidroergocristina ou cinarizina 75 mg, a cada 8 horas, durante 40 dias. Ao final do estudo, aproximadamente 47% dos pacientes que receberam a associação se apresentavam assintomáticos, enquanto uma melhora da sintomatologia foi observada em 32,4% destes pacientes. No grupo que recebeu a cinarizina, 34,6% dos pacientes ficaram assintomáticos e 34,6% apresentaram melhora ao final do estudo. Não foi evidenciada diferença significativa em relação à eficácia entre os dois grupos. Em relação à tolerabilidade, a cinarizina se mostrou inferior à associação, uma vez que foram relatados 88 eventos adversos com a cinarizina e apenas 2 com a associação.

Outro estudo realizado, 55 participantes com vertigem de diversas etiologias foram selecionados para receber a associação de 1600 mg de piracetam e 3 mg de di-hidroergocristina duas vezes ao dia durante 3 meses. Ao final do estudo, a vertigem havia remitido por completo em 74% dos pacientes e havia melhorado parcialmente em 18% dos indivíduos estudados. A melhora dos sintomas associados também foi significativa: cerca de 60% dos pacientes que apresentavam zumbido ficaram assintomáticos e 30% apresentaram melhora do sintoma. O achado eletroencefalográfico também mostrou resultados positivos em cerca de 70% dos pacientes. Em uma avaliação global, foi encontrada eficácia satisfatória em 88,8% dos casos de vertigens labirínticas, 72,2% dos casos de vertigens retrolabirínticas, 100% das vertigens posicionais benignas e 95% das vertigens cervicais.

A associação de piracetam e di-hidroergocristina também foi avaliada em 20 pacientes ambulatoriais, com idade acima de 65 anos, portadores de insuficiência vascular cerebral crônica. Estes participantes foram randomizados para receber placebo ou a associação a cada 8 horas por 60 dias. Foram realizados exames clínicos e avaliação psicológica antes do tratamento, na 4ª e na 8ª semana de tratamento. Cinco participantes abandonaram o tratamento por causas desconhecidas, 3 no grupo que recebeu placebo e 2 no grupo que recebeu a associação. Apesar da casuística pequena, foi possível observar uma nítida melhora na evolução clínica dos pacientes que receberam a associação, sendo que 75% deles apresentaram evolução boa ou excelente, enquanto apenas um participante que recebeu placebo apresentou evolução boa. Quanto à avaliação psicológica, ao final do tratamento, 75% dos participantes que receberam a associação apresentaram resultados excelentes ou bons, o que não ocorreu com nenhum participante que recebeu placebo.

Ganança MM et al. Ação terapêutica da piracetam + di-hidroergocristina e da cinarizina nas síndromes vestibulares. Acta AWHO. 1985;4(3):178-181.

Ordosgoitia H, Castro C, Carbayeda M, Labella T. Ensayo clinico sobre la aplicacion de la asociacion piracetam y dihidroergocristina en cuadros vertiginosos de diferente etiologia. An Otorrinolaringol Ibero Am. 1989;16(3):271-9.

Angulo MS, Dantas CN. Avaliação clínica e psicológica da associação piracetam e di-hidroergocristina no tratamento da insuficiência vascular cerebral. Geriatria em Síntese 1986;3(2):13-17.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O piracetam é um agente nootrópico, derivado cíclico do ácido gama-aminobutírico (GABA), descoberto por acaso durante as pesquisas de novos agentes hipnóticos. Em estudos com animais, foram observados os efeitos do piracetam em facilitar o aprendizado e o armazenamento da memória de informações adquiridas, melhorar a transferência inter-hemisférica de informações através do corpo caloso e proteger o cérebro contra estímulos nocivos físicos ou químicos, incluindo a prevenção da amnésia retrógrada induzida por hipóxia. Esses efeitos são obtidos através do aumento dos níveis da adenosina trifosfato (ATP) no cérebro, estimulando a transformação do ADP em ATP, tanto em situações de oxigenação normal quanto em hipóxia. Outra ação que justifica os efeitos benéficos na formação da memória com o uso do piracetam é o aumento da liberação de dopamina na fenda sináptica. O piracetam também apresenta ação na transmissão colinérgica, por meio do aumento da liberação de acetilcolina. Esse é um importante mecanismo de ação, que explica o aumento da capacidade de memorização, principalmente nos casos de doenças degenerativas, em que ocorre a morte gradativa de neurônios colinérgicos. O piracetam não possui ação sedativa, analéptica, analgésica ou tranquilizante, segundo vários estudos de farmacodinâmica.

Administrado por via oral, o piracetam é completa e rapidamente absorvido, atingindo o pico de concentração plasmática em indivíduos em jejum em aproximadamente 30 minutos. O piracetam atravessa as barreiras hematoencefálica e placentária, sendo encontrado em todos os tecidos, exceto no tecido adiposo. A concentração do piracetam no tecido cerebral é alta, sendo as concentrações no córtex cerebral e no bulbo olfatório mais elevadas que a concentração plasmática. Não há metabolização do piracetam no corpo humano. Até o momento não foram encontrados metabólitos desta droga. Sua excreção é principalmente renal e cerca de 1 a 2% do total ingerido são encontrados nas fezes. A meia-vida de eliminação é de 5 a 6 horas. Nos pacientes com insuficiência renal crônica e irreversível, a meia-vida biológica é de 48 a 50 horas.

O mesilato de di-hidroergocristina é um derivado semissintético dos alcaloides do ergot. Trata-se de um alcaloide di-hidrogenado derivado dos alcaloides naturais do esporão do centeio e se diferencia do ergot por possuir dois átomos de hidrogênio a mais, saturando uma das uniões do ácido lisérgico. Essa diferença na estrutura química apresenta uma notável importância clínica, já que foi demonstrado que a administração do produto di-hidroderivado leva a uma vasodilatação ativa e redução da pressão arterial, efeito esse que não foi notado com a administração dos alcaloides naturais. A di-hidroergocristina apresenta alta afinidade por receptores α -adrenérgicos ($\alpha 1$ e $\alpha 2$), dopaminérgicos (D1 e D2) e serotoninérgicos, agindo como antagonista dos receptores adrenérgicos e como agonista parcial e antagonista dos receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos, respectivamente.

Em estudos experimentais, a atividade vasodilatadora central consiste na inibição do tônus vascular e estímulo do centro vasodilatador. A ação adenosinopérgica periférica da di-hidroergocristina também se mostrou superior à dos alcalóides naturais. Seu efeito no sistema nervoso central depende da resistência cerebrovascular inicial e não parece relacionado com a ação de bloqueio dos receptores alfa-adrenérgicos.

A di-hidroergocristina exerce um efeito inibitório na glicólise anaeróbica e no processo de oxidação aeróbica, interferindo tanto no sistema adenilciclásico, como no sistema fosfodiesterásico. O mesilato de di-hidroergocristina aumenta o fluxo sanguíneo cerebral e o consumo de oxigênio pelo cérebro. Por essa razão, os alcalóides di-hidrogenados são indicados no tratamento dos distúrbios de irrigação centrais ou periféricos, especialmente os de origem vasoespástica e em todos os estados patológicos originados por alteração da regulação vegetativa. Após administração oral, a absorção do mesilato de di-hidroergocristina pelo trato gastrointestinal é rápida, mas incompleta. Em estudo com voluntários sadios, a média do pico de concentração plasmática (C_{max}) foi de 0,28 $\mu\text{g/l}$ ocorrendo em 0,46 horas (T_{max}). Para o seu principal metabólito, a 8-hidroxi di-hidroergocristina, os valores foram 5,63 $\mu\text{g/l}$ e 1,04 horas, respectivamente. Os di-hidroergopeptídeos são submetidos a extenso metabolismo de primeira passagem no fígado e menos de 50% da dose absorvida chega a circulação sanguínea. A biodisponibilidade da di-hidroergocristina em termos de AUC (área sob a curva) foi de 15,7 $\mu\text{g/lh}$ quando determinada pela soma dos valores encontrados para a di-hidroergocristina (0,48 $\mu\text{g/lh}$) e para a 8-hidroxi di-hidroergocristina (15,22 $\mu\text{g/lh}$). Em estudo realizado com voluntários sadios, foi observado um grande volume de distribuição de 30772,99 L (+/- 5534,83). Isto é um sinal de distribuição uniforme da substância ativa em todos os tecidos, inclusive no cérebro. A meia-vida de distribuição encontrada foi de 2.797 horas (+/- 1.237). A meia-vida de eliminação encontrada foi de 3,5 horas para a di-hidroergocristina e 3,9 horas para a 8-hidroxi di-hidroergocristina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Isketam é contraindicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula, a outros derivados do ergot ou a derivados de pirrolidona.

Isketam é contraindicado também em pacientes portadores de Coreia de Huntington, pacientes com hemorragia cerebral ou com doença renal em estágio avançado.

Isketam não deve ser utilizado em pacientes com psicoses agudas ou crônicas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando os sintomas são de etiologia desconhecida, uma investigação diagnóstica cuidadosa deve ser realizada antes da prescrição de Isketam.

Pacientes com insuficiência renal e hepática podem necessitar de ajuste de dose. Nesses pacientes, Isketam deve ser usado com cautela e sob rigorosa supervisão médica. Em caso de tratamento por longo período em idosos, deve-se avaliar regularmente o funcionamento dos rins (que pode estar diminuído nesta população) para que o médico realize o ajuste da dose quando necessário.



Isketam deve ser administrado com cautela em pessoas que fazem uso de varfarina. O tempo de protrombina desses pacientes deve ser rigorosamente monitorizado e pode ser necessário o ajuste da dose do anticoagulante.

Pacientes que apresentarem tonturas, sonolência ou outros distúrbios do sistema nervoso central que possam comprometer sua habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas devem ser advertidos para não realizar estas atividades.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

Categoria de Gravidez: C

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

Não há estudos clínicos publicados que abordem o potencial de malformações fetais de Isketam e, portanto, seu uso durante a gravidez deve ser evitado. A excreção desta associação de medicamentos no leite materno é desconhecida e, portanto, seu uso durante a amamentação é desaconselhado. Sabe-se, no entanto, que o piracetam atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Piracetam

Gravidade moderada

Varfarina e acenocumarol: aumento do risco de sangramento quando o piracetam for associado a estes medicamentos.

Gravidade não especificada

Hormônios tireoideanos (T3 + T4): foram relatados confusão, irritabilidade e alteração do sono durante tratamento com piracetam e hormônios tireoideanos (T3 + T4).

Mesilato de di-hidroergocristina

Gravidade não especificada

Inibidores potentes do CYP3A4: como antirretrovirais (inibidores de protease e de transcriptase reversa), antibióticos macrolídeos, antifúngicos e fluoxetina, entre outros, podem elevar a concentração de di-hidroergocristina no sangue, aumentando o risco de intoxicação.

Triptanos e alcalóides do ergot: pode resultar em prolongamento das reações vasoespásticas e, portanto, um mínimo de 24 horas devem separar a administração das 2 classes de drogas.

Dopamina: A administração concomitante da dopamina e Isketam pode ocasionar isquemia periférica e gangrena.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Isketam é um comprimido róseo com a gravação “Isketam” em uma face.

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 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

Um comprimido a cada 8 horas, com duração do tratamento a critério médico.

Em pacientes com insuficiência renal ou hepática a dose deve ser ajustada, levando-se em consideração o grau de disfunção dos órgãos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas observadas com a di-hidroergocristina

Reações comuns (> 1/100 e ≤ 1/10): náuseas, epigastralgia.

Reações incomuns (> 1/1.000 e ≤ 1/100): prurido, cefaleia, sonolência, vermelhidão da pele, congestão nasal, diarreia.

Reações raras (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000): boca seca, tontura, vômitos, hipotensão, taquicardia, parestesia, constipação, alterações de deglutição, sudorese.

Reações muito raras (≤ 1/10.000): astenia, ondas de calor.

Reações com frequência desconhecida: bradicardia, ergotismo, porfiria.

Reações adversas observadas com o piracetam



Reações muito comuns (> 1/10): desconforto gástrico.

Reações comuns (> 1/100 e ≤ 1/10): agitação, náusea e cefaleia.

Reações incomuns (> 1/1.000 e ≤ 1/100): dor abdominal e alteração da função hepática.

Reações com frequência desconhecida: flatulência, alterações do sono, tontura, depressão, confusão.

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

Todo paciente com suspeita de intoxicação por Isketam deve ser levado imediatamente para um hospital, para que sejam tomadas as medidas de suporte e instituído o tratamento sintomático necessário.

Até o momento, não foram descritos casos de superdosagem desta associação ou da di-hidroergocristina isolada.

Os sinais vitais e estado mental devem ser monitorados e, assim como em outros casos de significativa superdosagem, devem ser solicitados exames de função hepática e hemograma.

Vômitos e sonolência excessiva foram relatados em casos de superdosagem com produtos do mesmo grupo do piracetam. A indução do vômito não é recomendada. Lavagem gástrica e uso do carvão ativado podem ser úteis. Eventualmente, pode-se utilizar a diurese forçada, que pode ser estimulada por via oral ou intravenosa.

Não existe qualquer antídoto conhecido ao mesilato de di-hidroergocristina e ao piracetam.

Os sintomas mais comuns na superdosagem pelos alcaloides de ergot são secundários ao vasoespasmo arterial focal ou generalizado e à isquemia de órgãos. Um paciente com suspeita de intoxicação pelos alcaloides do ergot deve ser levado imediatamente para um hospital, para que sejam tomadas as medidas de suporte de vida. O paciente deve ser monitorizado e deve receber o tratamento sintomático apropriado para cada condição clínica que apresentar como hipotensão, bradicardia, convulsões.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0033

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Via Dutra, Km 222,2

Guarulhos – SP

CNPJ 60.659.463/0001-91

Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/04/2015.

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2015	-	SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2015	-	SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2015	Atualização de texto de bula de acordo com a RDC 47/09	VP e VPS	- 400 MG + 1 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20