

KETOSTERIL
aminoácidos + análogos

Comprimido revestido

Fabricação: Portugal

KETOSTERIL
aminoácidos + análogos

Forma farmacêutica e apresentações:
Comprimido revestido.

Caixa com 20 ou 100 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido contém:

3-metil-2-oxo-valerato de cálcio (α -ceto-análogo da isoleucina).....	67 mg
4-metil-2-oxo-valerato de cálcio (α -ceto-análogo da leucina)	101 mg
2-oxo-3-fenil-propionato de cálcio (α -ceto-análogo da fenilalanina).....	68 mg
3-metil-2-oxo-butirato de cálcio (α -ceto-análogo da valina)	86 mg
2-hidróxi-4-metil-tio-butirato de cálcio (α -hidróxi-análogo da metionina)	59 mg
monoacetato de lisina (lisina 75 mg)	105 mg
treonina	53 mg
triptofana	23 mg
histidina	38 mg
tirosina	30 mg
Excipientes q.s.p.....	1 comprimido
(amido, crospovidona, talco, dióxido de silício, estearato de magnésio, macrogol, amarelo de quinolina E – 104, poli-(butimetacrilato [2- dimetil- aminoetil]- metacrilato, metilmetacrilato) 1:2:1, triacetina, dióxido de titânio, povidona)	

Teor de nitrogênio / comprimido revestido 36 mg

Cálcio / comprimido revestido 1,25 mmol = 50 mg

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Ketosteril[®] é usado na prevenção e tratamento de danos causados pelo metabolismo falho ou deficiente de proteínas, na doença renal crônica em conjunto com uma ingestão proteica limitada a 40 g/dia ou menos (adulto). Normalmente, isto se aplica a pacientes que apresentem taxa de filtração glomerular menor que 25 mL/min.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nos últimos anos, uma grande quantidade de dados experimentais sugeriu que a restrição proteica, na forma de LPD (dieta hipoproteica) (0.6 g proteína/kg peso corporal ideal/dia) ou VLPD (dieta muito pobre em proteínas) (0.3 g de proteína/kg peso corporal ideal/dia) suplementada com cetoácidos e aminoácidos (Ketosteril[®]: 1 comprimido/5 kg de peso corporal ideal/dia ou 0.1 g/kg/peso corporal ideal/dia) retardariam a progressão da DRC (Doença Renal Crônica)^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

Especialmente a VLPD suplementada com Ketosteril[®] foi definida como o melhor tratamento para reduzir a progressão do DRC^(9,10,11,12,13,14).

Existe uma enorme variedade de estudos a respeito das restrições proteicas, que podem ser classificados de acordo com diversas características, tais como número de pacientes, resultado do estudo e diferenças de método.

Diversas pequenas investigações clínicas mostraram o benefício terapêutico da VLPD suplementada com cetoácidos e aminoácidos na progressão da insuficiência renal^(15, 16, 17, 18, 19, 20, 21), bem como sua superioridade em relação à LPD^(22,19).

O maior estudo, multicêntrico, prospectivo (nunca feito antes) – Estudo da Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD) foi realizado nos EUA. O efeito da restrição proteica e o controle da pressão sanguínea, na progressão da doença renal, foram estudados de uma maneira randomizada, em 840

pacientes com insuficiência renal causada por fatores diversos. No estudo A, que incluiu 585 pacientes com insuficiência renal moderada (25 a 55 mL/min/1.73 m²), a restrição proteica de 0.58 g/kg de peso corporal ideal/dia, não levou a diminuição significativa da taxa de declínio da TFG (taxa de filtração glomerular), em 3 anos, quando comparada a pacientes recebendo uma dieta sem restrição proteica (1.3 g/kg de peso corporal ideal/dia). O declínio da TFG no grupo de pouca proteína foi 10.9, comparada aos 12.1 no grupo sem restrição. Entretanto, a taxa de declínio na TFG estava significativamente mais vagarosa, 4 meses após a introdução da LPD ($p = 0.009$) e no último seguimento (138, 156). Além disto, houve uma correlação positiva entre a ingestão proteica e a redução da TFG, 4 meses após a introdução da LPD quando comparada com o grupo sem restrição²³.

No estudo B, que incluiu 255 pacientes com doença renal mais grave (13 a 24 mL/min/1.73 m²), houve um declínio mais lento na função renal no grupo indicado para VLPD suplementada com cetoadácidos e aminoácidos (0.28 g de proteína/kg peso corporal ideal/dia) comparado àqueles que ingeriram uma dieta de 0.58 g de proteína/kg de peso corporal ideal/dia²³. Por causa da falta de significância estatística convincente, uma análise secundária foi iniciada (Feasibility Study). Este estudo tinha o propósito primário de testar os procedimentos e estratégias de recrutamento de toda a escala do MDRD-Study. Após o re-exame do critério de exclusão, 63 pacientes com doença renal avançada foram indicados para LPD ou para VLPD suplementada com aminoácidos essenciais, ou uma mistura de aminoácidos essenciais e cetoadácidos. A comparação dos pares mostrou que a média de perda da TFG para o grupo VLPD suplementada com cetoadácidos e aminoácidos (3.0 ± 0.9 mL/min/ano) foi 53% mais lento que a taxa de perda no grupo VLPD suplementada com aminoácidos (6.4 ± 0.9 mL/min/ano) em pacientes com doença renal avançada (7.5 a 24 mL/min/1.73 m²).

Resultados similares foram previamente observados durante a comparação de VLPD suplementada com aminoácidos essenciais ou uma mistura de cetoadácidos e aminoácidos (Ketosteril®) (24, 17, 25, 13, 26, 27, 21).

Schmicker et al²⁵ observaram que os valores de creatinina sérica caíram significativamente mais rápidos no grupo com suplementação de aminoácidos que no grupo suplementado com Ketosteril®. Deste modo, parece que a composição do suplemento pode influenciar o declínio da TFG adicionalmente ao nível de ingestão proteica (24, 28, 13, 27, 21).

Quando os resultados do MDRD-Study foram combinados com relatos anteriores e comparados com diferentes meta-análises, os dados suportaram fortemente a efetividade da restrição proteica no retardo do início da doença renal em fase terminal, tanto na insuficiência renal diabética como na não diabética (18, 29, 30, 3, 4). Uma recente meta-análise publicada pela Cochrane Library, concluiu que a redução da ingestão proteica em pacientes com DRC, reduz em 40 % a ocorrência de morte renal quando comparada com a ingestão elevada ou irrestrita de proteína. Por este motivo, a intervenção nutricional deve ser proposta para os pacientes com DRC o mais breve possível³⁰.

Referências Bibliográficas:

1. D'Amico, G.; Gentile, M.G.; Fellin, G.; Manna, G.; Cofano, F. (1994): Effect of dietary protein restriction on the progression of renal failure: a prospective randomized trial. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 9, 1590-1594
2. Ihle, B.V.; Becker, G.J.; Whitworth, J.A.; Charlwood, R.A.; Kincaid-Smith, P.S. (1989): The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *New Engl. J. Med.*, 32, 1773-1777
3. Kasiske, B.L.; Lakatua, J.D.A.; Ma, J.M.; Luis, T.A. (1998): A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am. J. Kidney Dis.*, 31, 954-961
4. Pedrini, M.T.; Levey, A.S.; Lau, J.L.; Chalmers, T.C.; Wang, P.H. (1996): The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta analysis. *Ann. Intern. Med.*, 124, 627-632
5. Teplan, V.; Schuck, O.; Knotek, A.; Hajny, J.; Horackova, M.; Kvapil, M. (2003): Enhanced metabolic effect of erythropoietin and keto acids in CRF patients on low-protein diet: Czech multicenter study. *Am. J. Kidney Dis.*, 41 (Suppl 1), S26-S30.
6. Teplan, V.; Schuck, O.; Knotek, A.; Hajny, J.; Horackova, M.; Skibova, J.; Maly, J. (2001a): Effects of low- protein diet supplemented with ketoacids and erythropoietin in chronic renal failure: a long-term metabolic study. *Annals of Transplantation*, 6, 47-53

7. Teplan, V.; Schuck, O.; Votruba, M.; Poledne, R.; Kazdova, L.; Skibova, J.; Maly, J. (2001b): Metabolic effects of keto acid – amino acid supplementation in patients with chronic renal insufficiency receiving a low-protein diet and recombinant human erythropoietin – a randomised controlled trial. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 113, 661-669
8. Zeller, K.; Whittaker, E.; Sullivan, L.; Raskin, P.; Jacobson, H.R. (1991): Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.*, 324, 78-84
9. Klahr, S. (1996): Role of dietary protein and blood pressure in the progression of renal disease. *Kidney Int.*, 49, 1783-1786
10. MacKenzie, H.S.; Brenner, B.H. (1998): Current strategy for retarding progression of renal disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 31, 161-170
11. Prakash, S.; Pande, D.; Sharma, A.; Gupta, K.K.; Suresh, K.; Kulkarni, H.G. (2002): Very low protein diet plus ketoanalogues versus low protein diet plus placebo in pre-dialytic chronic renal failure. *Clin. Nutr.*, 21 (Suppl 1), 64-65
12. Prakash, S.; Pande, P.D.; Sharma, S.; Sharma, D.; Bal C.S.; Kulkarni, H. (2004): Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Trial to Evaluate Efficacy of Ketodiet in Predialytic Chronic Renal Failure. *J. Renal Nutr.*, 14, 89-96
13. Teschan, P.E.; Beck, G.J.; Dwyer, J.T.; Greene, T.; Klahr, S.; Levey, A.S.; Mitch, W.E.; Snetselaar, L.G.; Steinman, T.O.; Walser, M. (1998): Effect of a ketoacid-amino acid-supplemented very low protein diet on the progression of advanced renal disease: a reanalysis of the MDRD feasibility study. *Clin. Nephrol.*, 50, 273-283
14. Zakar, G. for the study group (2001): The effect of keto acid supplement on the course of chronic renal failure and nutritional parameters in predialysis patients and patients on regular hemodialysis therapy. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 113, 688-694
15. Aparicio, M.; Combe, C.; Lafage, M.H.; de Prècigout, V.; Potaux, L.; Bouchet, J.L. (1993): In advanced renal failure, dietary phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism independent of changes in the level of calcitriol. *Nephron*, 63, 122-123
16. Barsotti, G.; Cupisti, A.; Morelli, E.; Ciardella, F.; Giovannetti, S. (1989): Conventional low protein diet (CLPD) and special organ supplemented diet (SD): effects on metabolic acidosis (MA) and total hydrogenion excretion in chronic renal failure (CRF). *Abstr. XXVIth Congress EDTA, Göteborg*, 245
17. Combe, C.; Deforges-Lasseur, C.; Caix, J.; Pommereau, A.; Marot, D.; Aparicio, M. (1993): Compliance and effects of nutritional treatment on progression and metabolic disorders of chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant*, 8, 412-418
18. Fouque, D.; Laville, M.; Boissel, J.P.; Chifflet, R.; Labeeuw, M.; Zech, P.Y. (1992): Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta analysis. *BMJ*, 304, 16-220
19. Jungers, P.; Chauveau, P.H.; Francois, P.; Lebki, B.; Ciancioni, C.; Man, N.K. (1987): Comparison of ketoacids and low protein diet on advanced chronic renal failure progression. *Kidney Int.*, 32, Suppl. 22, 67-71
20. Romero, J.; Treviño, A.; Mondragón, L.; Reyes, D. (1998): Effects of the very low protein diet (VLPD) supplemented with alfa-ketoanalogues (KA) in moderated chronic renal failure. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 110, 40

21. Walser, M.; Hill, S.B.; Ward, L.; Magder, L. (1993): A crossover comparison of progression of chronic renal failure: ketoacids versus amino acids. *Kidney Int.*, 43, 933-939
22. Chauveau, P.; Lebkiri, B.; Ployard, F.; Ciancioni, C.; Man, N.K.; Jungers, P. (1986): Effet des cétoanalogues des acides aminés essentiels sur la progression de l'insuffisance rénale chronique avancée: étude prospective contrôlée, *Néphrologie*, 4, 137-142
23. Levey, A.S.; Adler, S.; Caggiula, A.W.; England, B.K.; Greene, T.; Hunsicker, L.G.; Kusek, J.W.; Rogers, N.L.; Teschan, P.E. for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group (1996): Effect of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the modification of diet in renal disease study. *Am. J. Kidney Dis.*, 7, 652-663
24. Aparicio, M.; Gin, H.; de Prècigout, V.; Moat, D.; Winnock, S.; Morel, D.; Bouchet, J.L.; Potaux, L. (1990): Compliance with low-protein diet by uremic patients: three years' experience. *Contrib. Nephrol.*, 81, 71-78
25. Schmicker, R.; Fröhling, P.T.; Goetz, K.H.; Kaschube, I.; Rakette, I.; Vetter, K. (1986): Influence of low protein diet supplemented with amino acids and keto acids on the progression of chronic renal failure. *Contr. Nephrol.*, 53, 121-127
26. Walser, M.; Hill, S.; Tomalis, E.A. (1996): Treatment of nephrotic adults with a supplemented, very low protein diet. *Am. J. Kidney Dis.*, 28, 354- 364
27. Walser, M.; Hill, S.B.; Ward, L. (1992): Progression of chronic renal failure on substituting a ketoacid supplement for an amino acid supplement. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2, 1178-1185
28. Duenhas, M.R.; Draibe, S.A.; Avesani, C.M.; Sesso, R.; Cuppari, L. (2003): Influence of renal function on spontaneous dietary intake and on nutritional status of chronic renal insufficiency patients. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 57, 1473-1478
29. Fouque, D.; Wang, P.; Laville, M.; Boissel, J.P. (2003): Low protein diets for chronic renal failure in non diabetic adults. *The Cochrane Library*, Volume 1
30. Kasiske, B.L.; Lakatua, J.D.A. (1997): The effect of dietary protein restriction on chronic progressive renal disease. *Miner. Electrolyte Metab.*, 23, 296-300

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Ketosteril® permite a ingestão de aminoácidos essenciais enquanto minimiza a ingestão de amino-nitrogênio.

Após a ingestão, os ceto e/ou hidróxi-análogos são transaminados pela retirada de nitrogênio dos aminoácidos não-essenciais, diminuindo assim a formação de ureia pela reutilização do grupo amina. Portanto, o acúmulo dos níveis das toxinas urêmicas são reduzidos. Os ceto e/ou hidróxi ácidos não provocam hiperfiltração dos néfrons residuais. Suplementos contendo cetoácidos tem uma influência positiva na hiperfosfatemia renal e hiperparatireoidismo secundário, podendo melhorar a osteodistrofia renal. O uso do Ketosteril® em associação com uma dieta pobre em proteínas, permite uma redução na ingestão de nitrogênio, enquanto evita as consequências deletérias da ingestão inadequada da dieta protéica e desnutrição.

Os α -cetoácidos dos aminoácidos de cadeia ramificada têm propriedades importantes. A economia de nitrogênio se deve à transferência do grupo amino para os cetoácidos que está associada com a inibição direta da ureagênese. A inibição da ureagênese persiste por 8 dias após a descontinuação da administração de cetoácidos (fenômeno *carryover*). Esta inibição é relacionada ao aumento da atividade da *BCAATase*, resultando em menor disponibilidade de cetoácidos ramificados para descarboxilação oxidativa.

Efeitos sobre a síntese e degradação proteica

Além do seu papel como substrato para a síntese proteica, amino e cetoácidos, têm papel importante na regulação dos processos de estimulação da síntese proteica e na inibição de sua degradação. Dos aminoácidos (ceto) de cadeia ramificada, demonstrou-se que a (ceto) leucina tem importância fundamental em promover a síntese proteica muscular, *in vitro* e *in vivo*. Por outro lado, o fornecimento de isoleucina e valina é significativamente menos efetivo. Entretanto, os mecanismos envolvidos na estimulação da síntese proteica pela leucina, só começaram a ser definidos recentemente. A administração oral de leucina favorece a síntese proteica em associação com aumento de fosforilação de duas proteínas (fator eucariótico de iniciação e IF4E ligado à proteína (4E-BP)1 e proteína ribossômica S6 quinase S6K1) que controlam, em parte, o processo de início da tradução envolvendo o ligante do mRNA à subunidades ribossômicas 40S. Neste contexto, dependendo do tecido (por exemplo músculo, fígado), pelo menos duas vias de sinalização foram sugeridas: um alvo da rapamicina sensível (mTOR) e uma via desconhecida mTOR-resistência. De acordo com MITCH, a ceto (leucina) tem importância no metabolismo proteico, não somente em condições fisiológicas normais, mas também em pacientes urêmicos, pelo aumento da síntese proteica e/ou diminuição da degradação proteica. Além disso, deve ser enfatizado que a administração de cetoácidos pode levar a correção parcial do perfil de aminoácidos em pacientes urêmicos, fato que é favorecido pela correção simultânea da acidose metabólica por causa da redução da ingestão de aminoácidos contendo enxofre.

Pode ocorrer uma diminuição da excreção urinária de proteína devido às dietas pobres em proteína e suplementadas com ceto/aminoácidos, o que contribui para o aumento da albumina sérica e manutenção dos diversos índices de estado nutricional dentro do padrão normal.

Hemodinâmica/hiperfiltração

Como resultado da adaptação funcional dos néfrons, a maioria das doenças renais que causam perda crítica de néfrons, progride para insuficiência renal. Tais alterações incluem hiperfiltração glomerular e hipertensão dos néfrons remanescentes, com o objetivo de minimizar as consequências funcionais da perda de néfrons. Entretanto, estas adaptações, com o passar do tempo, são deletérias. A carga excessiva de aminoácidos causa uma hiperfiltração glomerular significativa e um aumento do fluxo plasmático dos rins. Dietas pobres em proteína se opõem ao aumento adaptativo da pressão capilar glomerular que ocorre nos pacientes com DRC. Devido a isto, pelo menos um fator de risco que leva a esclerose glomerular pode ser reduzido. A suplementação da dieta com BCAA e seus cetoácidos não exerce efeito estimulador de hiperfiltração nos néfrons remanescentes. Seguindo o suprimento de cetoácidos de BCAA associados a VLPD, a estimulação pancreática de glucagon e a subsequente secreção hepática de cAMP induzida pelo glucagon, que é típica para aminoácidos, é impedida. Portanto, os mediadores estimulantes da hiperfiltração glomerular mais importantes são inibidos e a progressão da insuficiência renal pode ser retardada. Outro aspecto associado é que uma filtração glomerular de proteína aumentada acelera a perda progressiva e natural de néfrons que ocorre em todas as doenças crônicas do rim. A proteinúria dá início aos mecanismos que produzem a nefrite intersticial progressiva. Sempre que a excreção urinária de proteína é reduzida, a diminuição da TFG diminui ou cessa. Assim, uma dieta pobre em proteína limita, efetivamente, o progressivo declínio da TFG, por causa de sua habilidade de diminuir a taxa de excreção urinária de proteína.

Acidose metabólica

A acidose metabólica que é muito frequente nos pacientes com DRC, resulta da dificuldade de excreção de íons hidrogênio. Uma grande proporção de íons hidrogênio provém do metabolismo de aminoácidos que contém enxofre. Esta acidose tem diversos efeitos deletérios, principalmente no metabolismo de proteínas, intolerância à glicose e metabolismo ósseo. Como a proteína animal é a principal fonte de ácidos fixos, somente a sua supressão (ou redução acentuada) é capaz de corrigir a acidose metabólica. Uma vez que a acidose metabólica aumenta a degradação dos BCAA, o catabolismo proteico suprime a síntese de albumina, o controle desta desordem é especialmente importante em pacientes com uma ingestão proteica reduzida.

Efeitos sobre o metabolismo cálcio/fosfato e hiperparatireoidismo secundário (sHPT)

Dietas hipoproteicas, que não contêm proteína de origem animal, reduzem substancialmente, a ingestão diária de fósforo. Ketosteril® tem um efeito no metabolismo cálcio/fosfato, devido à ação de impedir a absorção dos fosfatos, graças à formação de complexos insolúveis cálcio/fosfato no intestino, portanto, a ingestão adicional de cálcio, tem efeito benéfico no metabolismo cálcio/fosfato.

Efeitos nas desordens do metabolismo de lipídeos

Investigações clínicas demonstraram que as dietas hipoproteicas, suplementadas com ceto/aminoácidos (Ketosteril®) não afetam adversamente os lipídeos séricos seja nos pacientes diabéticos com DRC, seja nos não-diabéticos.

Propriedades farmacocinéticas

A cinética plasmática dos aminoácidos e sua integração nos processos metabólicos são bem estabelecidas. No entanto, deve-se observar que, em pacientes urêmicos, os distúrbios plasmáticos não parecem depender da ingestão de aminoácidos digeridos, e a cinética pós-absorção parece ser afetada logo que a doença se desenvolve.

Em indivíduos saudáveis, há um aumento no nível plasmático dos cetoadálogos 10 minutos após a ingestão oral. Estes níveis atingem valores que são aproximadamente 5 vezes maiores do que o nível inicial. O pico máximo é atingido dentro de 20 – 60 minutos e os níveis normais são atingidos novamente após 90 minutos. Assim, a absorção gastrointestinal é muito rápida. No plasma, um aumento simultâneo nos níveis de cetoadálogos e a correspondência aos aminoácidos mostram que a transaminação dos cetoadálogos é muito rápida. Devido às vias naturais de eliminação dos α -cetoácidos no organismo, é provável que o consumo exógeno seja rapidamente integrado aos ciclos metabólicos. Os cetoácidos seguem a mesma via catabólica dos aminoácidos clássicos. Não foi realizado nenhum estudo específico sobre a eliminação dos cetoácidos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade a algum dos princípios ativos ou excipientes;
- Nos estados de hipercalcemia;
- Distúrbios no metabolismo de aminoácidos.

Ketosteril® não deve ser usado quando houver contraindicação do tratamento conservador nos pacientes com DRC (Doença Renal Crônica)

Contraindicações do tratamento conservador nos pacientes com Doença Renal Crônica:

Contraindicações absolutas:

- Anorexia grave e vômitos; ingestão calórica inadequada;
- Hipertensão arterial grave resistente ao tratamento conservador;
- Baixa tolerância à restrição alimentar;
- Função renal residual crítica ($\text{CrCl} < 5 \text{ mL/min}$), particularmente com oligúria que não responde a terapia adequada com diuréticos;
- Grande cirurgia;
- Doenças infecciosas graves;
- Complicações como pericardite ou neurite, com manifestação clínica;

Contraindicações relativas

- Desnutrição existente ao início da terapia nutricional
- Proteinúria grave (síndrome nefrótica, por exemplo) que persista mesmo após restrição proteica

Em caso de indicação do tratamento conservador, os pacientes que não devem usar este medicamento são aqueles que:

- não possuem habilidades de adaptação à restrição proteica
- não seguem adequadamente a nutrição de uma dieta pobre em proteína e rica em energia
- não aderem à posologia prescrita.

Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A administração simultânea de Ketosteril® com outros medicamentos contendo cálcio ou a ingestão de mais de 25 comprimidos/dia podem levar à hipercalcemia.

Ketosteril® deve ser tomado durante as refeições para permitir uma boa absorção e o metabolismo nos aminoácidos correspondentes. O nível sérico de cálcio deve ser monitorado regularmente.

Caso o paciente use hidróxido de alumínio ou carbonato de cálcio, deve-se atentar à possível necessidade de diminuição da dose dos mesmos, uma vez que com o uso de Ketosteril® consegue-se uma melhora nos sintomas urêmicos.

Recomenda-se ainda o monitoramento de uma possível hiperfosfatemia ou hipofosfatemia no decurso do tratamento.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de riscos

Ainda não são conhecidas a intensidade e frequência de riscos em pacientes pediátricos.

Não há recomendações específicas para pacientes idosos ou para quaisquer outros grupos de risco.

Gravidez

A paciente deve informar seu médico sobre uma possível gravidez, uma vez que ainda não existem estudos disponíveis quanto ao uso de Ketosteril® por gestantes.

**CATEGORIA DE RISCO NA GRAVIDEZ: C
ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM
ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO DENTISTA.**

Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração simultânea de medicamentos contendo cálcio pode levar a um aumento patológico dos níveis séricos de cálcio ou intensificação destes.

Para que não ocorram interferências na absorção de Ketosteril®, não devem ser administrados concomitantemente com Ketosteril®, medicamentos que formem complexos com cálcio, como por exemplo as tetraciclinas ou quinolonas (tais como ciprofloxacino e norfloxacino), bem como medicamentos que contém ferro, fluoreto ou estramustina. Entre a ingestão dos comprimidos de Ketosteril® e destes medicamentos deve-se ter um intervalo de no mínimo 2 horas.

Devido à melhora dos sintomas urêmicos promovida por Ketosteril®, uma possível administração de hidróxido de alumínio pode ser reduzida.

Deve-se atentar para a redução de fosfato sérico.

Se Ketosteril produzir níveis séricos elevados de cálcio, o risco de arritmia irá aumentar em pacientes suscetíveis aos glicosídeos cardioativos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15°C - 30°C). Desde que armazenado sob condições adequadas, o medicamento tem prazo de validade 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.

Ketosteril® é um comprimido revestido de coloração amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Ketosteril® deve ser administrado exclusivamente por via oral, sob o risco de danos de eficácia terapêutica.

Posologia

Doença Renal Crônica

Caso não seja prescrito de outra forma, a dose é de 4 a 8 comprimidos, 3 vezes ao dia, durante as refeições.

Retenção Compensada

Utilizar 3 vezes ao dia, de 4 a 6 comprimidos revestidos, em conjunto com uma dieta pobre em proteínas e rica em calorias com 0,5 a 0,6 g de proteína/kg de peso/dia ~ 35 a 45 g e 35 a 40 Kcal/kg de peso/dia.

Retenção Descompensada

Utilizar 3 vezes ao dia, de 4 a 8 comprimidos revestidos, em conjunto com uma dieta pobre em proteínas e rica em calorias com 0,3 a 0,4 g de proteína/kg de peso/dia ~ 20 a 30 g e 35 a 40 Kcal/kg de peso/dia.

As dosagens propostas levam em consideração indivíduos com peso corporal de 70 Kg. A ingestão durante as refeições facilita a absorção e a metabolização adequada nos aminoácidos correspondentes.

Duração da administração

Ketosteril é administrado enquanto a taxa de filtração glomerular é inferior a 25 mL/min e, concomitantemente a dieta proteica é restrita a 40 g/dia ou menos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

É possível que ocorra aumento de cálcio no plasma sanguíneo (hipercalcemia).

Em caso 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

Não há conduta específica descrita para os casos de superdose. No entanto, sabe-se que a administração de 25 comprimidos/dia de Ketosteril® pode levar a hipercalcemia.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0041.9923

Farmacêutica Responsável: Cíntia M. P. Garcia **CRF-SP** 34871

Fabricado por:

Labesfal Laboratórios Almiro S.A

Santiago de Besteiros - Portugal

Importado por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP

C.N.P.J. 49.324.221/0001-04

SAC 0800 7073855

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/09/2014.



Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/05/2013	0392177/13-8	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VP e VPS	Todas
16/09/2014	-	10454- ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/08/2012	0649801/12-9	10216 - ESPECÍFICO – Ampliação do Prazo de Validade	15/09/2014	Item 5 (P), item 7 (PS)	VP e VPS	Todas