

Anexo A

ENXAK

CAZI QUIMICA FARMACÊUTICA IND. E COM. LTDA

Comprimidos

1 mg + 350 mg + 100 mg

ENXAK

mesilato de di-hidroergotamina + dipirona monoidratada + cafeína

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ENXAK

mesilato de di-hidroergotamina

dipirona monoidratada

cafeína

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos contendo 1 mg + 350 mg + 100 mg: embalagem contendo blíster com 12 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

mesilato de di-hidroergotamina..... 1 mg

dipirona monoidratada..... 350 mg

cafeína 100 mg

Excipientes q.s.p. 1 com

Excipientes: amido, estearato de magnésio, povidona, celulose microcristalina, dióxido de silício e álcool etílico 96° GL.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ENXAK é destinado ao tratamento das crises agudas de enxaqueca e outras cefaleias de origem vascular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo multicêntrico realizado em 14 centros, foram incluídos 667 pacientes com quadros de cefaleia vascular e enxaqueca que foram orientados a tomar 1 ou 2 comprimidos de mesilato de di-hidroergotamina + dipirona monoidratada + cafeína aos primeiros sinais de enxaqueca. Caso não houvesse melhora dos sintomas o paciente deveria tomar mais um comprimido a cada 30 ou 40 minutos até a remissão dos sintomas ou até ser alcançada a dose máxima de 6 comprimidos ao dia. Todos os sintomas apresentaram diminuição importante da intensidade após o tratamento. A dor remitiu em 72,2% dos casos, as náuseas em 76,7% dos casos, as tonturas em 77% e os vômitos em 86,9% dos pacientes. Vale ressaltar que 90% dos sintomas que persistiram ao final do tratamento foram de intensidade leve a moderada. Cerca de 52% dos pacientes apresentaram melhora completa dos sintomas com a dose inicial ou com apenas um comprimido adicional. Quando observamos os pacientes que necessitaram de até 2 comprimidos adicionais este número sobe para 75,5%. Na avaliação global da eficácia, os resultados excelentes e bons totalizaram 92,8% dos casos e a tolerabilidade foi considerada excelente ou boa em 92,7% dos casos.

Rodrigues EJ, Brito Neto AJ, Cunha J. Avaliação da eficácia terapêutica e tolerância da associação di-hidroergotamina, cafeína e dipirona no tratamento das crises de enxaqueca e cefaléia. Rev Bras Med. 1995; 52(10): 1234-40.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O mesilato de di-hidroergotamina é um bloqueador alfa-adrenérgico com um efeito estimulante direto sobre o músculo liso dos vasos sanguíneos periféricos cranianos e produz depressão dos centros vasomotores centrais. Este fármaco é também um antagonista parcial dos receptores da serotonina. O mesilato de di-hidroergotamina apresenta início de ação em 30 minutos, biodisponibilidade oral de 1% e metabolização hepática. Apresenta meia-vida de eliminação bifásica, sendo a primeira de 0.7 a 1 hora e a segunda de 10 a 13 horas. A via principal de eliminação da droga envolve mecanismos extrarrenais, que compreendem metabolismo hepático e eliminação através da bile e fezes.

A dipirona monoidratada é um analgésico e antitérmico de ação central, que, por sua elevada solubilidade, é rapidamente absorvida, possibilitando pronto alívio das manifestações dolorosas. A dipirona é submetida à extensa metabolização hepática e sua excreção é predominantemente renal.

A cafeína potencializa a ação da di-hidroergotamina, através de aumento de sua absorção por via oral. Trata-se de uma metilxantina, um estimulante do sistema nervoso central estruturalmente relacionado com a teofilina. A cafeína produz estado de alerta mental e tende a corrigir a sonolência. É um adjuvante analgésico, bem absorvido por via oral, com níveis de pico plasmático entre 15 a 45 minutos; sua meia vida de eliminação é de 4 a 5 horas; seu metabolismo é hepático e a excreção é renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ENXAK é contraindicado em pacientes que apresentem: hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula ou a outros alcaloides do ergot, doenças vasculares periféricas, doença coronariana, hipertensão arterial não controlada, comprometimento severo da função renal ou hepática, hipotensão prolongada, choque, sepse após cirurgia vascular, enxaqueca basilar ou hemiplégica.

Devido à presença da dipirona monoidratada na sua formulação, **ENXAK** é contraindicado nos casos de discrasias sanguíneas, em pacientes com alergia a pirazolonas (p.ex. fenazona, propifenazona) ou pirazolidinas (p.ex. fenilbutazona, oxifembutazona) ou que tenham apresentado agranulocitose em relação a algum destes medicamentos, também em pacientes com doenças metabólicas como porfiria e deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase. **ENXAK** é contraindicado em pacientes que apresentaram broncoespasmo ou outras reações alérgicas (rinite, urticária, angioedema) induzidas pelo ácido acetilsalicílico, paracetamol, ou por outros agentes antiinflamatórios.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com severo comprometimento da função hepática ou renal.

Categoria de risco gestacional: X.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Contraindicado durante o aleitamento materno.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a lactação. Os alcaloides do ergot inibem a lactação e podem causar ergotismo no neonato.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ENXAK deve ser destinado ao tratamento das crises de dor; não sendo indicado para tratamento prolongado ou profilático.

Devido às ações estimulantes da cafeína sobre a secreção gástrica, recomenda-se que seu uso em pacientes portadores de gastrite e úlceras gastroduodenais seja feito somente após criteriosa avaliação médica dos riscos e benefícios envolvidos.

Uma vez que ocasionalmente pode ocorrer sedação, o paciente deve evitar dirigir veículos ou operar máquinas.

O uso contínuo de alcaloides do *ergot* pode resultar em superdosagem crônica e deve ser evitado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A literatura cita as seguintes interações, apesar de não possuírem significância clínica conhecida:

Interação Medicamento-medicamento

O uso concomitante de **ENXAK** com inibidores potentes do CYP3A4, como antiretrovirais (inibidores de protease e de transcriptase reversa), antibióticos macrolídeos (imidazólicos e triazólicos), antifúngicos, antidepressivos (fluoxetina, fluvoxamina e nefazodona), metronidazol e zileuton pode elevar a concentração de ergotamina no plasma, aumentando o risco de ergotismo. A lidocaína e agentes vasoconstritores quando associados ao **ENXAK**, podem produzir elevação extrema da pressão arterial. O uso de **ENXAK** concomitante com agentes que causam vasoespasmo (como sumatriptam) pode resultar em efeito aditivo, levando a um prolongamento do vasoespasmo. O propranolol pode potencializar a ação vasoconstritora da ergotamina, portanto seu uso associado ao **ENXAK** deve ser feito com cautela, apenas

sob orientação médica. A nitroglicerina pode elevar a AUC da ergotamina em até 50%, portanto seu uso em pacientes que utilizam **ENXAK** demanda cuidado. A associação de **ENXAK** com inibidores da recaptação da serotonina (dexfenfluramina e sibutramina) pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica.

No caso dos triptanos e de outras medicações contendo derivados do ergot, um intervalo de 24 horas deve ser respeitado entre o uso das duas drogas.

Interação Medicamento-alimento

Está contraindicada a ingestão de toranja (grapefruit) por pacientes que utilizam **ENXAK**, pois esta fruta pode aumentar os níveis séricos de derivados do ergot e, conseqüentemente, aumentar o risco de ergotismo.

Interação Medicamento-substância química

A nicotina pode provocar vasoconstrição em alguns pacientes, predispondo a uma resposta isquêmica mais acentuada à terapia com derivados do ergot. Outras drogas como dronedarona, riloncept e tocilizumabe também podem alterar os níveis séricos da ergotamina e requerem monitoração adequada durante o uso concomitante a **ENXAK**.

Interação Medicamento-doença

A di-hidroergotamina foi associada a crises agudas de porfiria e não é considerada segura para uso em pacientes porfíricos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 36 meses a contar da data de sua fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas: comprimido circular de cor branca, uniforme, isento de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tomar 1 a 2 comprimidos ao primeiro sinal de enxaqueca; caso não haja melhora da sintomatologia, ingerir 1 comprimido a cada 30 minutos, até um máximo de 6 comprimidos ao dia. Não utilizar por mais de 10 dias consecutivos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

ENXAK geralmente é muito bem tolerado. Em estudo realizado com o produto, a minoria dos pacientes apresentou eventos adversos, sendo a grande maioria deles de intensidade leve. Os eventos adversos mais frequentes foram: epigastralgia, sonolência, tontura, náuseas (muito comuns, > 1/10), mialgia, vômitos, parestesias, azia, boca seca, astenia, hipotensão, taquicardia, *rash* cutâneo, sudorese, dor abdominal, confusão mental e dispepsia (comuns, > 1/100 e < 1/10), plenitude gástrica, insônia e diarreia (incomuns, > 1/1.000 e < 1/100).

Abaixo se encontram os eventos relacionados a cada um dos componentes isoladamente.

Di-hidroergotamina

Efeitos Cardiovasculares

A di-hidroergotamina, quando associada a heparina, pode levar ao aumento do risco de vasoespasmos. Vasoespasmos ou claudicação resultando em dor nas extremidades foram associadas ao uso da di-hidroergotamina. Taquicardia transitória também foi associada ao uso da di-hidroergotamina. Sintomas de ergotismo devido ao uso de altas doses de di-hidroergotamina (ou uso prolongado) incluem: alterações da circulação manifestadas através de esfriamento da pele, dor muscular severa e estase vascular, que pode resultar em gangrena. Os sintomas são relacionados a vasoconstrição intensa e formação de trombos.

Dor precordial, taquicardia sinusal transitória e bradicardia podem ocorrer, assim como hipotensão ou hipertensão. A incidência de vasoconstrição e gangrena parecem ser menores com a di-hidroergotamina que com a ergotamina.

Efeitos Dermatológicos

Edemas localizados e pruridos podem ocorrer no ergotismo crônico.

Necrose muscular e da pele ocorreram durante o tratamento em conjunto com a heparina para a profilaxia de trombose venosa profunda.

Efeitos Endócrinos/Metabólicos

A di-hidroergotamina foi associada a ataques agudos de porfiria e considerada insegura para os pacientes porfíricos.

Efeitos Gastrointestinais

A di-hidroergotamina produz reações gastrointestinais com menor frequência que o tartarato de ergotamina. Porém náusea, vômito, desconforto epigástrico e constipação podem ocorrer durante o uso de di-hidroergotamina, particularmente com altas doses e durante administração prolongada.

Efeitos Neurológicos

Parestesias em extremidades, fraqueza nas pernas, cefaleia, confusão, sedação e possivelmente convulsões foram associados a altas doses ou uso prolongado de di-hidroergotamina. Esfriamento da pele, dormência e palidez das extremidades são indicativos de ergotismo.

Efeitos oftálmicos

Miose pode estar presente durante ergotismo crônico.

Efeitos Renais

Falência renal pseudocrônica foi relatada em uma paciente que utilizou 10 mg ao dia de di-hidroergotamina durante 2 semanas e 20 mg em 24 horas.

Efeitos Respiratórios

Alterações pleuropulmonares foram encontradas em 8 pacientes que utilizaram derivados do ergot (incluindo a di-hidroergotamina) por tempo prolongado (de 16 meses a 15 anos). Todos os pacientes apresentaram espessamento pleural ou efusão. Os sintomas foram resolvidos em alguns meses após a suspensão do medicamento.

Cafeína

Efeitos Cardiovasculares

Cafeína em altas doses (maiores que 250 mg/dia) pode produzir efeitos adversos cardiovasculares como: arritmia cardíaca, rubor facial, palpitações, taquicardia, hipertensão.

O consumo intenso de cafeína também está associado a um aumento do risco de infarto do miocárdio.

A ingestão moderada de cafeína prolonga significativamente a duração do QRS, porém não a duração da onda P ou a frequência cardíaca.

Efeitos Endócrinos/Metabólicos

Acidose foi associada ao uso de cafeína.

Alterações nos níveis séricos de glicose (hipoglicemia e hiperglicemia) foram observadas em alguns estudos clínicos envolvendo a cafeína.

Alterações nos níveis hormonais foram relatadas com o uso da cafeína, incluindo diminuição na biodisponibilidade da testosterona e aumento dos níveis de estrona e de hormônios sexuais ligados a globulinas.

Efeitos Musculoesqueléticos

Um estudo retrospectivo caso-controle demonstrou que o consumo diário de altas doses de cafeína foi associado à lombalgia crônica.

Efeitos Neurológicos

Cafeína em altas doses pode causar reações adversas no sistema nervoso central como agitação, excitação, insônia, nervosismo, irritabilidade, tremores e espasmos musculares.

Efeitos Psiquiátricos

Psicose foi relatada devido ao uso de cafeína.

Efeitos Renais

Cafeína pode promover diurese com doses acima de 250 mg/dia.

Efeitos no Sistema Reprodutor

O consumo de cafeína tem sido associado à diminuição da taxa de concepção.

Efeitos Respiratórios

Hiperventilação e taquipneia foram associadas ao uso de doses maiores que 250 mg/dia de cafeína.

Outros

Alterações na voz foram observadas após dose única de 250 mg de cafeína.

Dipirona

Reações hipotensivas transitórias isoladas podem ocorrer ocasionalmente após a administração da dipirona, em casos raros estas reações apresentam-se sob a forma de queda crítica da pressão sanguínea.

Reações anafiláticas foram raramente relatadas em pacientes que utilizaram a dipirona, que podem se manifestar com prurido, ardor, rubor, urticária, edema, dispneia, e sintomas gastrintestinais, podendo progredir para formas mais graves como urticária generalizada, angioedema grave, broncoespasmo, arritmias cardíacas, queda da pressão sanguínea e choque circulatório. Também podem ocorrer erupções como exantema (raramente) e síndrome de Stevens-Johnson ou Lyell (em casos isolados).

Podem ocorrer raramente leucopenia e, em casos muito raros, agranulocitose ou trombocitopenia.

Em casos muito raros, especialmente em pacientes com história de doença renal, pode ocorrer piora aguda da função renal, em alguns casos com oligúria, anúria ou proteinúria. Em casos isolados pode ocorrer nefrite intersticial aguda.

A dipirona também está entre as drogas que podem desencadear crises agudas em pacientes com porfiria.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os sintomas da superdosagem aguda de ergotamina incluem vertigens; náuseas, vômitos, dor abdominal; fraqueza nas pernas; dor muscular nos membros; diminuição de temperatura, formigamento, dormência e palidez dos dedos; dor precordial; alteração do ritmo cardíaco e/ou da pressão arterial; edema localizado; prurido; insuficiência renal, coloração avermelhada da urina; cefaleia, insônia, agitação, nervosismo; sonolência, confusão mental, convulsões, coma.

O tratamento da superdosagem consiste na remoção de **ENXAK** pela indução da êmese, lavagem gástrica e tratamento sintomático. A êmese não deve ser induzida se o paciente apresentar sonolência. Pode ser indicado o uso de anticoagulantes e drogas vasodilatadoras.

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

III- DIZERES LEGAIS

Registro MS nº 1.0715.0190.002-1

Farmacêutico Responsável: João Carlos S. Coutinho – CRF-SP nº 30.349

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA

Rua Antonio Lopes, 134 – Jandira – São Paulo

CEP: 06612-090 – Tel. (11) 4707-5155 – SAC 0800-7706632

CNPJ: 44.010.437/0001-81 – Indústria Brasileira

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 28/04/2020.



Anexo B

Histórico de Alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	N.º do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/10/2014	0966960/14-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	28/10/2014	0966960/14-4	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12		1º Submissão	VP/VPS	1 mg + 350 mg + 100 mg com bl al plas inc x 12
02/12/2016	2550926/16-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2016	2550926/16-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		4- Contraindicações 9 – Reações Adversas III – Dizeres legais (alteração do Responsável Técnico)	VPS	1 mg + 350 mg + 100 mg com bl al plas inc x 12
02/12/2016	2552459/16-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2016	2552459/16-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		1 – Identificação do produto	VPS	1 mg + 350 mg + 100 mg com bl al plas inc x 12

16/04/2019	0343331/19-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/04/2019	0343331/19-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VPS	1 mg + 350 mg + 100 mg com bl al plas inc x 12
28/05/2020		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2020		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		Correções ortográficas	VP/VPS	1 mg + 350 mg + 100 mg com bl al plas inc x 12