

SANDOMIGRAN®
(pizotifeno)

Novartis Biociências SA

Drágeas

0,5 mg

SANDOMIGRAN®

pizotifeno

APRESENTAÇÕES

Drágeas de 0,5 mg – Embalagens com 20 drágeas.

VIA ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada drácea contém 0,5 mg pizotifeno base que corresponde a 0,730 mg de malato de pizotifeno.

Excipientes: estearato de magnésio, talco, povidona, amido, lactose, óxido férreo amarelo, palmitato de cetila, dióxido de titânio, dióxido de silício, goma arábica e sacarose.

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

Tratamento profilático das cefaleias vasculares recorrentes, tais como:

- Enxaqueca típica e atípica;
- Cefaleias vasomotoras;
- Cefaleias em salvas (síndrome de *Horton*).

Sandomigran® é menos eficaz nas cefaleias tensionais e nas formas psicogênica e pós-traumática. Sandomigran® não age na crise de enxaqueca já estabelecida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ensaios clínicos controlados em pacientes sofrendo de ataques severos e frequentes de enxaqueca comum ou clássica compararam a eficácia de Sandomigran® versus placebo e outros agentes profiláticos de enxaqueca (particularmente metisergida, a qual foi o tratamento de escolha quando a maioria dos ensaios foram feitos). Embora os resultados desses ensaios mostrassem que na maioria dos casos Sandomigran® se apresentou significativamente melhor que placebo, os resultados de comparações com a metisergida foram variáveis. No geral, Sandomigran® foi levemente menos efetivo do que a metisergida e teve menos eventos adversos severos.

Ensaios clínicos comparando Sandomigran® com placebo

Cerca de 10 ensaios clínicos foram publicados comparando a eficácia de Sandomigran® com placebo.

Em estudos duplo-cego cruzados, utilizando placebo, Arthur & Hornabrook (1971) e Sjaastad & Stensrud (1969), demonstraram que Sandomigran® é significativamente mais efetivo que placebo na redução da incidência e severidade de ataques de dor de cabeça, do mesmo modo que Hughes e Foster demonstraram em 1971. Graham (1968) observou que Sandomigran® foi significativamente melhor que placebo no seu efeito na frequência de dores de cabeça, mas não a intensidade da dor.

De modo geral, Sandomigran® foi comparado com bloqueadores de canal de cálcio em seis estudos duplo-cego e, com exceção de 1 dos estudos, não foi notada diferença significante na eficácia de ambos os fármacos.

Nattero et al 1991 compararam lirusida e Sandomigran® para o tratamento de enxaqueca comum (enxaqueca sem aura). Uma análise dos resultados mostrou uma redução de 50% dos ataques em 34,88% dos pacientes que utilizaram Sandomigran® e 23-25% naqueles que receberam lisurida ($p \leq 0,05$).**Referências bibliográficas**

1. G P Arthur & R W Hornabrook, N Z Med J (1971), 73, pp 464-468. The treatment of migraine with BC 105 (pizotifen): a double blind trial. [3]
2. O Sjaastad, P Stensrud, Acta Neurol Scand (1969), 45, pp 594-600. Appraisal of BC-105 in migraine prophylaxis. [1]
3. R C Hughes & J B Foster, Curr. Ther. Res. (1971) 13 pp 63-8. BC-105 in the prophylaxis of migraine. [9]

4. J R Graham 'Headache rounds', The Faulkner Hospital, 1968 (inc. retrospective comparision with methysergida). [10]

5. G Nattero et al, Cephalgia (1991), 11, (Supplement 11), pp 218-219. Lisuride and pizotifen in the treatment of migraine without aura. [23]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: fármaco contra enxaqueca, código ATC: N02C X01.

Mecanismo de ação

O pizotifeno é caracterizado por seu efeito inibitório polivalente sobre as aminas biogênicas, como a serotonina, a histamina e a triptamina.

Farmacodinâmica

O pizotifeno é adequado para o tratamento profilático da enxaqueca, reduzindo a frequência das crises.

O pizotifeno também possui propriedades estimulantes do apetite.

Farmacocinética

Absorção

A absorção do pizotifeno no homem é rápida (meia-vida de absorção entre 0,5 e 0,8 hora) e quase completa. A biodisponibilidade absoluta é igual a 78%. Concentrações máximas no sangue são alcançadas 5 horas após uma administração única de 2 mg de pizotifeno por via oral (fármaco e conjugado N-glicuronídeo medidos juntamente).

Metabolismo

O pizotifeno é extensivamente metabolizado. A glicuronidação é a principal via de biotransformação, sendo o principal metabólito o conjugado N-glicuronídeo, o qual representa pelo menos 50% da concentração total no plasma e 60-70% da radioatividade da urina excretada.

Distribuição

A ligação às proteínas no plasma humano é da ordem de 91%. O volume de distribuição no homem é de 833 L e 70 L para o pizotifeno e seu N-glicuronídeo, respectivamente. Em ratos, a radioatividade fármaco-relacionada se distribui principalmente em órgãos bem perfundidos como fígado, rins e pulmões.

Eliminação

Uma porcentagem significativa do fármaco inalterado, correspondente a cerca de 18% da dose administrada, é encontrada nas fezes, provavelmente proveniente do intestino após excreção biliar do conjugado N-glicuronídeo. Menos de 1% da dose administrada é excretada inalterada na urina, enquanto 55% são excretados na forma de metabólitos. O principal metabólito, N-glicuronídeo, é eliminado com meia-vida de aproximadamente 23 horas. O pizotifeno inalterado tem, como calculado pela excreção na urina, uma meia-vida de eliminação comparável.

Populações especiais

Danos renais

Nenhum estudo específico de farmacocinética foi conduzido em pacientes com danos renais. Embora o pizotifeno seja primariamente eliminado na forma de metabólitos na urina, a possibilidade do acúmulo dos metabólitos inativos posteriormente levando ao acúmulo do fármaco inalterado não pode ser descartada. Deve-se ter cautela com pacientes com insuficiência renal e ajustes de doses podem ser necessários.

Danos hepáticos

Embora nenhum estudo específico de farmacocinética tenha sido conduzido em pacientes com danos hepáticos, o pizotifeno é extensivamente metabolizado no fígado e primariamente eliminado na forma de glicuronídeos na urina. Deve-se ter cautela com pacientes com danos hepáticos e ajustes de doses podem ser necessários.

Dados de segurança não clínicos

Toxicidade de dose repetida

Estudos de toxicidade de dose repetida com 2 anos de duração foram realizados em ratos e cachorros. Os órgãos alvo, baseado nos achados de histopatologia, foram fígado, rins e possivelmente a tireoide em ratos e fígado, tireoide e baço em cachorros. O nível de efeito não observado (NOEL) em ambos, ratos e cachorros, foi de 3 mg/kg, que é 30 vezes maior que a dose máxima recomendada diariamente para o humano.

Toxicidade reprodutiva

O malato hidrogenado de pizotifeno foi avaliado em múltiplos estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento para seus efeitos na fertilidade e sua embriotoxicidade, fetotoxicidade, teratogenicidade e desenvolvimento de potencial tóxico. Efeitos específicos na reprodução ou desenvolvimento não foram observados em camundongos, ratos ou coelhos até as maiores doses testadas de 30 mg/kg. Este nível de dose é maior que 300 vezes a dose máxima recomendada ao humano adulto que é de 0,09 mg/kg.

Mutagenicidade

Testes de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo* foram realizados e não revelaram nenhuma atividade mutagênica do malato hidrogenado de pizotifeno.

Carcinogenicidade

Um estudo de toxicidade em ratos de 2 anos não revelou qualquer lesão grave ou massas atribuídas à administração do malato hidrogenado de pizotifeno em doses de até 27 mg/kg, que é 300 vezes maior do que a dose máxima diária recomendada para humanos em mg/kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida ao pizotifeno ou a qualquer outro componente da formulação (veja “Composição”).

Sandomigran® não deve ser administrado a crianças com menos de 2 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Danos hepáticos foram relatados, que vão desde aumento das transaminases até hepatite grave. O tratamento com pizotifeno deverá ser interrompido se houver qualquer evidência clínica de disfunção hepática durante o tratamento e até que a causa da anormalidade no fígado for determinada. Tendo em vista o discreto efeito anticolinérgico do pizotifeno, recomenda-se cautela nos pacientes com glaucoma de ângulo fechado (exceto em casos tratados cirurgicamente com sucesso) ou com retenção urinária (por exemplo: hipertrofia prostática).

Crises epilépticas, como reações adversas, são mais frequentemente observadas em pacientes com epilepsia. Portanto, pizotifeno deve ser utilizado com cautela nestes pacientes.

Os sintomas de abstinência como a depressão, tremores, náuseas, ansiedade, mal estar, tontura, distúrbio do sono e perda de peso têm sido reportados após a interrupção abrupta do pizotifeno (vide “Reações adversas a medicamentos”), portanto recomenda-se a retirada gradual.

Pacientes com raros problemas hereditários de intolerância a galactose, deficiência de lactase severa ou má absorção de glicose-galactose não devem utilizar Sandomigran®.

Gravidez e lactação

Gravidez

Como os dados clínicos do pizotifeno na gravidez são muito limitados, Sandomigran® somente deve ser administrado na gravidez se houver absoluta necessidade.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez B.

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

Lactação

VPS4 = Sandomigran_Bula_Profissional

Embora as concentrações de pizotifeno detectadas no leite materno apresentem pouca probabilidade de afetar o lactente, o uso de Sandomigran® durante a lactação não é recomendado.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

O pizotifeno pode causar sedação, sonolência, vertigem e outros efeitos no sistema nervoso central. Portanto, deve-se ter cautela ao dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Pacientes em tratamento com Sandomigran® que apresentarem episódios de sedação e/ou sonolência devem evitar dirigir ou realizar tarefas as quais a falta de atenção possa colocá-los, assim como outros, em situações de risco.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As seguintes drogas podem apresentar interações medicamentosas com o pizotifeno se administrados concomitantemente:

Interações medicamentosas a serem consideradas

O pizotifeno é extensivamente metabolizado primariamente no fígado pela N-glicuronidação. Não se pode excluir concentrações plasmáticas aumentadas de pizotifeno sob a administração concomitante de drogas que exclusivamente sofram glicuronidação.

Cisaprida

A administração concomitante de pizotifeno com cisaprida pode levar a uma redução da eficácia de cisaprida.

Agentes do sistema nervoso central

Os efeitos centrais de sedativos, hipnóticos, anti-histamínicos (inclusive de certos preparados comumente utilizados contra o resfriado) e do álcool podem ser acentuados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz. O prazo de validade é de 36 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

As drágeas de Sandomigran® são brancas a levemente amareladas e circulares.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

População geral

A dose deve ser aumentada progressivamente, iniciando-se com 0,5 mg por dia. A dose média de manutenção é de 1,5 mg ao dia, em doses divididas ou em dose única à noite. Em casos refratários, o médico pode elevar gradativamente a dose até 3 - 4,5 mg ao dia, administrados em três doses fracionadas.

Crianças acima de 2 anos de idade

A dose diária inicial deve ser de 0,5 mg e pode ser aumentada até 1,5 mg, em doses divididas, ou 1 mg em dose única à noite.

Sandomigran® não deve ser administrado a crianças com menos de 2 anos de idade.

Populações especiais

Danos renais e hepáticos

Recomenda-se cautela em pacientes com danos renais ou hepáticos e ajustes de doses podem ser necessários

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos colaterais mais comuns são: estímulo do apetite, aumento de peso e sedação (incluindo sonolência e fadiga). As reações adversas estão classificadas de acordo com sua frequência, a mais frequente primeiro, utilizando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100, < 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Tabela 1 – Reações Adversas a Medicamentos

Distúrbios do sistema imune

Raros: reações de hipersensibilidade, edema facial.

Distúrbios metabólicos e nutricionais

Muito comuns: aumento do apetite e aumento de peso

Distúrbios psiquiátricos

Raros: depressão, estimulação do SNC (por exemplo, agressão, agitação), alucinação, insônia, ansiedade.

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: sedação (incluindo sonolência), vertigem.

Raro: parestesia.

Muito raros: crises epilépticas.

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: náusea, boca seca.

Incomum: constipação.

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo

Raros: urticária e *rash* (erupção cutânea).

Distúrbios dos tecidos musculoesquelético e conectivo

Raro: mialgia.

Distúrbios gerais

Comum: fadiga.

Reações adversas a medicamentos de relatos espontâneos pós-comercialização

As reações adversas a medicamentos a seguir foram identificadas com o pizotifeno baseadas em relatos espontâneos pós-comercialização. Uma vez que estas reações foram reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é sempre possível estimar confiavelmente suas frequências.

Distúrbios hepatobiliares

Desconhecida: aumento das enzimas hepáticas.

Distúrbios musculoesquelético e do tecido conectivo

Desconhecida: Câimbras musculares

Sintomas de abstinência

As reações de abstinência foram reportadas após a interrupção abrupta do pizotifeno, portanto recomenda-se a retirada gradual (vide “Precauções e advertências”). Sintomas de abstinência podem incluir: depressão, tremores, náuseas, ansiedade, mal estar, tontura, distúrbio do sono e perda de peso.

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

Sintomas

Sonolência, náusea, boca seca, taquicardia, pirexia, hipotensão, tontura, excitação (em crianças), depressão respiratória, convulsão (principalmente em crianças), coma.

Tratamento

Recomenda-se a administração de carvão ativado. No caso de ingestão muito recente, pode-se considerar a lavagem gástrica. Se necessário tratamento sintomático deve ser administrado, incluindo monitorização dos sistemas cardiovascular e sintomas respiratórios. Em casos de convulsões ou excitações, pode-se utilizar um benzodiazepínico.

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

MS - 1.0068.0069

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo – SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/12/2014.



CDS 22.03.11

2011-PSB/GLC-0365-s

VPS4

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
11/04/2013	0276852136	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VPS2	- 0,5 MG DRG CT BL AL PLAST INC x 20
09/04/2014	0267581141	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Dizeres Legais	VPS3	- 0,5 MG DRG CT BL AL PLAST INC x 20
16/01/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2014	1031828143	Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Convencional c/ prazo análise.	22/12/2014	- Dizeres Legais	VPS4	- 0,5 MG DRG CT BL AL PLAST INC x 20

SANDOMIGRAN (pizotifeno) / Drágeas / 0,5 mg