

LEUCOGEN
(timomodulina)

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Xarope
20 mg/5 ml

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LEUCOGEN

timomodulina

APRESENTAÇÕES

Xarope 20 mg/5 ml em frasco de 120 ml, acompanhado de copo dosador de 10 ml

Xarope 20 mg/5 ml em frasco de 60 ml, acompanhado de copo dosador de 10 ml

Uso oral

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada 5 ml de Leucogen xarope contém:

lisado ácido de timo de vitelo

(equivalente a 20 mg do princípio ativo de timomodulina)1 g

Excipientes: ácido cítrico monoidratado, aroma de caramelo, benzoato de sódio, sorbitol e água purificada.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Em pediatria: Leucogen xarope é indicado como imunoestimulante, imunomodulador e coadjuvante no tratamento das doenças infecciosas e exantemáticas, bacterianas ou virais agudas ou recorrentes, tais como infecções das vias aéreas respiratórias, sarampo, varicela, caxumba e coqueluche, asma brônquica e alergia alimentar.

Em clínica médica: Leucogen xarope é indicado como coadjuvante no tratamento das doenças infecciosas bacterianas ou virais agudas ou recorrentes, hepatite infecciosa, asma brônquica ou herpes zoster.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo duplo-cego com timomodulina na dosagem de 4 mg/kg/dia e placebo por um período de 90 dias, foi realizado em crianças com otite média aguda recorrente e amigdalite de repetição. Os resultados evidenciaram tendência à diminuição do número de infecções e no número de ciclos de antibiótico, em relação à informação do pré-tratamento, principalmente no grupo tratado com timomodulina, assim como tendência ao aumento de IgA e IgG após tratamento, também no grupo tratado com timomodulina, o que não ocorreu no grupo placebo. O estudo também evidenciou que não ocorreu alteração nas transaminases hepáticas (TGO/TGP), demonstrando ausência de toxicidade da timomodulina.

Um estudo foi realizado com 48 pacientes com idade entre 23 dias e 9 anos portadores de sarampo e varicela. As crianças foram divididas em dois grupos com 24 cada um. Um grupo foi tratado com timomodulina xarope na dose de 0,6 mg/kg/dia por sete dias, enquanto o segundo grupo serviu de controle. Ambos os grupos receberam, segundo as necessidades, terapia com antibióticos. Ocorreram duas mortes por complicações no grupo controle.

A avaliação da eficácia do tratamento com timomodulina foi efetuada comparando-se nos dois grupos o número de dias febris, a duração do período de hospitalização, a variação do número de leucócitos e de plaquetas, assim como os valores absolutos e percentuais dos neutrófilos e dos linfócitos, antes e após a terapia com timomodulina. A comparação do número de dias febris entre os grupos registrou uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,001$) do período febril e a favor do grupo tratado com timomodulina.

Um estudo duplo-cego avaliou a eficácia terapêutica da timomodulina em um grupo de crianças com infecções respiratórias recorrentes. No grupo tratado com timomodulina foi observada uma diminuição significativa da frequência mensal de infecções respiratórias recorrentes quando comparado com o ano anterior ($P < 0,05$) e com o grupo tratado com placebo ($P < 0,002$). Uma avaliação dos dados laboratoriais no início do estudo não mostrou nos dois grupos alterações típicas nos parâmetros hematológicos e imunológicos, porém ao final do estudo um aumento estatisticamente significativo dos níveis de IgA salivar foram observados somente no grupo tratado com timomodulina ($P < 0,02$).

Um estudo duplo-cego, randomizado foi realizado em pacientes com idade entre 3 e 9 anos tratados com timomodulina e placebo. Os resultados mostraram claramente o efeito protetor da timomodulina na redução dos surtos catarrais.

Foi realizado um estudo clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia da timomodulina em reduzir a frequência e a duração das exacerbações infecciosas em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Foi administrado timomodulina 80 mg três vezes ao dia ou placebo com a mesma apresentação. De primeiro de janeiro de 1994 a 31

março de 1995 incluiu 88 pacientes com DPOC que possuíam confirmação clínica, funcional e radiológica. O tratamento foi administrado por 3 meses e seguiu ao longo dos próximos três trimestres. A maior redução no número de episódios de infecção foi observado durante o segundo trimestre de follow-up: 0,19 vs 0,50, $p = 0,007$, para timomodulina braço e placebo, respectivamente, o que correspondeu a redução de 62 por cento. O número de dias dos acamados durante o primeiro trimestre foi de 0,06 vs 0,95, $p = 0,02$ para timomodulina e placebo, respectivamente, e correspondeu a uma redução dos dias de cama de 94 por cento. Com base nestes resultados, propôs-se administrar timomodulina em dois períodos do ano, durante o primeiro e terceiro trimestres, o que irá reduzir significativamente o custo excessivo de cursos repetidos de antibióticos e dias de incapacidade e de internação.

Fukuda Y et al. Assessment of efficacy and safety of thymomodulin (Leucogen®) in the prevention of recurrent otitis media and recurrent tonsillitis. *Pediatr. mod*; 35(10): 828-34, 1999.

Castro IO et al. Clinical and laboratorial evaluation of the use of thymomodulin in measles and varicella. *A Folha Médica*. Vol. 92, Nº4: 301-304. 1986.

Longo F. Evaluation of the effectiveness of thymomodulin in children with recurrent respiratory infections. *Pediatr Med Chir* 1988; 10: 603-7

Fiocchi et al. A double-blind clinical trial for the evaluation of the therapeutical effectiveness of a calf thymus derivative (Thymomodulin) in children with recurrent respiratory infections. *Thymus*; 8(6):331-9, 1986.

Méndez R et al. Efficacy of thymomodulin on the number and duration of infectious episodes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Alergia*; 44(4): 93-101, jul.-ago. 1997.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Leucogen é um composto obtido do lisado ácido de timo de vitelo, produzindo um purificado rico em polipeptídios, com peso molecular abaixo de 10.000 daltons. Sua estabilidade físico-química pode ser estimada por eletroforese isoelétrica, enquanto a atividade biológica pode ser determinada por testes biológicos *in vitro* e *in vivo*. O papel do timo na organização e funcionamento do sistema imune, graças à modulação e maturação das várias linhagens hematopoiéticas, já está bem estabelecido na imunologia molecular e patologia experimental.

O lisado ácido de timo de vitelo exerce uma modulação multidirecional, tanto sobre a medula óssea como sobre o sistema imune, podendo, conseqüentemente, ser considerado como um verdadeiro imunomodulador. De fato, os estudos *in vitro* realizados em animais e no homem demonstraram que o produto oferece proteção contra os danos da radioterapia ou quimioterapia tanto para a série branca como a vermelha. O lisado ácido de timo de vitelo também tem a capacidade de ativar o compartimento linfocitário B e T alterado por processos patológicos ou degenerativos (senilidade).

Este mecanismo de ação complexo diferencia o lisado ácido de timo de vitelo dos demais extratos hormonais tímicos até agora estudados, por sua dupla atividade, mielo e imunomoduladora. Mais ainda, é o único lisado ácido que também apresenta atividade através de administração oral.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Leucogen é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à timomodulina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para a utilização deste produto deve-se sempre considerar a relação benefício/risco para o paciente.

Categoria de risco na gravidez: C

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pelas características especiais de ação de LEUCOGEN como imunomiomodulador, não foram descritas interações medicamentosas com outros grupos de medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

LEUCOGEN xarope deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz e da umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 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.

Leucogen xarope é um líquido de coloração castanho clara, livre de impurezas visível e de aroma artificial de caramelo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos: 15 a 30 ml (1½ a 3 copos dosadores) ao dia.

Crianças: 3 mg (0,75 ml)/kg/dia a 4 mg (1 ml)/kg/dia, dividido em duas tomadas.

O limite máximo diário é de 30 ml.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O produto é bem tolerado e não há relatos de reações adversas. Podem ocorrer eventualmente reações alérgicas em pessoas sensíveis.

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

Não há relatos de superdosagem com Leucogen.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0062

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann CRF-SP 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo - SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/06/2014	0454903141	10461 - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	INCLUSÃO INICIAL	VP/VPS	Xarope 20 mg/5 ml em frasco de 120 ml
08/08/2016	2161555/16-1	10454 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/03/2016	1327907/16-6	Inclusão de nova apresentação comercial	08/08/2016	APRESENTAÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Xarope 20 mg/5 ml em frasco de 120 ml e 60ml
			13/07/2016	2083670/16-8	Inclusão de nova apresentação comercial	08/08/2016			
18/11/2019	-	10454 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP e VPS COMPOSIÇÃO	VP/VPS	Xarope 20 mg/5 ml em frasco de 120 ml e 60ml

LEUCOGEN
(timomodulina)

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cápsulas
80 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LEUCOGEN

timomodulina

APRESENTAÇÕES

Cápsula 80 mg; embalagem com 10 e 30 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de LEUCOGEN contém:

timomodulina pó (equivalente a 20 mg do peptídeo) 80 mg

Excipientes: celulose microcristalina, povidona, dióxido de silício e talco.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Bronquites crônicas. Infecções das vias respiratórias. Infecções respiratórias recidivantes. Asma. Pneumopatias crônicas. Tratamento da síndrome leucopênica primária e secundária. Prevenção da leucopenia de tratamento com agente mielotóxico. Coadjuvante na doença infecciosa, viral e bacteriana. Déficit de anticorpopoiese - imunestimulante - imunomiomodulador.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foi realizado um estudo clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia da timomodulina em reduzir a frequência e a duração das exacerbações infecciosas em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Foi administrado timomodulina 80 mg três vezes ao dia ou placebo com a mesma apresentação. De primeiro de janeiro de 1994 a 31 março de 1995 incluiu 88 pacientes com DPOC que possuíam confirmação clínica, funcional e radiológica. O tratamento foi administrado por 3 meses e seguiu ao longo dos próximos três trimestres. A maior redução no número de episódios de infecção foi observada durante o segundo trimestre de follow-up: 0,19 vs 0,50, $p = 0,007$, para timomodulina braço e placebo, respectivamente, o que correspondeu a redução de 62 por cento. O número de dias dos acamados durante o primeiro trimestre foi de 0,06 vs 0,95, $p = 0,02$ para timomodulina e placebo, respectivamente, e correspondeu a uma redução dos dias de cama de 94 por cento. Com base nestes resultados, propôs-se administrar timomodulina, dois períodos do ano, durante o primeiro e terceiro trimestres, o que irá reduzir significativamente o custo excessivo de cursos repetidos de antibióticos e dias de incapacidade e de internação.

Para determinar se o tratamento com timomodulina melhora a função cardíaca em pacientes com miocardite e miocardiopatia dilatada idiopática, foi realizado um estudo randomizado, aberto, comparando grupos paralelos de interferon-alfa mais tratamento convencional, timomodulina mais o tratamento convencional e tratamento convencional sozinho. Foram 38 pacientes com idades entre 19-54 anos (23 homens) com miocardite comprovada por biópsia ou cardiomiopatia dilatada. 12 pacientes foram tratados com o tratamento convencional sozinho, 13 foram tratados com interferon-alfa e convencional e 13 com timomodulina e tratamento convencional. Os resultados sugerem que o tratamento de miocardite idiopática e/ou cardiomiopatia dilatada idiopática com interferon-alfa ou com timomodulina apresentou uma melhora superior significativa e mais cedo do que o tratamento clínico convencional sozinho.

O envelhecimento fisiológico é uma evolução específica de seres humanos e está associado a uma redução na funcionalidade dos aparelhos diversos, incluindo o sistema imunitário. A timomodulina (DTM) tem sido usado em uma variedade de alterações associadas com defeito das funções imunológicas. O tratamento com DTM durante 6 semanas melhoraram significativamente a

fagocitose e o índice fagocitário, com aumentos de 132,6% e 112,5%. Estes resultados indicam que a DTM pode ser utilizada para melhorar o sistema imunitário dos idosos.

Em um estudo multicêntrico, 120 pacientes foram divididos em dois grupos iguais, sendo que um dos grupos recebeu o tratamento convencional para a DPOC, associado a 160mg de timomodulina ao dia, e o grupo controle que recebeu somente o tratamento convencional. Ambos os grupos foram medicados por 120 dias e acompanhados por mais 180 dias. Demonstrou-se que o grupo que recebeu a timomodulina apresentou uma diminuição significativa no número de infecções recidivantes, no número de dias de internação e no uso de medicamentos convencionais para o tratamento da patologia de base, quando comparados com o grupo controle.

Méndez R et al. Efficacy of thymomodulin on the number and duration of infectious episodes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Alergia*; 44(4): 93-101, jul.-ago. 1997.

Miric M et al Long-term follow up of patients with dilated heart muscle disease treated with human leucocytic interferon alpha or thymic hormones initial results. *Heart*; 75(6): 596-601, 1996.

Braga PC et al. Restoration of polymorphonuclear leukocyte function in elderly subjects by thymomodulin. *J Chemother*; 6(5): 354-9, 1994.

De Palma, M. et al. La Timomodulina nelle Recidive Infettive Broncopneumoniche: Studio Multicentrico. *Medicina Toracica*; v.13, p.289-301, 1991.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Leucogen é um composto obtido parcialmente do lisado ácido de timo de vitelo, produzindo um purificado rico em polipeptídeos, com peso molecular abaixo de 10.000 daltons. Sua estabilidade físico-química pode ser estimada por eletroforese isoeletrica, enquanto a atividade biológica pode ser determinada por testes biológicos *in vitro* e *in vivo*. O papel do timo na organização e funcionamento do sistema imune, graças à modulação e maturação das várias linhagens hematopoiéticas, já está bem estabelecido na imunologia molecular e patologia experimental.

A timomodulina exerce uma modulação multidirecional, tanto sobre a medula óssea como sobre o sistema imune, podendo, conseqüentemente, ser considerado como um verdadeiro imunomodulador. De fato, os estudos *in vitro* realizados em animais e no homem, demonstraram que o produto oferece proteção contra os danos da radioterapia ou quimioterapia tanto para a série branca como para a vermelha. A timomodulina também tem a capacidade de ativar o compartimento linfocitário B e T alterado por processos patológicos ou degenerativos (senilidade).

Este mecanismo de ação complexo diferencia a timomodulina dos demais extratos hormonais tímicos até agora estudados, por sua dupla atividade, mielo e imunomoduladora. Mais ainda, é o único extrato que também apresenta atividade através de administração oral.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Leucogen é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à timomodulina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para a utilização deste produto deve-se sempre considerar a relação benefício/risco para o paciente.

Categoria de risco na gravidez: C

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pelas características especiais de ação de Leucogen como imunomiomodulador, não foram descritas interações medicamentosas com outros grupos de medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

As cápsulas de Leucogen possuem o corpo laranja avermelhado e a tampa vermelha e contêm pellets de cor creme.

Leucogen cápsulas deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz e da umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Leucogen cápsulas é de uso oral.

A posologia é de uma a duas cápsulas ao dia.

O limite máximo diário é de duas cápsulas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O produto é bem tolerado e não há relatos de reações adversas. Podem ocorrer eventualmente reações alérgicas em pessoas sensíveis.

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

Não há relatos de superdosagem com Leucogen.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0062

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann CRF-SP 30.138

Fabricado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos – SP

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar
São Paulo - SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/06/2014	0454903141	10461 - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	INCLUSÃO INICIAL	VP/VPS	Cápsula gelatinosa 80 mg: embalagem com 20 cápsulas
28/04/2016	1637296164	10454 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>VP</p> <p>5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>DIZERES LEGAIS</p> <p>VPS</p> <p>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</p> <p>DIZERES LEGAIS</p>	VP/VPS	Cápsula gelatinosa 80 mg: embalagem com 20 cápsulas.
08/08/2016	2161555/16-1	10454 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/03/2016	1327907/16-6	Inclusão de nova apresentação comercial	08/08/2016	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	Cápsula gelatinosa 80 mg: embalagem com 10, 20 e 30 cápsulas
			13/07/2016	2083670/16-8	Inclusão de nova apresentação comercial	08/08/2016			
18/11/2019	-	10454 - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>VPS</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>	VPS	Cápsula gelatinosa 80 mg: embalagem com 10, 20 e 30 cápsulas