

**ARTANE<sup>®</sup>**

Apsen Farmacêutica S.A.

Comprimidos

2 mg e 5 mg

# ARTANE<sup>®</sup>

cloridrato de triexifenidil

APSEN

## **FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimidos

## **APRESENTAÇÕES**

Comprimidos de 2 mg e 5 mg. Caixas com 30 comprimidos

## **USO ORAL**

## **USO ADULTO**

## **COMPOSIÇÃO**

<b>Cada comprimido contém:</b>	<b>2 mg</b>	<b>5 mg</b>
cloridrato de triexifenidil .....	2 mg	5 mg
Excipientes* qsp .....	1 comp.	1 comp.

\*Excipientes: Amido de milho, amido de milho pregelatinizado, fosfato de cálcio dibásico e estearato de magnésio.

## **INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é destinado como adjuvante no tratamento de todas as formas de parkinsonismo (pós-encefalítico, arterioesclerótico e idiopático). É frequentemente útil como terapia adjuvante no tratamento destas formas de parkinsonismo com levodopa. Adicionalmente, é indicado para o controle de distúrbios extrapiramidais causados por medicamentos que agem sobre o Sistema Nervoso Central, tais como dibenzoxazepinas, fenotiazinas, tioxantenos e butirofenonas.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Estudos clínicos mostraram que o cloridrato de triexifenidil é eficaz como coadjuvante no tratamento de todas as formas de parkinsonismo e para o controle de distúrbios extrapiramidais.

Um estudo relata que Artane (cloridrato de triexifenidil) havia sido estudado por diversos investigadores que referiram melhora de 70% nos sintomas de parkinsonismo. Effron, então, descreve o estudo clínico conduzido no Hospital Bellevue, no qual foram estudados 45 pacientes com Doença de Parkinson, a maioria destes pacientes com a enfermidade em estágio adiantado. Cada um dos pacientes recebeu Artane na dose de 1 mg, três vezes ao dia, após as refeições. Esta dose foi gradualmente aumentada até a dose máxima de 5 mg, 4 vezes ao dia, durante a quarta semana. Trinta e três pacientes demonstraram algum grau de benefício com Artane, o que corresponde a uma melhora de 73,3%. Dentre estes 33 pacientes, 3 classificaram sua melhora como importante, 10 tiveram melhora moderada e os 20 restantes referiram melhora leve.(Effron AS **How to treat parkinsonism** GP 1951 4(4): 61-3)

Abe & Yanagihara, do Departamento de Neurologia do Hospital Universitário de Osaka, em 1996, relatam um caso de hemiparkinsonismo subsequente a uma hemorragia na substância nigra contralateral. Este hemiparkinsonismo respondeu ao tratamento com triexifenidil (2 mg duas vezes ao dia) e deteriorou após a descontinuação deste medicamento. (Abe K, Yanagihara T. **Hemiparkinsonism following haemorrhage in the contralateral substantia nigra**. Neuroradiology. 1996; 38 Suppl 1:S67-9).

Os anticolinérgicos assumem um papel de adjuvante no tratamento da Doença de Parkinson; entretanto sua importância permanece por ter um mecanismo de ação alternativo o qual pode aliviar alguns dos sintomas da doença, em particular os tremores involuntários de repouso. Utilizados como monoterapia no início do curso da doença, agem de maneira sinérgica com levodopa em fases mais avançadas. Devido ao fato dos anticolinérgicos serem utilizados no início da progressão da enfermidade, podem potencialmente ajudar em retardar a necessidade de tratamento com levodopa. Isto pode permitir que o paciente consiga um uso otimizado de levodopa no curso da doença. Além disto, os anticolinérgicos são clinicamente úteis na diminuição dos efeitos colaterais extrapiramidais associados ao uso de agentes antipsicóticos. (Brocks DR. **Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: An overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective**. J Pharm Pharm Sci. 1999; 2(2):39-46).

Em 2002, Yamada *et al* publicam uma descrição de caso de um paciente com 41 anos de idade com parkinsonismo e sinais extrapiramidais. Ele não foi responsivo a levodopa e agonistas de receptores de dopamina, mas respondeu dramaticamente a triexifenidil (2 mg duas vezes ao dia por duas semanas, seguido de 2 mg três vezes ao dia). (Yamada H, Momose T, Okada M, Kuroiwa Y. **Anticholinergic drugs: response of parkinsonism not responsive to levodopa**. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 72(1):111-3).

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

O cloridrato de triexifenidil é um antiespasmódico sintético, sendo substituto piperidínico do cloridrato de 3-(1-piperidil)-1-fenil-ciclohexil-1-propanol, que exerce um efeito inibitório direto sobre o Sistema Nervoso Parassimpático. Também possui efeito relaxante na musculatura lisa exercido tanto diretamente sobre o próprio tecido muscular, como indiretamente através de um efeito inibitório sobre o Sistema Parassimpático. Suas propriedades terapêuticas são similares às da atropina, embora os efeitos colaterais indesejáveis sejam, geralmente, menos frequentes e graves do que com esta substância.

#### **Farmacocinética:**

O cloridrato de triexifenidil, quando administrado por via oral, é rapidamente absorvido, de forma que não existem muitos dados farmacocinéticos relatados sobre sua absorção, transporte, metabolização e eliminação.

O cloridrato de triexifenidil, quando administrado por via oral, é rapidamente absorvido, apresentando pico da concentração plasmática após 1,3 horas.

#### **Biodisponibilidade:**

A biodisponibilidade do cloridrato de triexifenidil, após administração oral, é alta.

#### **Transporte e Metabolismo:**

O triexifenidil é administrado sob a forma de cloridrato, com absorção rápida após administração oral.

O tempo para o pico de concentração (80 mcg/L após dose oral única) é de 1,3 horas.

#### **Excreção:**

A excreção do cloridrato de triexifenidil ocorre por via renal, onde 76% são excretados.

A meia vida de eliminação é de 3,7 horas.

A eliminação do triexifenidil segue a cinética de primeira passagem e não há nenhuma relação com o tempo de terapia.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

ARTANE® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao cloridrato de triexifenidil ou a qualquer um de seus componentes, e pacientes com glaucoma de ângulo agudo.

**O cloridrato de triexifenidil está classificado na categoria C de risco na gravidez.**

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

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

- O produto ARTANE® é de uso oral.
- ARTANE® pode prejudicar as habilidades mentais e/ou físicas necessárias para o desempenho de tarefas perigosas tais como operação de máquinas ou direção de veículos motorizados. Os pacientes devem se alertados quanto à operação de máquinas, incluindo automóveis, até que estejam razoavelmente certos de que a terapia com ARTANE® não esteja afetando adversamente sua habilidade em realizar tais atividades.
- Devido aos efeitos sedativos aumentados, os pacientes devem ser alertados a evitar o uso de bebidas alcoólicas ou outros depressores do Sistema Nervoso Central, enquanto estiverem tomando ARTANE®.
- Como esta medicação pode aumentar a susceptibilidade ao calor (distúrbios gastrintestinais, febre, intolerância ao calor), sua utilização deve ser cautelosa em clima quente.
- Os pacientes devem ser avisados a relatar a ocorrência de qualquer distúrbio gastrintestinal, febre ou intolerância ao calor imediatamente, uma vez que íleo paralítico, hipertemia ou intolerância ao calor podem ocorrer.
- Se ocorrer algum desarranjo gastrintestinal, ARTANE® deve ser ingerido junto com alimentos.
- Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sua pressão ocular.
- Os pacientes com distúrbios cardíacos, hepáticos ou renais, ou apresentando hipertensão, devem ser monitorizados atentamente.
- Como ARTANE® possui propriedades similares à atropina, os pacientes em tratamento a longo prazo devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a reações desagradáveis.
- Como ARTANE® apresenta atividade parassimpatolítica, deve ser usado com cuidado em pacientes com glaucoma, doença obstrutiva do trato gastrintestinal ou geniturinário e, em idosos do sexo masculino, com possível hipertrofia prostática.
- Glaucoma incipiente pode ser precipitado pelas drogas parassimpatolíticas tais como ARTANE®.
- Discinesia tardia pode ocorrer em alguns pacientes em terapia a longo prazo com antipsicóticos ou após a interrupção da terapia com estes medicamentos. Os agentes antiparkinsonianos não aliviam os sintomas da discinesia tardia e, em alguns casos, podem agravá-los. Entretanto, o parkinsonismo e a discinesia tardia frequentemente co-existem em pacientes recebendo tratamento neuroléptico crônico, e a terapia anticolinérgica com ARTANE® pode aliviar alguns destes sintomas de parkinsonismo.

ARTANE® não é recomendado para uso em pacientes com discinesia tardia, a menos que tenham doença de Parkinson concomitante.

- Os pacientes com arteriosclerose ou com histórico de idiossincrasia a outras drogas podem apresentar reações de confusão mental, agitação, distúrbio de comportamento ou náuseas e vômitos. Deve-se permitir que tais pacientes desenvolvam uma tolerância pela administração inicial de uma pequena dose e pelo aumento gradual até que um nível eficaz seja atingido. Se uma reação grave ocorrer, a administração da droga deve ser descontinuada por alguns dias e, em seguida, retomada com uma dosagem menor. Os distúrbios psiquiátricos podem resultar do uso indiscriminado (levando à superdosagem) para manter a euforia continuada (Ver abuso e dependência).
- Os pacientes a serem tratados com ARTANE® devem passar por uma avaliação gonioscópica antes do início da terapia, e deve-se monitorizar a pressão intra-ocular.
- ARTANE® deve ser administrado com cuidado em clima quente, especialmente quando administrado concomitantemente com outras drogas do tipo da atropina, para doentes crônicos, alcoolismo, com doenças do Sistema Nervoso Central, ou aqueles que realizam trabalhos manuais em ambientes quentes. Anidrose pode ocorrer mais rapidamente quando algum distúrbio de suor já existe. Se houver evidência de anidrose, a possibilidade de hipertermia deve ser considerada. A dosagem deve ser diminuída de forma que a habilidade de manter o equilíbrio do calor do corpo via transpiração não seja prejudicado. Anidrose grave e hipertermia fatal ocorreram com o uso de anticolinérgicos nas condições descritas acima.

#### Abuso e Dependência

A possibilidade do paciente em desencadear a auto administração repetida que geralmente resulta em tolerância, abstinência e comportamento compulsivo de consumo com **Artane® (cloridrato de triexifenidil)** deve ser considerada, devido a suas propriedades estimulantes e euforizantes.

#### Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados sobre a segurança do uso do cloridrato de triexifenidil em mulheres grávidas ou mulheres com potencial de engravidar. Deve-se pesar os potenciais benefícios de tratamento com cloridrato de triexifenidil contra os potenciais de riscos antes de utilizar ARTANE® durante a gravidez.

Não se recomenda a administração de ARTANE® durante a gravidez, exceto sob supervisão médica.

**O cloridrato de triexifenidil está classificado na categoria C de risco na gravidez.**

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

### Amamentação

Não se sabe se esta droga é excretada no leite humano. Como muitas drogas são excretadas no leite humano, deve-se tomar cuidado ao administrar ARTANE® a lactantes.

### Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

### Geriatrics

As doses e cuidados para pacientes idosos são as mesmas recomendadas para os adultos, devendo ter o acompanhamento médico.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

- Canabinóides, barbitúricos, opiáceos e álcool podem ter efeitos aditivos com ARTANE® e, desta forma, existe um potencial de abuso.
- O uso concomitante de álcool ou outros depressores do Sistema Nervoso Central com ARTANE® pode causar aumento dos efeitos sedativos.
- Inibidores da monoaminoxidase e antidepressivos tricíclicos que possuem atividade anticolinérgica significativa podem intensificar os efeitos anticolinérgicos dos agentes antidiscinéticos devido às atividades anticolinérgicas secundárias dessas medicações.

### **Interações medicamento-exame laboratorial**

Não há relato de interferência do cloridrato de triexifenidil em exames laboratoriais.

## **7. CUIDADOS COM O ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

ARTANE® deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade de ARTANE® é de 24 meses após a data de fabricação

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem**

**Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

ARTANE® comprimido de 2 mg é branco, biconvexo, circular, vincado em uma das faces.

ARTANE® comprimido de 5 mg é branco, plano, circular, vincado em uma das faces.

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

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

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

### **Uso Adulto**

O produto ARTANE® é apresentado na forma de comprimidos de 2 mg e 5 mg.

O produto é de uso oral.

A posologia deve ser individualizada. A dose inicial deve ser baixa e, em seguida, aumentada gradualmente, especialmente em pacientes com mais de 60 anos de idade.

A ingestão de ARTANE® antes ou após as refeições deve ser determinada de acordo com a reação do paciente. Pacientes pós-encefálicos, que são, normalmente, mais susceptíveis à salivação excessiva, podem preferir tomá-lo após a refeição e podem, além disso, requerer pequenas quantidades de atropina, que sob tais circunstâncias é, algumas vezes, um adjuvante eficaz. Se ARTANE® tender a secar a boca excessivamente, deve ser tomado antes das refeições, a menos que cause náuseas. Se for tomado após as refeições, a sede algumas vezes induzida pode ser controlada com balas de menta, gomas de mascar ou água.

### **Parkinsonismo Idiopático**

Como terapia inicial para parkinsonismo, 1 mg de ARTANE® pode ser administrado no primeiro dia, por via oral. A dose pode ser aumentada em incrementos de 2 mg a intervalos de três a cinco dias, até que um total de 6 a 10 mg seja administrado diariamente.

### **Limite máximo diário:**

A dose diária total dependerá do que é considerado como nível ideal. Muitos pacientes obtêm benefício máximo do total diário de 6 a 10 mg, mas alguns pacientes, principalmente aqueles que se encontram no grupo pós-encefálico, podem requerer uma dose diária total de 12 a 15 mg.

### **Parkinsonismo Induzido por Droga**



A quantidade e a frequência da dose de ARTANE® necessária para controlar as reações extrapiramidais aos tranqüilizantes comumente empregados, notadamente as fenotiazinas, tioxantenos e butirofenonas, devem ser determinadas empiricamente.

É aconselhável começar a terapia com uma dose única de 1 mg, por via oral. Se as manifestações extrapiramidais não forem controladas em algumas horas, as doses subseqüentes podem ser progressivamente aumentadas até que o controle satisfatório seja atingido. O controle satisfatório pode, algumas vezes, ser mais rapidamente atingido reduzindo-se temporariamente a dosagem do tranqüilizante ao instituir a terapia com ARTANE® e, então, ajustando-se a dosagem de ambas as drogas até que o efeito traquilizante desejado seja mantido sem o início de reações extrapiramidais.

Algumas vezes é possível manter o paciente com uma dosagem baixa de ARTANE® após as reações permanecerem sob controle por vários dias. Têm sido reportados casos nos quais estas reações permaneceram em remissão por longos períodos após a terapia com ARTANE® ter sido descontinuada.

#### **Limite máximo diário:**

A dosagem diária total normalmente varia entre 5 e 15 mg, embora, em alguns casos, estas reações tenham sido controladas satisfatoriamente com 1 mg diariamente.

#### **Uso Concomitante com Levodopa**

Quando ARTANE® for usado concomitantemente com levodopa, a dose usual de cada um deles pode ser reduzida. Ajuste cuidadoso é necessário, dependendo dos efeitos colaterais e grau de controle de sintomas. Uma dosagem de ARTANE® de 3 a 6 mg diariamente, em doses divididas, é, normalmente, adequada.

#### **Uso Concomitante com Outros Inibidores Parassimpáticos**

ARTANE® pode ser substituído, total ou parcialmente, por outros inibidores parassimpáticos. A técnica usual é a substituição parcial inicialmente, com redução progressiva da outra medicação, à medida em que a dose de cloridrato de triexifenidil é aumentada.

**Limite máximo diário:** A ingestão diária total de ARTANE® é melhor tolerada se dividida em 3 doses e tomada às refeições. Altas doses (> 10 mg por dia) podem ser divididas em 4 partes, com 3 doses administradas às refeições e a quarta ao deitar.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Efeitos colaterais leves, tais como secura da boca, visão turva, vertigem, náusea leve ou nervosismo, ocorrerão em 30 a 50% dos pacientes. Estas sensações, entretanto, são muito menos intensas com ARTANE® do que com os alcalóides de beladona e causam, geralmente, menos transtornos do que o parkinsonismo não aliviado. Tais reações tendem a se tornar menos pronunciadas e até mesmo a desaparecer com a continuação do tratamento. Mesmo antes destas reações desaparecerem espontaneamente, elas podem ser controladas com um ajuste cuidadoso da forma de dosagem, quantidade do medicamento ou intervalo entre as doses.

Casos isolados de parotidite supurativa secundárias à secura excessiva da boca, erupções cutâneas, dilatação do cólon, íleo paralítico e certas manifestações psiquiátricas tais como delírio, alucinações e paranóia, sendo que todas elas podem ocorrer com qualquer medicamento semelhante à atropina, foram raramente relatados com ARTANE®.

Os efeitos colaterais potenciais associados ao uso de qualquer medicamento semelhante à atropina, como disfunções cognitivas, incluem confusão e prejuízo da memória, constipação, sonolência, hesitação ou retenção urinária, taquicardia, dilatação das pupilas, pressão intra-ocular aumentada, fraqueza, vômito e cefaléia.

A ocorrência de glaucoma de ângulo fechado em pacientes que estão recebendo cloridrato de triexifenidil tem sido relatada.

Além dos eventos adversos observados em adultos, os seguintes eventos adversos têm sido relatados na literatura, em pacientes pediátricos: hipercinesia, psicose, esquecimento, perda de peso, agitação, coreia e alterações no sono.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm) ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

A DL<sub>50</sub> oral média de ARTANE® foi relatada como sendo 365 mg/kg (variação de 325 a 410 mg/kg) em camundongos e 1660 mg/kg (1420 a 1940 mg/kg) em ratos. A uma dose de 40 mg/kg, cães apresentaram emese, agitação seguida por sonolência, distúrbios de equilíbrio e midríase. Em seres humanos, doses de até 300 mg (5 mg/kg) foram ingeridas sem a ocorrência de fatalidade ou sequelas. Entretanto, casos raros de morte associados com superdosagem de triexifenidil com outros agentes depressores do Sistema Nervoso Central foram relatados quando administrado em pacientes com condição respiratória comprometida. As concentrações de triexifenidil no sangue associadas às fatalidades variaram de 0,03 a 0,08 mg/L.

### Sinais e Sintomas

A superdosagem com ARTANE® produz sintomas centrais típicos de intoxicação por atropina (síndrome anticolinérgica central). O diagnóstico correto depende do reconhecimento dos sinais periféricos de bloqueio parassimpático, incluindo pupilas dilatadas e apáticas; pele quente e seca; vermelhidão facial; diminuição das secreções da boca, faringe, nariz e brônquios; respiração obstruída; temperatura elevada, taquicardia, arritmias cardíacas; ruídos intestinais diminuídos e retenção urinária. Sinais neuropsiquiátricos tais como delírio, desorientação, ansiedade, alucinação, ilusão, confusão, incoerência, agitação, hiperatividade, ataxia, perda de memória, paranóia e agressividade podem estar presentes. A condição pode progredir até letargia, coma, paralisia, ataque cardíaco e respiratório e morte.

### Conduta de superdose

O tratamento da superdosagem aguda envolve terapia sintomática e de suporte. A lavagem gástrica ou outros métodos para limitar a absorção devem ser instituídos. Uma pequena dose de diazepam ou um barbitúrico com ação rápida podem ser administrados caso a excitação do Sistema Nervoso Central seja observada. Fenotiazinas são contra-indicadas, pois a toxicidade pode ser intensificada devido à sua ação antimuscarínica, causando coma. Suporte respiratório, respiração artificial ou agentes vasopressores podem ser necessários. Hiperpirexia deve ser revertida, o volume de líquido deve ser repostado e o equilíbrio ácido deve ser mantido. A cateterização urinária pode ser necessária. Não se sabe se ARTANE® é dialisável.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **DIZERES LEGAIS**

Reg. MS nº 1.0118.0604

Farmacêutica Responsável: Alexandre Tachibana Pinheiro - CRF SP nº 44.081

Registrado e Fabricado por APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 - São Paulo - SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Centro de Atendimento ao Consumidor: 0800 16 5678

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA**





### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA<sup>1</sup>

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula <sup>2</sup>	Versões (VP/VPS) <sup>3</sup>	Apresentações relacionadas <sup>4</sup>
15/04/2013	0284221131	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12			Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12		DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 2mg x 30 comprimidos - 5mg x 30 comprimidos

<sup>1</sup> Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

<sup>2</sup> Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

<sup>3</sup> Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

<sup>4</sup> Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.