

SANDOMIGRAN®

pizotifeno

APRESENTAÇÕES

Drágeas de 0,5 mg – Embalagens com 20 drágeas.

VIA ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada drágea contém 0,5 mg pizotifeno base que corresponde a 0,730 mg de malato de pizotifeno.

Excipientes: estearato de magnésio, talco, povidona, amido, lactose, óxido férrico amarelo, palmitato de cetila, dióxido de titânio, dióxido de silício, goma arábica e sacarose.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Tratamento profilático das cefaleias vasculares recorrentes, tais como:

- Enxaqueca típica e atípica;
- Cefaleias vasomotoras;
- Cefaleias em salvas (síndrome de *Horton*).

Sandomigran® é menos eficaz nas cefaleias tensionais e nas formas psicogênica e pós-traumática. Sandomigran® não age na crise de enxaqueca já estabelecida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ensaio clínico controlado em pacientes sofrendo de ataques severos e frequentes de enxaqueca comum ou clássica compararam a eficácia de Sandomigran® versus placebo e outros agentes profiláticos de enxaqueca (particularmente metisergida, a qual foi o tratamento de escolha quando a maioria dos ensaios foram feitos). Embora os resultados desses ensaios mostrassem que na maioria dos casos Sandomigran® se apresentou significativamente melhor que placebo, os resultados de comparações com a metisergida foram variáveis. No geral, Sandomigran® foi levemente menos efetivo do que a metisergida e teve menos eventos adversos severos.

Ensaio clínico comparando Sandomigran® com placebo

Cerca de 10 ensaios clínicos foram publicados comparando a eficácia de Sandomigran® com placebo.

Em estudos duplo-cego cruzados, utilizando placebo, Arthur & Hornabrook (1971) e Sjaastad & Stensrud (1969), demonstraram que Sandomigran® é significativamente mais efetivo que placebo na redução da incidência e severidade de ataques de dor de cabeça, do mesmo modo que Hughes e Foster demonstraram em 1971. Graham (1968) observou que Sandomigran® foi significativamente melhor que placebo no seu efeito na frequência de dores de cabeça, mas não a intensidade da dor.

De modo geral, Sandomigran® foi comparado com bloqueadores de canal de cálcio em seis estudos duplo-cego e, com exceção de 1 dos estudos, não foi notada diferença significativa na eficácia de ambos os fármacos.

Nattero et al 1991 compararam lisurida e Sandomigran® para o tratamento de enxaqueca comum (enxaqueca sem aura). Uma análise dos resultados mostrou uma redução de 50% dos ataques em 34,88% dos pacientes que utilizaram Sandomigran® e 23-25% naqueles que receberam lisurida ($p \leq 0,05$).**Referências bibliográficas**

1. G P Arthur & R W Hornabrook, N Z Med J (1971), 73, pp 464-468. The treatment of migraine with BC 105 (pizotifen): a double blind trial. [3]
2. O Sjaastad, P Stensrud, Acta Neurol Scand (1969), 45, pp 594-600. Appraisal of BC-105 in migraine prophylaxis. [1]

3. R C Hughes & J B Foster, Curr. Ther. Res. (1971) 13 pp 63-8. BC-105 in the prophylaxis of migraine. [9]
4. J R Graham 'Headache rounds', The Faulkner Hospital, 1968 (inc. retrospective comparison with methysergida). [10]
5. G Nattero et al, Cephalgia (1991), 11, (Supplement 11), pp 218-219. Lisuride and pizotifen in the treatment of migraine without aura. [23]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: fármaco contra enxaqueca, código ATC: N02C X01.

Mecanismo de ação

O pizotifeno é caracterizado por seu efeito inibitório polivalente sobre as aminas biogênicas, como a serotonina, a histamina e a triptamina.

Farmacodinâmica

O pizotifeno é adequado para o tratamento profilático da enxaqueca, reduzindo a frequência das crises.

O pizotifeno também possui propriedades estimulantes do apetite.

Farmacocinética

Absorção

A absorção do pizotifeno no homem é rápida (meia-vida de absorção entre 0,5 e 0,8 hora) e quase completa. A biodisponibilidade absoluta é igual a 78%. Concentrações máximas no sangue são alcançadas 5 horas após uma administração única de 2 mg de pizotifeno por via oral (fármaco e conjugado N-glicuronídeo medidos juntamente).

Metabolismo

O pizotifeno é extensivamente metabolizado. A glicuronidação é a principal via de biotransformação, sendo o principal metabólito o conjugado N-glicuronídeo, o qual representa pelo menos 50% da concentração total no plasma e 60-70% da radioatividade da urina excretada.

Distribuição

A ligação às proteínas no plasma humano é da ordem de 91%. O volume de distribuição no homem é de 833 L e 70 L para o pizotifeno e seu N-glicuronídeo, respectivamente. Em ratos, a radioatividade fármaco-relacionada se distribui principalmente em órgãos bem perfundidos como fígado, rins e pulmões.

Eliminação

Uma porcentagem significativa do fármaco inalterado, correspondente a cerca de 18% da dose administrada, é encontrada nas fezes, provavelmente proveniente do intestino após excreção biliar do conjugado N-glicuronídeo. Menos de 1% da dose administrada é excretada inalterada na urina, enquanto 55% são excretados na forma de metabólitos. O principal metabólito, N-glicuronídeo, é eliminado com meia-vida de aproximadamente 23 horas. O pizotifeno inalterado tem, como calculado pela excreção na urina, uma meia-vida de eliminação comparável.

Populações especiais

Danos renais

Nenhum estudo específico de farmacocinética foi conduzido em pacientes com danos renais. Embora o pizotifeno seja primariamente eliminado na forma de metabólitos na urina, a possibilidade do acúmulo dos metabólitos inativos posteriormente levando ao acúmulo do fármaco inalterado não pode ser descartada. Deve-se ter cautela com pacientes com insuficiência renal e ajustes de doses podem ser necessários.

Danos hepáticos

Embora nenhum estudo específico de farmacocinética tenha sido conduzido em pacientes com danos hepáticos, o pizotifeno é extensivamente metabolizado no fígado e primariamente eliminado na forma de glicuronídeos na urina. Deve-se ter cautela com pacientes com danos hepáticos e ajustes de doses podem ser necessários.

Dados de segurança não clínicos

Toxicidade de dose repetida

Estudos de toxicidade de dose repetida com 2 anos de duração foram realizados em ratos e cachorros. Os órgãos alvo, baseado nos achados de histopatologia, foram fígado, rins e possivelmente a tireoide em ratos e fígado, tireoide e baço em cachorros. O nível de efeito não observado (NOEL) em ambos, ratos e cachorros, foi de 3 mg/kg, que é 30 vezes maior que a dose máxima recomendada diariamente para o humano.

Toxicidade reprodutiva

O malato hidrogenado de pizotifeno foi avaliado em múltiplos estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento para seus efeitos na fertilidade e sua embriotoxicidade, fetotoxicidade, teratogenicidade e desenvolvimento de potencial tóxico. Efeitos específicos na reprodução ou desenvolvimento não foram observados em camundongos, ratos ou coelhos até as maiores doses testadas de 30 mg/kg. Este nível de dose é maior que 300 vezes a dose máxima recomendada ao humano adulto que é de 0,09 mg/kg.

Mutagenicidade

Testes de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo* foram realizados e não revelaram nenhuma atividade mutagênica do malato hidrogenado de pizotifeno.

Carcinogenicidade

Um estudo de toxicidade em ratos de 2 anos não revelou qualquer lesão grave ou massas atribuídas à administração do malato hidrogenado de pizotifeno em doses de até 27 mg/kg, que é 300 vezes maior do que a dose máxima diária recomendada para humanos em mg/kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida ao pizotifeno ou a qualquer outro componente da formulação (veja “Composição”). Sandomigran[®] não deve ser administrado a crianças com menos de 2 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Danos hepáticos foram relatados, que vão desde aumento das transaminases até hepatite grave. O tratamento com pizotifeno deverá ser interrompido se houver qualquer evidência clínica de disfunção hepática durante o tratamento e até que a causa da anormalidade no fígado for determinada. Tendo em vista o discreto efeito anticolinérgico do pizotifeno, recomenda-se cautela nos pacientes com glaucoma de ângulo fechado (exceto em casos tratados cirurgicamente com sucesso) ou com retenção urinária (por exemplo: hipertrofia prostática).

Crises epilépticas, como reações adversas, são mais frequentemente observadas em pacientes com epilepsia. Portanto, pizotifeno deve ser utilizado com cautela nestes pacientes.

Os sintomas de abstinência como a depressão, tremores, náuseas, ansiedade, mal estar, tontura, distúrbio do sono e perda de peso têm sido reportados após a interrupção abrupta do pizotifeno (vide “Reações adversas a medicamentos”), portanto recomenda-se a retirada gradual.

Pacientes com raros problemas hereditários de intolerância a galactose, deficiência de lactase severa ou má absorção de glicose-galactose não devem utilizar Sandomigran[®].

Gravidez e lactação

Gravidez

Como os dados clínicos do pizotifeno na gravidez são muito limitados, Sandomigran[®] somente deve ser administrado na gravidez se houver absoluta necessidade.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez B.

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

Lactação

Embora as concentrações de pizotifeno detectadas no leite materno apresentem pouca probabilidade de afetar o lactente, o uso de Sandomigran[®] durante a lactação não é recomendado.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

O pizotifeno pode causar sedação, sonolência, vertigem e outros efeitos no sistema nervoso central. Portanto, deve-se ter cautela ao dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Pacientes em tratamento com Sandomigran[®] que apresentarem episódios de sedação e/ou sonolência devem evitar dirigir ou realizar tarefas as quais a falta de atenção possa colocá-los, assim como outros, em situações de risco.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As seguintes drogas podem apresentar interações medicamentosas com o pizotifeno se administrados concomitantemente:

Interações medicamentosas a serem consideradas

O pizotifeno é extensivamente metabolizado primariamente no fígado pela N-glicuronidação. Não se pode excluir concentrações plasmáticas aumentadas de pizotifeno sob a administração concomitante de drogas que exclusivamente sofrem glicuronidação.

Cisaprida

A administração concomitante de pizotifeno com cisaprida pode levar a uma redução da eficácia de cisaprida.

Agentes do sistema nervoso central

Os efeitos centrais de sedativos, hipnóticos, anti-histamínicos (inclusive de certos preparados comumente utilizados contra o resfriado) e do álcool podem ser acentuados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz. O prazo de validade é 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.

Características físicas

As drágeas de Sandomigran[®] são brancas a levemente amareladas e circulares.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

População geral

A dose deve ser aumentada progressivamente, iniciando-se com 0,5 mg por dia. A dose média de manutenção é de 1,5 mg ao dia, em doses divididas ou em dose única à noite. Em casos refratários, o médico pode elevar gradativamente a dose até 3 - 4,5 mg ao dia, administrados em três doses fracionadas.

Crianças acima de 2 anos de idade

A dose diária inicial deve ser de 0,5 mg e pode ser aumentada até 1,5 mg, em doses divididas, ou 1 mg em dose única à noite.

Sandomigran[®] não deve ser administrado a crianças com menos de 2 anos de idade.

Populações especiais

Danos renais e hepáticos

Recomenda-se cautela em pacientes com danos renais ou hepáticos e ajustes de doses podem ser necessários

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos colaterais mais comuns são: estímulo do apetite, aumento de peso e sedação (incluindo sonolência e fadiga). As reações adversas estão classificadas de acordo com sua frequência, a mais frequente primeiro, utilizando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Tabela 1 – Reações Adversas a Medicamentos

Distúrbios do sistema imune

Raros: reações de hipersensibilidade, edema facial.

Distúrbios metabólicos e nutricionais

Muito comuns: aumento do apetite e aumento de peso

Distúrbios psiquiátricos

Raros: depressão, estimulação do SNC (por exemplo, agressão, agitação), alucinação, insônia, ansiedade.

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: sedação (incluindo sonolência), vertigem.

Raro: parestesia.

Muito raros: crises epiléticas.

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: náusea, boca seca.

Incomum: constipação.

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo

Raros: urticária e *rash* (erupção cutânea).

Distúrbios dos tecidos musculoesquelético e conectivo

Raro: mialgia.

Distúrbios gerais

Comum: fadiga.

Reações adversas a medicamentos de relatos espontâneos pós-comercialização

As reações adversas a medicamentos a seguir foram identificadas com o pizotifeno baseadas em relatos espontâneos pós-comercialização. Uma vez que estas reações foram reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é sempre possível estimar confiavelmente suas frequências.

Distúrbios hepatobiliares

Desconhecida: aumento das enzimas hepáticas.

Distúrbios musculoesquelético e do tecido conectivo

Desconhecida: Câimbras musculares

Sintomas de abstinência

As reações de abstinência foram reportadas após a interrupção abrupta do pizotifeno, portanto recomenda-se a retirada gradual (vide “Precauções e advertências”). Sintomas de abstinência podem incluir: depressão, tremores, náuseas, ansiedade, mal estar, tontura, distúrbio do sono e perda de peso.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE**Sintomas**

Sonolência, náusea, boca seca, taquicardia, pirexia, hipotensão, tontura, excitação (em crianças), depressão respiratória, convulsão (principalmente em crianças), coma.

Tratamento

Recomenda-se a administração de carvão ativado. No caso de ingestão muito recente, pode-se considerar a lavagem gástrica. Se necessário tratamento sintomático deve ser administrado, incluindo monitorização dos sistemas cardiovascular e sintomas respiratórios. Em casos de convulsões ou excitações, pode-se utilizar um benzodiazepínico.

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

MS - 1.0068.0069

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo – SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Novartis Biociências S.A., Taboão da Serra, SP

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/04/2014



CDS 22.03.11
2011-PSB/GLC-0365-s
VPS3