

PH Code 29

entre cada dose), sendo a tolerabilidade do extrato ZE 339 considerada boa e comparável ao placebo, não se observando efeitos sedativos.

A adesão ao tratamento foi de 100%, sendo o número de responsivos de 39%, 36% e 45% para o extrato ZE 339, fexofenadina e placebo, respectivamente.

Não foram observados eventos adversos sérios com os tratamentos, bem como não houve alterações de enzimas hepáticas ou dos parâmetros eletrocardiográficos.

Na análise dos resultados, constatou-se que a taxa de resposta obtida com o tratamento, o rápido início de ação, o alívio dos sintomas e a persistência da melhora após a interrupção da terapia indicam que o extrato de *Petasites hybridus* ZE 339 constituiu-se numa opção terapêutica com ação rápida e persistente para o tratamento de pacientes com rinite alérgica sazonal.

INDICAÇÕES:

ANTILERG é um medicamento fitoterápico indicado para o tratamento das manifestações sintomáticas da rinite alérgica como: espirros, coriza, obstrução e prurido nasal, vermelhidão e prurido ocular, lacrimejamento e inflamação do palato e garganta.

CONTRA-INDICAÇÕES:

ANTILERG é contra-indicado em pacientes com história de hipersensibilidade ao extrato de *Petasites hybridus* ou a qualquer componente de sua formulação.

Embora não tenham sido relatadas alterações hepáticas sérias com a utilização do extrato de folhas de *Petasites hybridus*, a utilização de **ANTILERG** deve ser evitada em pacientes portadores de doenças hepáticas agudas ou crônicas ou que apresentem qualquer grau de disfunção hepática.

Também em pacientes portadores de insuficiência renal de qualquer grau, não é recomendada a utilização da medicação, salvo sob estrita orientação e supervisão médica.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO:

Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, com um pouco de água. Após aberto, conservar o produto conforme descrito no item "Armazenagem".

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto.

POSOLOGIA:

Adultos e crianças acima de 12 anos:

A dose recomendada para adultos e crianças acima de 12 anos é de 1 comprimido por via oral, duas vezes ao dia, devendo a dose ser dividida em duas tomadas ao longo do dia. Em casos de quadros mais severos, a dose diária pode ser aumentada, após orientação médica, para até 1 comprimido 3 ou 4 vezes ao dia, divididos em três ou quatro tomadas ao dia, respectivamente, de acordo com a necessidade individual. Em nenhuma hipótese, deve ser excedida a dose de 6 comprimidos ao dia.

O tempo de tratamento dependerá da evolução da doença ou da duração da exposição ao alérgeno.

ADVERTÊNCIAS:

ANTILERG mostrou-se bem tolerado nos estudos clínicos realizados, porém não foram realizados estudos específicos, visando avaliar seus efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Com base no perfil farmacodinâmico e de efeitos adversos observados nos estudos realizados, não é esperada a ocorrência de prejuízos sobre as atividades que requerem atenção ou sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Contudo, em função das variações da sensibilidade individual, caso tais sintomas ocorram, recomenda-se evitar dirigir veículos ou operar máquinas até que seja realizada uma reavaliação médica.

Embora o princípio ativo de **ANTILERG** seja obtido a partir do extrato de folhas de *Petasites hybridus*, alterações de função hepática (hepatite e elevação de transaminases) foram raramente relatadas na literatura após a utilização de comprimidos contendo extrato de raízes dessa planta.

Ainda que alterações hepáticas sérias não tenham sido relatadas com a utilização desse medicamento, não é recomendável a utilização de **ANTILERG** em pacientes portadores de história de doenças hepáticas preexistentes ou com qualquer grau de disfunção hepática.

Também em pacientes portadores de insuficiência renal de qualquer grau, não se recomenda a utilização da medicação, salvo sob estrita orientação e supervisão médica.

Em caso de ocorrência de reações de hipersensibilidade, a medicação deverá ser descontinuada imediatamente e os sintomas deverão ser comunicados ao médico a fim de serem avaliados.

ANTILERG não deve ser utilizado por qualquer outra via que não a oral.

Os riscos de uso por via de administração não-recomendada são: a não-obtenção do efeito desejado e ocorrência de reações adversas.

Não são conhecidas interações de **ANTILERG** com medicamentos ou com alimentos.

As doses de tratamento recomendadas não devem ser excedidas.

Bebidas alcoólicas não devem ser utilizadas durante o tratamento com **ANTILERG**.

Gravidez e lactação:

Não há dados disponíveis para avaliar os efeitos da medicação em pacientes grávidas e lactantes, embora estudos experimentais não tenham mostrado toxicidade fetal direta ou indireta, bem como alterações no nascimento e no período pós-natal.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO DURANTE A AMAMENTAÇÃO SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO:

ANTILERG deve ser utilizado apenas em adultos e crianças acima de 12 anos de idade, não devendo ser utilizado em crianças.

As mesmas orientações dadas aos adultos devem ser seguidas para os pacientes idosos, observando-se as recomendações específicas para grupos de pacientes descritos nos itens "ADVERTÊNCIAS" e "CONTRA-INDICAÇÕES".

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Não são conhecidas interações medicamentosas de **ANTILERG** com outros medicamentos ou alimentos.

Em estudos avaliando a interferência sobre o sistema do citocromo P450 (CYP) e suas isoformas, não foram evidenciadas alterações na atividade do metabolismo das isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4.

Em um modelo de atividade metabólica intestinal (células CaCo-2), tanto o MDR1 ("Multi-Drug Resistance Gene") bem como o CYP3A4 permaneceram inalterados.

REAÇÕES ADVERSAS:

Os efeitos adversos relatados mais frequentemente com a utilização da medicação são: sonolência, náuseas, dor em região dos seios paranasais, diarreia, cefaléia, dor nas pernas e dor epigástrica. Foram relatadas de maneira rara alterações como prurido cutâneo e eczema, além de prurido ocular. **ANTILERG** mostrou-se bem tolerado nos estudos clínicos realizados. Em mais de 16.500 doses únicas de comprimidos contendo o extrato de *Petasites hybridus*, administradas no decorrer dos diversos estudos clínicos realizados, a frequência dos efeitos adversos relatados foi baixa, com o registro de 45 casos de reações adversas, resultando numa incidência de aproximadamente 0,27%, não sendo relatado nenhum efeito adverso grave.

Tais dados foram confirmados por um estudo de farmacovigilância, realizado durante um período de 12 meses, obtido a partir de um medicamento comercializado na Suíça, contendo o extrato de *Petasites hybridus* ZE 339 como componente ativo.

Durante esse período, 233.000 doses diárias divididas (baseado na recomendação de dosagem diária de 2 comprimidos) foram comercializadas, relatando-se 13 reações adversas, resultando numa incidência global de efeitos adversos de 1: 44.603.

Todos os casos relatados de reações adversas foram considerados não- Graves, sendo 10 sem um padrão passível de sugerir quaisquer sinais de riscos à saúde. Os demais 3 relatos foram de natureza gastrointestinal.

Apenas uma reação gastrointestinal não-grave apresentou possibilidade de relação com uma anormalidade hepática, tendo sido observada a ocorrência de náusea, dor abdominal epigástrica e descoloração das fezes, com discreta elevação dos níveis de TGP de 32 para 36 U/L, com os sintomas regredindo, após a suspensão da medicação, bem como não havendo posterior elevação de níveis enzimáticos. Na análise clínica do caso, considerou-se a reação adversa como não-séria, e na análise do histórico clínico do paciente, verificou-se a concomitância de uso de uma medicação hepatoprotetora, sugerindo a possibilidade de existência de problemas hepáticos, previamente à utilização do medicamento contendo o extrato de *Petasites hybridus* ZE 339.

A fim de avaliar a segurança desse medicamento com relação à função hepática, com especial ênfase nas mudanças de valores de TGO, TGP, gama-GT e bilirrubinas durante o tratamento, tais parâmetros foram analisados em diversos estudos clínicos, não se evidenciando nenhum risco potencial de hepatotoxicidade para os pacientes.

Deve ser considerado também que a toxicidade hepática relacionada para o extrato de raízes de *Petasites hybridus* é de cerca de 1: 150.000 tratamentos, tornando extremamente difícil estabelecer a magnitude de uma amostra com razoável poder preditivo para toxicidade hepática.

Deve ser considerado ainda que, a superior tolerabilidade do extrato ZE 339 em relação ao extrato de raízes se dá pelo fato de sua extração ocorrer por dióxido de carbono líquido, bem como pelo fato de serem utilizadas folhas ao invés de raízes.

"ATENÇÃO: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não-conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico".

SUPERDOSE:

Em casos de superdosagem acidental, recomenda-se seguir os procedimentos usuais, ou seja, lavagem gástrica (quando indicada), tratamento de apoio e observação cuidadosa.

ARMAZENAGEM:

ANTILERG deve ser armazenado em sua embalagem original até sua total utilização. Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15-30°C), ao abrigo da luz e umidade. O prazo de validade é de 24 meses a contar da data de sua fabricação indicada na embalagem do produto.

MS - 1.0573.0360

Farmacêutico Responsável: Dr. Wilson R. Farias CRF-SP nº 9555

Fabricado por Max Zeller Söhne AG - Romanshorn - Suíça

Importado por Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Via Dutra, km 222,2 - Guarulhos - SP

CNPJ 60.659.463/0001-91 - Indústria Brasileira

Número de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem externa

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



ANTILERG

Petasites hybridus (L.) Gaertn., B. Mey. et Scherb.

(extrato ZE 339)

MEDICAMENTO FITOTERÁPICO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimidos revestidos em blister de 20

USO ADULTO

USO ORAL

Composição:

Cada comprimido revestido contém de 17,8 a 40 mg de extrato das folhas de *Petasites hybridus* (L.) Gaertn., B. Mey. et Scherb. (equivalente a 8,0 mg de petasinas).

Excipientes: dióxido de silício, celulose microcristalina, amido glicolato de sódio, estearato de magnésio, filme de revestimento branco nº 2 (ácido esteárico, celulose microcristalina, hipromelose, dióxido de titânio), macrogol.

Quantidade de unidades:

Contém 20 comprimidos

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

- Como este medicamento funciona?

ANTILERG é um medicamento de origem vegetal derivado do extrato das folhas da planta denominada *Petasites hybridus* (L.) Gaertn., B. Mey. et Scherb., obtido através de um rigoroso método de cultivo e extração, garantindo a qualidade do medicamento e a ausência de substâncias tóxicas na sua composição. O medicamento apresenta ação sobre diversos mecanismos envolvidos nas reações alérgicas que se manifestam sobre a via respiratória alta, provocando os sintomas da rinite alérgica como coriza (secreção nasal), prurido (coceira) nos olhos e nariz, espirros, obstrução nasal, lacrimejamento e vermelhidão nos olhos. A ação do medicamento se dá tanto pela redução da atividade inflamatória como pela ativação dos mecanismos de defesa imunológica do organismo, resultando no alívio dos sintomas.

- Por que este medicamento foi indicado?

ANTILERG é indicado nas situações onde exista necessidade de controlar as manifestações clínicas decorrentes da rinite alérgica, uma doença bastante comum que se caracteriza por um quadro inflamatório e recorrente com crises de espirro, coriza (secreção nasal aquosa), prurido (coceira) no nariz, garganta e olhos, obstrução nasal (congestão), vermelhidão nos olhos e lacrimejamento.

Essas manifestações clínicas são desencadeadas pela deposição de substâncias capazes de provocar reações alérgicas (como, por exemplo, pó, pêlos de animais, pólen) no interior do nariz, resultando na liberação de diversas substâncias químicas que alteram a permeabilidade dos vasos do nariz e causam os sintomas de obstrução e secreção líquida (coriza), além de provocar outras manifestações alérgicas, como o prurido (coceira) e a vermelhidão.

- Quando não devo usar este medicamento?

ANTILERG destina-se à utilização em adultos e crianças acima de 12 anos de idade, não devendo ser utilizado em crianças abaixo de 12 anos e por pacientes com história conhecida de alergia aos seus componentes.

ANTILERG deve ser utilizado exclusivamente por via oral, obedecendo-se a dosagem e os horários estabelecidos pelo médico.

A ingestão de bebidas alcoólicas não é recomendada durante o uso desse medicamento.

Apesar dos estudos não terem demonstrado alterações importantes da função hepática com o uso da medicação, nos pacientes portadores de doenças hepáticas preexistentes ou naqueles que apresentam qualquer grau de mau funcionamento nas funções do fígado, a utilização desse medicamento não é recomendada.

Também nos pacientes com função renal prejudicada não se recomenda a utilização desse medicamento, salvo se houver orientação médica em contrário.

ESTE MEDICAMENTO É CONTRA-INDICADO EM CRIANÇAS MENORES DE 12 ANOS.

Gravidez e lactação:

Não há dados disponíveis para avaliar os efeitos da medicação em grávidas e lactantes.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO DURANTE A AMAMENTAÇÃO SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

- Quando a administração de **ANTILERG** requer cuidados especiais?

ANTILERG é um medicamento seguro e bem tolerado, normalmente não causando reações desagradáveis significativas. No entanto, em raras ocasiões, em função da sensibilidade individual, podem ocorrer queixas de sonolência. Nos raros casos em que ocorrerem tais queixas, é recomendado manter precauções, evitando desempenhar funções como dirigir veículos e operar máquinas e avisar o médico sobre a ocorrência de tais queixas.

Embora os estudos não tenham revelado a ocorrência de anormalidades significativas sobre o fígado e rins, não é recomendada a utilização de ANTILERG em pacientes portadores de doenças preexistentes ou crônicas que afetem o fígado e os rins.

Não há estudos demonstrando os resultados da utilização concomitante de ANTILERG com outros medicamentos antialérgicos. Nos casos em que exista tal necessidade, deve-se seguir rigorosamente a orientação médica.

Em pacientes cujas atividades requeiram a direção de veículos e a operação de máquinas, os efeitos da medicação devem ser cuidadosamente observados pelos pacientes. Caso ocorram sintomas como sonolência, redução da atenção, cansaço ou dificuldade de concentração, recomenda-se consultar o médico antes do prosseguimento do tratamento.

Não exceda as doses recomendadas. Se os sintomas não apresentarem melhora, consulte o médico para adequada orientação.

- ANTILERG pode ser utilizado por períodos prolongados?

ANTILERG é um medicamento bem tolerado, podendo ser utilizado por períodos prolongados, com a duração do tratamento variando em função da severidade dos sintomas e do grau de exposição dos pacientes às substâncias desencadeadoras da alergia. Como em qualquer situação de tratamento de longa duração, sempre deverá haver um acompanhamento médico adequado.

- O que pode ocorrer se utilizar o medicamento por uma via de administração não-recomendada?

Não há estudos que demonstrem as consequências da utilização de ANTILERG por outra via que não através da administração oral.

Esse medicamento não deve, em nenhuma hipótese, ser utilizado por outra via que não seja através da administração oral.

Os riscos de uso por via não-recomendada são a não-obtenção do efeito desejado e a ocorrência de reações desagradáveis.

- ANTILERG pode ser utilizado com outros medicamentos?

Não são conhecidas interações prejudiciais (efeitos causados pela associação de dois ou mais medicamentos) entre os componentes de ANTILERG e outros medicamentos e nem com alimentos.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

- Durante o tratamento com ANTILERG pode-se tomar bebidas alcoólicas?

Embora não existam estudos clínicos demonstrando a utilização concomitante de ANTILERG com bebidas alcoólicas e os efeitos da associação entre os mesmos, a ingestão de bebidas alcoólicas não é recomendada durante a utilização de ANTILERG.

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

- Qual é o aspecto deste medicamento?

ANTILERG é um comprimido de coloração quase branca, de formato redondo e inodoro.

- Como devo usar este medicamento?

ANTILERG deve ser ingerido por via oral nos horários recomendados pelo médico, junto com um pouco de água. A dose habitual para adultos e crianças acima de 12 anos é de 1 comprimido, duas vezes ao dia, devendo as doses ser divididas em duas tomadas ao longo do dia. Em casos de quadros mais intensos, a dose diária pode ser aumentada para até 3 ou 4 comprimidos por dia, que devem ser divididos em três ou quatro tomadas, de acordo com a orientação médica. Caso não haja efeito adequado, as doses não deverão ser aumentadas sem orientação médica.

Em nenhuma hipótese, deve ser excedida a dose de 6 comprimidos por dia.

O tempo de tratamento dependerá da evolução da doença ou da duração da exposição ao alérgeno.

Os comprimidos podem ser tomados em qualquer horário do dia e devem ser deglutidos com um pouco de água. Este medicamento é indicado para adultos e crianças maiores de 12 anos.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. Somente ele poderá avaliar a evolução do tratamento e decidir quando e como este poderá ser interrompido.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDA. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO OU MASTIGADO.

- Quais os males que este medicamento pode causar?

A utilização de ANTILERG mostrou ser bem tolerada pela grande maioria dos pacientes. Raramente podem ocorrer reações desagradáveis como sonolência, dor de cabeça, distúrbios de natureza gástrica como náuseas, diarreia e dor estomacal, coceira ocular e manifestações como coceira e irritação da pele.

Embora os estudos com a medicação não tenham demonstrado a ocorrência de sonolência ou diminuição da atenção, tais sintomas eventualmente podem ocorrer em função da variação de sensibilidade individual, devendo comunicar a ocorrência de tais sintomas ao médico antes do prosseguimento da terapêutica.

“ATENÇÃO: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não-conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico”.

- O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Neste caso, procure imediatamente seu médico ou dirija-se a um pronto-socorro com a embalagem do medicamento, informando a quantidade ingerida, o horário de ingestão e os sintomas.

- Onde e como devo guardar este medicamento?

ANTILERG deve ser armazenado em sua embalagem original até sua total utilização. Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15-30°C), ao abrigo da luz e umidade.

- Qual o prazo de validade de ANTILERG?

O prazo de validade é de 24 meses a contar da data de sua fabricação indicada na embalagem do produto. Nunca use medicamento com o prazo de validade vencido. Além de não obter o efeito desejado, as substâncias podem estar alteradas e causar prejuízo para a sua saúde.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

ANTILERG é um medicamento composto pelo extrato das folhas de uma variedade especial de *Petasites hybridus* (L.) Gaertn., B. Mey, et Scherb. (extrato ZE 339) obtido através da extração fluida com dióxido de carbono.

As petasinas são os componentes identificados que apresentam conhecida atividade farmacológica no extrato ZE 339, sendo que cada comprimido contém 8 mg de petasinas, correspondendo a uma variação de 17,8-40 mg do extrato.

O extrato de *Petasites hybridus* possui uma potente atividade antiinflamatória, atuando de forma positiva sobre as reações alérgicas do tipo imediato (tipo 1), mediadas principalmente através da histamina, inibindo a liberação dos mediadores inflamatórios pelos mastócitos e também interferindo sobre a ativação imunológica retardada célula-mediada (infocítica).

Estudos *in vitro* demonstraram que o extrato ZE 339 atua basicamente como um antagonista de receptores H₁, suprimindo sua desgranulação por inibição da liberação de histamina, triptase e da proteína catiônica eosinofílica (ECP) da mucosa nasal, agindo também pelo seu potencial de inibição da síntese de peptídeo-leucotrienos dos macrófagos, a qual se faz de maneira dose-dependente, semelhante à inibição de prostaglandinas.

Diferentemente de outros inibidores da síntese de leucotrienos que agem no mesmo nível ou distalmente à ação da 5-lipoxigenase, o extrato de *Petasites hybridus* ZE 339 atua bloqueando a sinalização da cascata inflamatória proximalmente, inibindo a síntese dos leucotrienos por interferência sobre o cálcio intracelular, suprimindo a translocação da 5-lipoxigenase do citosol para a membrana nuclear.

Também, de maneira diferencial em relação a outros inibidores de leucotrienos, é observada capacidade de bloqueio da geração de cistenil LTS e LT B₄, não apenas antagonizando os receptores de cistenil LTS como ocorre com os antagonistas de leucotrienos.

Dessa forma, a ação da droga compreende a inibição de várias moléculas e funções como:

- síntese de leucotrienos (LT)
- ligação da histamina aos receptores H₁
- mobilização intracelular de cálcio
- atividade enzimática PLA₂
- desgranulação das células inflamatórias

Os estudos clínicos realizados com o extrato de *Petasites hybridus* ZE 339 demonstraram que o mesmo apresenta ação eficaz no tratamento das manifestações da rinite alérgica, comparando-se às alternativas terapêuticas convencionalmente utilizadas, com ótimo perfil de segurança e tolerabilidade.

Propriedades farmacocinéticas

Em homens, a absorção das petasinas do extrato ZE 339 ocorre de maneira rápida. Após 30 minutos da administração, entre 30 a 40% da concentração máxima é alcançada no sangue, sendo que a mesma é observada após 90 minutos. A meia-vida das petasinas é de 7 a 7 1/2 horas. Dentro das faixas terapêuticas utilizadas, a C_{max} e a AUC variam dentro de faixas proporcionais às doses ingeridas.

RESULTADOS DE EFICÁCIA:

Os estudos *in vitro* com o extrato de *Petasites hybridus* (ZE 339) sugeriram que o seu mecanismo de ação envolve o bloqueio da síntese de leucotrienos nos monócitos e granulócitos.

Os dados pré-clínicos obtidos nos estudos de toxicidade, genotoxicidade e toxicidade para reprodução não indicaram riscos potenciais para o uso em humanos.

Vários ensaios clínicos avaliaram a utilização do extrato de *Petasites hybridus* ZE 339 no tratamento da rinite alérgica.

A fim de avaliar a atividade antiinflamatória do extrato de *Petasites hybridus* em portadores de rinite alérgica, realizou-se estudo aberto com 6 pacientes (4 mulheres e 2 homens) portadores de rinite alérgica sazonal e/ou perene, utilizou-se a dose de 2 comprimidos correspondendo a 8 mg de petasinas por comprimido, três vezes ao dia durante 5 dias (dose total de 48 mg/dia de petasinas). Os pacientes foram monitorados durante 5 visitas, com a severidade dos sintomas sendo avaliada pelos profissionais e com os pacientes preenchendo um questionário de Qualidade de Vida (QLQ) determinando sete parâmetros sintomáticos, além de ser feita também a avaliação do fluxo nasal e dos principais mediadores inflamatórios (LT B₄, histamina, cistenil LTS total, IgE, PGE₂, triptase e proteína eosinofílica catiônica (ECP)).



A medicação propiciou uma melhora significativa (p<0,005) sobre os escores relativos aos sintomas nasais, com a avaliação global de todos os parâmetros nasais, incluindo congestão, rinorréia, coceira e espirros, diminuindo-os de forma significativa, tanto no período diurno como noturno (p<0,01), além de proporcionar também significativa melhora, sobre os escores relativos à qualidade de vida (p<0,01).

Os dados da rionanometria mostraram a gradual diminuição da resistência nasal como resultado do tratamento com o extrato ZE 339. Os parâmetros laboratoriais analisados, mostraram também a queda significativa de LTB₄ e histamina.

A fim de investigar a eficácia e relação dose-dependente do extrato de *Petasites hybridus* ZE 339, foi realizado um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e placebo-controlado com 186 pacientes e duas semanas de duração. Os grupos foram divididos em:

- Alta dose de ZE 339: 60 pacientes recebendo 1 comprimido, 3 vezes ao dia;
- Baixa dose de ZE 339: 65 pacientes recebendo 1 comprimido, 2 vezes ao dia;
- Grupo Placebo: 61 pacientes recebendo placebo.

A variável principal de eficácia foi a mudança dos sintomas a partir da Avaliação Basal até o final da observação, no período diurno. As variáveis secundárias principais foram a avaliação pela Escala de Impressão Clínica Global (CGI), mudanças dos sintomas a partir do basal até o dia 7 e as taxas de resposta.

Os resultados mostraram a superioridade dos comprimidos do extrato de *Petasites hybridus* ZE 339 em relação ao placebo na análise primária e nas análises secundárias de eficácia, sendo verificada uma significativa relação de eficácia entre as duas dosagens utilizadas, com a incidência e tipos de efeitos adversos sendo indistinguível entre os grupos.

Em estudo clínico comparativo controlado, randomizado e duplo-cego com grupos paralelos (fase III), utilizou-se o extrato ZE 339 e a cetirizina tendo como objetivo comparar a eficácia e a tolerabilidade das duas medicações em portadores de rinite alérgica sazonal.

Foram incluídos 131 pacientes com média de idade de 38,8 +/- 12,6 anos, sendo 125 pacientes randomizados (61 pacientes recebendo o extrato ZE 339 e 64 pacientes recebendo cetirizina).

Cada dose do extrato continha 8 mg de petasinas, sendo administrados, no grupo tratado com o fitoterápico, 1 comprimido 4 vezes ao dia com 1 cápsula de placebo adicional às 20h durante duas semanas e, no grupo tratado com cetirizina, 1 comprimido de placebo 4 vezes ao dia nos mesmos horários e 1 cápsula com cetirizina às 20h por duas semanas. Foram utilizadas como mensuração objetiva primária de eficácia o questionário SF-36 ("Short-form Health Survey Questionnaire") e como critérios secundários, os itens da CGI ("Clinical Global Impression").

Os dados dos 61 pacientes que receberam o extrato durante as 2 semanas e dos 64 que receberam cetirizina, foram incluídos na análise de intenção de tratamento (ITT).

Na avaliação dos resultados, a melhora avaliada, tanto pelo questionário SF-36 como pelos escores da CGI, mostrou-se similar para os dois grupos, com efeitos adversos sendo observados em apenas 9 pacientes do grupo tratado com extrato, com 3 abandonos de tratamento.

Em conclusão, a análise estatística do grupo tratado com o extrato de *Petasites hybridus* mostrou que essa preparação apresentou eficácia não inferior a mais que 10% em relação à preparação de referência, tanto para os objetivos primários como para os objetivos secundários.

Em outro estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com grupos paralelos foi comparada a eficácia e tolerabilidade do extrato de *Petasites hybridus* ZE 339 com placebo em portadores de rinite alérgica, utilizando-se uma casuística total de 186 pacientes, sendo que 65 pacientes receberam o extrato na dose de 2 comprimidos ao dia; 60 pacientes receberam 3 comprimidos do extrato por dia e 61 pacientes receberam placebo por duas semanas.

A medida de eficácia primária foi a diferença durante o tratamento para os sintomas subjetivos avaliados pela Escala Visual Analógica, incluindo os principais sintomas nasais, e as medidas secundárias de eficácia foram feitas com base nos escores de sintomas instantâneos e refletidos e pela avaliação da escala CGI ("Clinical Global Impression").

O extrato ZE 339 mostrou-se significativamente superior ao placebo de maneira dose-dependente, tanto na melhora do escore de sintomas totais (TSS) como pela avaliação feita pela escala CGI, apresentando eficácia superior, início de ação mais rápido e tolerabilidade excelente (similar ao placebo).

A eficácia e a tolerabilidade do extrato ZE 339, fexofenadina e placebo foram avaliadas em estudo multicêntrico, prospectivo randomizado e duplo-cego, com grupos paralelos incluindo 330 pacientes.

Na intervenção realizada, 110 pacientes receberam o extrato ZE 339 na dose de 3 comprimidos com 8 mg de petasinas ao dia; 113 pacientes receberam 180 mg de fexofenadina pela manhã e 1 comprimido de placebo à tarde e à noite e 107 pacientes receberam 1 comprimido de placebo, 3 vezes ao dia, durante 2 semanas.

A medida primária de eficácia foi feita através da auto-avaliação do escore de sintomas totais (TSS), incluindo prurido no palato, nariz e garganta, rinorréia, espirros, vermelhidão e lacrimejamento ocular, com os pacientes preenchendo um diário das 12 horas prévias e em comparação, ao final do tratamento.

O valor basal foi estabelecido como a média da avaliação dos dois dias precedentes ao início da terapia, com os pacientes preenchendo um diário das 12 horas posteriores à tomada da medicação (TSS "refletido").

Entre os parâmetros de eficácia secundária, foram utilizados os parâmetros do TSS, Escores de Congestão Nasal Instantânea e Refletida e a Impressão Clínica Global (CGI).

Os resultados da análise de intenção de tratamento mostraram que o extrato ZE 339 e a fexofenadina foram significativamente superiores ao placebo na análise de eficácia clínica para redução dos sintomas nasais (p<0,001 para ambos), com a eficácia do extrato não se mostrando inferior à fexofenadina.

O extrato ZE 339 e a fexofenadina foram superiores ao placebo tanto em relação à eficácia "refletida", (análise após 12 horas da dose, anotada no diário do paciente) como "instantânea" (avaliação no intervalo