

Zeforus
bromidrato de eletriptana

I – IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome comercial: Zeforus

Nome genérico: bromidrato de eletriptana

APRESENTAÇÕES

Zeforus 20 mg, 40 mg ou 80 mg em embalagens contendo 2 ou 4 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Zeforus de 20 mg, 40 mg ou 80 mg contém 20 mg, 40 mg ou 80 mg de eletriptana, respectivamente.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, opadry laranja (hipromelose, lactose monoidratada, triacetina, dióxido de titânio, amarelo crepúsculo, laca de alumínio) e opadry transparente (hipromelose, triacetina).

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Zeforus (bromidrato de eletriptana) é indicado para o tratamento agudo de enxaqueca com ou sem aura. A eletriptana não é indicada para a profilaxia das crises de enxaqueca.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de eletriptana no tratamento agudo de crises migranosas foi avaliada em oito estudos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo. Todos os oito estudos utilizaram a dose de 40 mg. Sete estudos avaliaram a dose de 80 mg e dois estudos incluíram a dose de 20 mg.

Em todos os oito estudos, pacientes randomizados foram tratados em regime ambulatorial. Sete estudos incluíram indivíduos adultos e um incluiu adolescentes (de 11 a 17 anos). Os pacientes adultos tratados nos sete estudos eram predominantemente do sexo feminino (85%) e caucasianos (94%) com idade média de 40 anos (variação de 18 a 78 anos).

Em todos os estudos, os pacientes foram instruídos a tratar dores de cabeça de moderada a forte intensidade. A resposta ao tratamento foi definida como redução da severidade da dor de cabeça de moderada a grave para leve ou sem dor após 2 horas da ingestão do medicamento. Sintomas associados como náusea, vômito, fotofobia e fonofobia também foram avaliadas.

A manutenção da resposta foi avaliada até 24 horas pós-dose. Em estudos em adultos, uma segunda dose de Zeforus ou outra medicação foi permitida de 2 a 24 horas após tratamento inicial para dores de cabeça persistentes ou recorrentes. Os medicamentos de auxílio mais comumente usados foram analgésicos e os medicamentos de auxílio não permitidos foram sumatriptano, ergotamina e substâncias semelhantes à ergotamina (vide item 4. Contraindicações e item 6. Interações medicamentosas) dentro de 24 horas após o uso do medicamento em estudo. A incidência e o tempo para o uso destes tratamentos adicionais também foram registrados.

Em sete estudos, a percentagem de pacientes que alcançaram resposta 2 horas após o tratamento foi significativamente maior entre pacientes recebendo Zeforus em todas as dosagens comparadas ao placebo. As taxas de resposta duas horas após medicação dos estudos clínicos controlados referidos acima estão resumidos na tabela abaixo.

Tabela 1: Percentagem de pacientes com cefaleia que responderam (leve ou nenhuma dor de cabeça), até 2 horas após o tratamento.

	Placebo	Zeforus 20 mg	Zeforus 40 mg	Zeforus 80 mg
Estudo 1	23,8% (n=126)	54,3%* (n=129)	65,0%* (n=117)	77,1%* (n=118)
Estudo 2	19,0% (n=232)	NA	61,6%* (n=430)	64,6%* (n=446)
Estudo 3	21,7% (n=276)	47,3%* (n=273)	61,9%* (n=281)	58,6%* (n=290)
Estudo 4	39,5% (n=86)	NA	62,3%* (n=175)	70,0%* (n=170)
Estudo 5	20,6% (n=102)	NA	53,9%* (n=206)	67,9%* (n=209)
Estudo 6	31,3% (n=80)	NA	63,9%* (n=169)	66,9%* (n=160)
Estudo 7	29,5% (n=122)	NA	57,5%* (n=492)	NA

* valor de $p < 0,05$ vs placebo

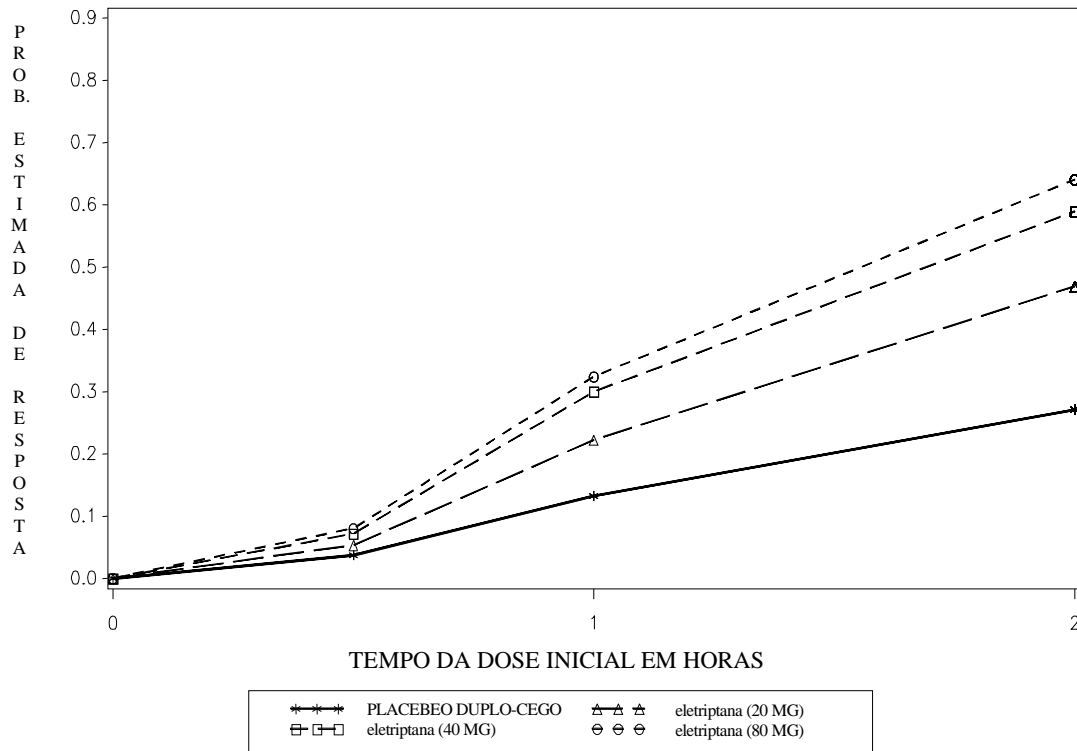
NA - Não Aplicável

Comparações da performance de diferentes fármacos baseados em resultados obtidos em ensaios clínicos distintos não podem ser considerados confiáveis. Isso se deve ao fato que estes são geralmente conduzidos em tempos distintos, com amostras diferentes de indivíduos, investigadores diferentes que empregam critérios diferentes e/ou interpretações

diferentes dos mesmos critérios, em condições distintas (dose, regime de dosagens, etc), estimativas quantitativas de resposta e tempo para resposta pode ser esperado que variem consideravelmente de estudo para estudo.

A probabilidade estimada de atingir a resposta inicial de controle de dor de cabeça em duas horas após o tratamento é demonstrado na figura 1.

Figura 1: Probabilidade Estimada de Resposta Inicial de Dor de cabeça em 2 Horas*



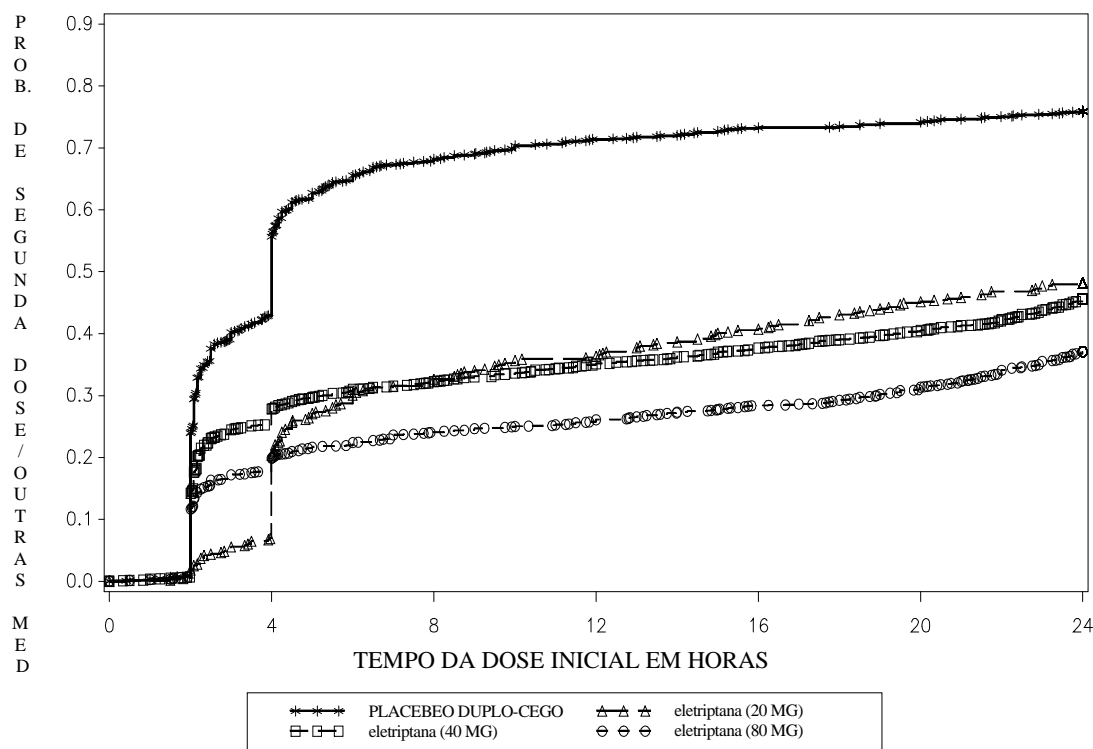
* A Figura 1 mostra o gráfico de Kaplan-Meier da probabilidade de obter ao longo do tempo de resposta para dor de cabeça (nenhum ou dor leve) após o tratamento com a eletriptana. O desfecho é baseado em 7 ensaios ambulatoriais controlados com placebo em adultos que fornecem evidência de eficácia (estudos de 1 a 7). Os pacientes que não obtiveram resposta à dor de cabeça ou tomaram medicação ou algum tratamento adicional antes de 2 horas foram advertidos e retirados da análise correspondente.

Para os indivíduos com fotofobia associada à enxaqueca, fonofobia e náusea antes do tratamento, houve uma diminuição da incidência destes sintomas após a administração de Zeforus em comparação com o placebo.

Uso da segunda dose:

Duas a 24 horas após a dose inicial de tratamento do estudo, os pacientes foram autorizados a utilizar uma segunda dose do medicamento em estudo para cefaleia recorrente ou outra medicação como auxílio para quem não responde conforme protocolo. A probabilidade de tomar uma segunda dose do medicamento em estudo dentro de 24 horas após a dose inicial do tratamento do estudo está resumida na Figura 2.

Figura 2: Probabilidade Estimada de Tomar uma Segunda Dose/Outra Medicação ao Longo das 24 Horas Após a Primeira Dose*



* Este gráfico de Kaplan-Meier é baseado em dados obtidos em 7 ensaios controlados por placebo em adultos (Estudos de 1 a 7).

Pacientes que não utilizaram a segunda dose foram censurados (ou seja, o tempo para a segunda dose desses indivíduos foi fixado em 24 horas) em 24 horas.

O gráfico incluiu ambos os pacientes que apresentaram resposta em 2 horas e aqueles que não apresentaram resposta ao tratamento inicial. É importante notar que os protocolos não permitiam uso de medicações no período de 2 horas após a dose inicial.

A eficácia de Zeforus não foi afetada pela duração da crise, gênero, ou idade do paciente, relação com período menstrual ou uso concomitante de terapia de reposição hormonal estrogênica/ contraceptivos orais ou medicações profiláticas para enxaqueca comumente utilizadas.

No único estudo em adolescentes (n=274), não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento. A taxa de resposta à dor de cabeça em 2 horas foi 57% tanto para o Zeforus 40mg comprimidos como para o placebo.

Informações adicionais dos estudos clínicos:

A eficácia e a segurança de eletriptana no tratamento agudo da enxaqueca foram avaliadas em mais de 5.000 pacientes. O aumento da eficácia é observado em 1 a 2 horas.

A resposta à dor de cabeça 2 horas após a administração de eletriptana foi significativamente mais alta do que a resposta com placebo para todas as doses, variando em estudos individuais de 59% a 77% (80 mg), 54% a 65% (40 mg), 47% a 54% (20 mg) e 19% a 40% (placebo) (vide Tabela 1).

A eletriptana também foi efetiva no tratamento dos sintomas associados à enxaqueca, tais como vômitos, náusea, fotofobia e fonofobia.

Os pacientes que responderam a eletriptana tiveram taxas de recorrência baixas. A taxa de recorrência diminuiu de acordo com a dose. Pacientes que apresentaram recorrência nos estudos de fase II/III com adultos foram 35,5%, 28,2%, 23,2% e 20,6% para placebo nas doses de 20 mg, 40 mg e 80 mg, respectivamente.

Foi demonstrado que a eletriptana é efetiva no tratamento da recorrência de dores de cabeça tipo enxaqueca.

A eletriptana é efetiva na enxaqueca com ou sem aura e na enxaqueca associada à menstruação. Não foi demonstrado que eletriptana, se tomada durante a fase de aura, previne a cefaleia tipo enxaqueca e, portanto, eletriptana somente deve ser tomado durante a fase de dor de cabeça tipo enxaqueca.

Referências

1. Goadsby P, Ferrari M, Olesen J et al. Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. Eletriptan Steering Committee. Neurology 2000; 54: 156-163.
2. Mathew N, Shoener J, Winner P et al. Comparative efficacy of eletriptan 40mg versus sumatriptan 100mg. Headache 2003; 43: 214-222.
3. Takiya L, Piccinini L and Kamath V. Safety and efficacy of eletriptan in the treatment of acute migraine. Pharmacotherapy 2006; 26: 115-128.
4. Shah A, Harris S, Greenhalgh C and Morganroth J. The pharmacokinetics and safety of single escalating oral doses of eletriptan. J Clin Pharmacol 2002; 42: 520-527.
5. McCormack P, Keating G. Eletriptan: a review of its use in the acute treatment of migraine. Drugs 2006; 66 (8):1129-1149
6. Sandrini G, Färkkilä M, Burgess G et al. Eletriptan vs sumatriptan: a double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. Neurology 2002; 59: 1210-1217

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A eletriptana é um agonista potente e seletivo no receptor vascular 5-HT_{1B} e no receptor neuronal 5-HT_{1D}. A eletriptana também apresenta grande afinidade pelo receptor 5-HT_{1F}, o que pode contribuir para o seu mecanismo de ação anti-enxaqueca. A eletriptana tem afinidade moderada pelos receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{1E} e 5-HT₇ humanos recombinantes.

Em estudos feitos com animais, a eletriptana demonstrou maior seletividade pela carótida em oposição aos leitos vasculares coronarianos e femorais, em comparação com a sumatriptana. Além disso, foi demonstrado que a eletriptana inibe a inflamação neurogênica na dura-máter de animais. Tanto a capacidade da eletriptana de contrair os vasos sanguíneos intracranianos quanto sua ação inibitória sobre a inflamação neurogênica podem contribuir para sua eficácia anti-enxaqueca em seres humanos.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A eletriptana é absorvida bem e rapidamente e pelo trato gastrointestinal (pelo menos 81%) após a administração oral. A biodisponibilidade oral absoluta em homens e mulheres é de aproximadamente 50%. O T_{max} médio ocorre em aproximadamente 1,5 horas após a dose oral. A farmacocinética linear foi demonstrada na faixa de variação de doses clínicas (20 mg-80 mg).

A AUC e a C_{max} da eletriptana aumentaram em aproximadamente 20% a 30% após a administração oral com refeições com alto teor de gordura. Após a administração oral durante um episódio de enxaqueca, houve uma redução de aproximadamente 30% na AUC, e o T_{max} aumentou para 2,8 horas.

Após doses repetidas (20 mg três vezes ao dia) por 5 a 7 dias, a farmacocinética da eletriptana permaneceu linear e a acumulação foi previsível. Com administrações múltiplas de doses maiores (40 mg três vezes ao dia e 80 mg duas vezes ao dia), o acúmulo de medicamento ao longo de 7 dias foi maior do que o previsto (aproximadamente 40%).

Distribuição

O volume de distribuição da eletriptana após a administração intravenosa é de 138 L, indicando sua distribuição nos tecidos. A eletriptana liga-se apenas moderadamente às proteínas (aproximadamente 85%).

Metabolismo

Estudos *in vitro* indicam que a eletriptana é metabolizada principalmente pela enzima hepática CYP3A4 do citocromo P450. Esse achado é confirmado pelo aumento das concentrações plasmáticas de eletriptana após a coadministração com eritromicina, um inibidor seletivo conhecido e potente do CYP3A4. Estudos *in vitro* também indicam um pequeno envolvimento de CYP2D6, embora estudos clínicos indiquem que não existe um efeito clinicamente relevante do polimorfismo da CYP2D6 sobre a farmacocinética da eletriptana.

Existem dois metabólitos circulantes principais identificados que contribuem significativamente para a radioatividade do plasma após a administração de eletriptana marcada com C^{14} . O metabólito formado pela N-oxidação não demonstrou atividade em modelos animais *in vitro*. O metabólito formado pela N-demetilação demonstrou ter atividade similar à da eletriptana em modelos animais *in vitro*. Uma terceira área de radioatividade no plasma não foi identificada formalmente, mas é mais provável que seja uma mistura de metabólitos hidroxilados, que foram observados excretados na urina e nas fezes.

As concentrações plasmáticas do metabólito ativo N-demetilado são apenas 10% a 20% daquelas do fármaco original e, portanto, não se deve esperar que contribuam significativamente para a ação terapêutica da eletriptana.

Eliminação

A depuração plasmática total média da eletriptana após a administração intravenosa é de 36 L/h, com uma meia-vida plasmática resultante de aproximadamente 4 horas. A depuração renal média após a administração oral é de aproximadamente 3,9 L/h. A depuração não renal é responsável por 90% da depuração total, indicando que a eletriptana é eliminada principalmente pelo metabolismo.

Farmacocinética em grupos especiais de pacientes

Sexo

Uma meta-análise de estudos de farmacologia clínica e uma análise farmacocinética populacional de dados de ensaios clínicos indicaram que o sexo não tem uma influência clinicamente significativa sobre as concentrações plasmáticas de eletriptana.

Idosos (acima de 65 anos de idade)

Embora não seja estatisticamente significativo, existe uma pequena redução (16%) na depuração associada com um aumento estatisticamente significativo na meia-vida (de aproximadamente 4,4 horas a 5,7 horas) entre indivíduos idosos (65-93 anos) e adultos mais jovens.

Adolescentes (12-17 anos de idade)

A farmacocinética da eletriptana (40 mg e 80 mg) em pacientes adolescentes com enxaqueca que receberam doses entre os episódios foi similar à observada em adultos saudáveis.

Crianças (7-11 anos de idade)

A depuração da eletriptana é inalterada em crianças em relação aos adolescentes. Contudo, o volume de distribuição é menor em crianças, resultando em níveis plasmáticos mais altos do que seriam previstos após a mesma dose em adultos.

Insuficiência hepática

Os indivíduos com insuficiência hepática (Child-Pugh A e B) demonstraram um aumento estatisticamente significativo na AUC (34%) e na meia-vida. Houve um pequeno aumento em C_{max} (18%). Esta pequena alteração na exposição não é considerada clinicamente relevante.

Insuficiência renal

Os indivíduos com insuficiência renal leve (depuração de creatinina de 61-89 mL/min), moderada (depuração de creatinina de 31-60 mL/min) ou grave (depuração de creatinina de <30 mL/min) não tiveram alterações estatisticamente significativas na farmacocinética da eletriptana ou na ligação às proteínas plasmáticas.

Dados de segurança pré-clínicos

Dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para seres humanos, com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade à reprodução.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Zeforus é contraindicado para:

- Pacientes com hipersensibilidade ao bromidrato de eletriptana ou a qualquer um dos excipientes
- Pacientes com insuficiência hepática grave
- Pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White ou arritmias associadas a outros distúrbios da via de condução cardíaca acessória
- DAC isquêmica ou vasoespástica da artéria coronária

Assim como com outros agonistas do receptor 5-hidroxitriptamina Tipo 1 (5-HT₁), as seguintes contraindicações são baseadas nas propriedades farmacodinâmicas de Zeforus:

- Pacientes com hipertensão não controlada
- Pacientes com cardiopatia coronariana confirmada, incluindo cardiopatia isquêmica (angina pectoris, infarto do miocárdio prévio ou isquemia silenciosa confirmada)
- Pacientes com vasoespasmto arterial coronariano ou sintomas objetivos ou subjetivos de cardiopatia isquêmica ou angina de Prinzmetal
- Pacientes com doença vascular periférica
- Pacientes com história de acidente vascular cerebral (AVC) ou ataque isquêmico transitório (TIA)
- Administração de ergotamina ou seus derivados (incluindo metisergida) nas 24 horas antes ou após o tratamento com Zeforus (vide item 6. Interações Medicamentosas)
- Administração concomitante de outros agonistas do receptor 5-HT₁
- Zeforus não deve ser usado junto com inibidores potentes da CYP3A4, por ex. cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina e inibidores da protease (ritonavir, indinavir e nelfinavir)

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Zeforus só deve ser utilizado quando for estabelecido um diagnóstico claro de enxaqueca.

Isquemia Miocárdica, Infarto do Miocárdio e Angina de Prinzmetal

Zeforus é contraindicado em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) isquêmica ou vasoespástica. Foram notificados casos raros de reações adversas cardíacas graves, incluindo infarto agudo do miocárdio, ocorridas poucas horas após a administração de Zeforus. Algumas dessas reações ocorreram em pacientes sem DAC conhecida. Zeforus pode causar vasoespasmto da artéria coronariana (angina de Prinzmetal), mesmo em pacientes sem histórico de DAC.

Realize uma avaliação cardiovascular em pacientes que nunca fizeram uso de triptano e que apresentam múltiplos fatores de risco cardiovascular (por exemplo: aumento da idade, diabetes, hipertensão, tabagismo, obesidade, forte histórico familiar de DAC) antes de receber Zeforus. Não use Zeforus se houver evidência de DAC ou vasoespasmto da artéria coronariana (vide item 4. Contraindicações). Para pacientes com múltiplos fatores de risco cardiovasculares que tenham uma avaliação cardiovascular negativa, considere administrar a primeira dose de Zeforus em um ambiente supervisionado por um médico e realizar um eletrocardiograma (ECG) imediatamente após a administração de Zeforus. Para tais pacientes, considere a avaliação cardiovascular periódica em usuários intermitentes a longo prazo da Zeforus.

Arritmias

Foram reportados distúrbios do ritmo cardíaco com risco para a vida, incluindo taquicardia ventricular e fibrilhação ventricular que conduzem à morte, poucas horas após a administração de agonistas de 5-HT₁. Interrompa Zeforus se esses distúrbios ocorrerem. Zeforus é contraindicado em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White ou arritmias associadas a outros distúrbios da via de condução acessória cardíaca (vide item 4. Contraindicações).

Peito, Garganta, Pescoço e/ou Mandíbula Dor/Aperto/Pressão

Comumente ocorrem sensações de aperto, dor e pressão no peito, garganta, pescoço e mandíbula após o tratamento com Zeforus e geralmente são de origem não cardíaca. No entanto, realizar uma avaliação cardíaca se esses pacientes estiverem em alto risco cardíaco. Zeforus é contraindicado em pacientes com DAC ou angina variante de Prinzmetal (vide item 4. Contraindicações).

Eventos Cerebrovasculares

Hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoide e acidente vascular cerebral ocorreram em pacientes tratados com agonistas de 5-HT₁, e alguns resultaram em fatalidades. Em vários casos, parece possível que os eventos cerebrovasculares fossem primários, tendo o agonista de 5-HT₁ sido administrado na crença incorreta de que os sintomas experimentados eram uma consequência da enxaqueca, quando não eram.

Antes de tratar dores de cabeça em pacientes não previamente diagnosticados como enxaquecosos, e em enxaquecosos que apresentam sintomas atípicos de enxaqueca, outras condições neurológicas potencialmente graves precisam ser excluídas. Zeforus é contraindicado em pacientes com histórico de acidente vascular cerebral ou TIA (vide item 4. Contraindicações).

Outras Reações Vasoespásticas

Zeforus pode causar reações vasoespásticas não coronarianas, como isquemia vascular periférica, isquemia vascular gastrointestinal e infarto (com dor abdominal e diarreia sanguinolenta) e síndrome de Raynaud. Em pacientes que apresentem sintomas ou sinais sugestivos de uma reação vasoespástica após a utilização de qualquer agonista de 5-HT₁, exclua uma reação vasoespástica antes de receber doses adicionais de Zeforus (vide item 4. Contraindicações).

Cefaleia por Uso Excessivo de Medicamentos

O uso excessivo de medicamentos para enxaqueca aguda (por exemplo: ergotamina, triptanos, opioides ou combinação desses medicamentos por 10 ou mais dias por mês) pode levar à exacerbação da cefaleia (cefaleia por uso excessivo de medicamentos). A cefaleia por uso excessivo de medicamentos pode apresentar-se como cefaleias diárias parecidas com enxaqueca ou como um aumento acentuado na frequência de ataques de enxaqueca. A desintoxicação de pacientes, incluindo a retirada dos medicamentos para enxaqueca aguda usadas excessivamente e o tratamento de sintomas de abstinência (que geralmente incluem um agravamento transitório da dor de cabeça) podem ser necessários.

Síndrome Serotoninérgica

A síndrome serotoninérgica pode ocorrer com Zeforus, particularmente durante a co-administração com inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs), inibidores seletivos de recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRNs), antidepressivos tricíclicos (ADTs) e inibidores da monoamina oxidase (MAO) (vide item 6. Interações Medicamentosas). Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações do estado mental (por exemplo: agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (por exemplo: taquicardia, pressão arterial lábil, hipertermia), aberrações neuromusculares (por exemplo: hiperreflexia, incoordenação) e/ou sintomas gastrointestinais (por exemplo: náusea, vômito, diarreia). O início dos sintomas geralmente ocorre dentro de minutos a horas após o recebimento de uma dose nova ou maior de uma medicação serotoninérgica. Interrompa Zeforus se houver suspeita de síndrome serotoninérgica.

Aumento da pressão arterial

Elevação significativa da pressão arterial, incluindo crise hipertensiva com comprometimento agudo de sistemas orgânicos, tem sido reportada em raras ocasiões em pacientes tratados com agonistas de 5-HT₁, incluindo pacientes sem histórico de hipertensão. Monitore a pressão arterial em pacientes tratados com Zeforus. Zeforus é contraindicado em pacientes com hipertensão não controlada (vide item 4. Contraindicações).

Reações Anafiláticas/Anafilactoides

Houve relatos de anafilaxia, anafilactoides e reações de hipersensibilidade incluindo angioedema em pacientes que receberam Zeforus. Tais reações podem ameaçar a vida ou ser fatais. Em geral, as reações anafiláticas aos medicamentos têm maior probabilidade de ocorrer em indivíduos com história de sensibilidade a múltiplos alérgenos. Zeforus é contraindicado em pacientes com história de reação de hipersensibilidade ao Zeforus (vide item 4. Contraindicações).

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

A segurança de Zeforus em mulheres grávidas não foi estabelecida. Não há evidências de teratogenicidade nos estudos feitos com animais. A administração de Zeforus somente deve ser considerada se os benefícios esperados para a mãe forem superiores aos possíveis riscos para o feto.

Lactação

Zeforus é excretado no leite materno humano. Em um estudo com 8 mulheres que receberam uma dose única de 80 mg, a quantidade média total de eletriptana no leite materno após 24 horas nesse grupo foi de 0,02% da dose. Contudo, deve-se ter cautela ao considerar a administração de Zeforus para mulheres que estejam amamentando. A exposição do lactente pode ser minimizada evitando-se a amamentação por 24 horas após o tratamento.

Zeforus é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Enxaqueca ou tratamento com alguns agonistas do receptor 5-HT₁, incluindo Zeforus, podem causar tontura ou sonolência em alguns pacientes. Portanto, recomenda-se cautela em pacientes que realizam tarefas que requerem habilidade (por exemplo: dirigir ou operar máquinas) durante o episódio de enxaqueca e após a administração de Zeforus.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito de outros medicamentos sobre Zeforus

Nos estudos clínicos pivotais sobre eletriptana, não foram relatadas evidências de interação com beta-bloqueadores, antidepressivos tricíclicos, ISRS e flunarizina, mas os dados de estudos de interação clínicos formais com esses medicamentos não estão disponíveis (exceto para propranolol, ver abaixo; ver “Interação com medicamentos serotoninérgicos ativos”).

A análise farmacocinética populacional de estudos clínicos sugeriu que os seguintes medicamentos (beta-bloqueadores, antidepressivos tricíclicos, ISRSs, terapia de reposição hormonal à base de estrógenos, contraceptivos orais contendo estrógenos e bloqueadores dos canais de cálcio) dificilmente podem ter um efeito sobre as propriedades farmacocinéticas do Zeforus (ver “Interação com medicamentos serotoninérgicos ativos”).

A eletriptana não é um substrato para a monoamina oxidase (MAO). Não há expectativa de uma interação farmacocinética entre a eletriptana e os inibidores da MAO, portanto, nenhum estudo formal de interação foi desenvolvido.

Em estudos clínicos com propranolol (160 mg), verapamil (480 mg) e fluconazol (100 mg), a C_{max} da eletriptana foi aumentada 1,1 vezes, 2,2 vezes e 1,4 vezes, respectivamente. O aumento na AUC da eletriptana foi 1,3 vezes, 2,7 vezes e 2,0 vezes, respectivamente. Esses efeitos não são considerados clinicamente significativos, uma vez que não houve aumentos associados à pressão arterial ou eventos adversos comparados com a administração de eletriptana isolada.

Nos estudos clínicos com eritromicina (1.000 mg) e cetoconazol (400 mg), inibidores específicos e potentes da CYP3A4, foram observados aumentos significativos na C_{max} (2 vezes e 2,7 vezes) e na AUC (3,6 vezes e 5,9 vezes) de eletriptana, respectivamente. Esse aumento da exposição foi associado com um aumento no t_{1/2} de eletriptana de 4,6 a 7,1 horas com eritromicina e de 4,8 a 8,3 horas com cetoconazol (vide item 3. Características

Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas). Portanto, Zeforus não deve ser usado juntamente com inibidores potentes da CYP3A4, p. ex., cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina e inibidores da protease (ritonavir, indinavir e nelfinavir).

Em estudos clínicos com cafeína/ergotamina oral administradas 1 a 2 horas após eletriptana, foram observados aumentos menores, embora aditivos, na pressão arterial, que são previsíveis com base na farmacologia dos dois medicamentos. Portanto, é recomendado que os medicamentos contendo ergotamina ou medicamentos tipo ergot (por ex. di-hidroergotamina) não sejam administrados nas 24 horas após a administração de Zeforus. Por outro lado, deve-se aguardar pelo menos 24 horas após a administração de uma preparação contendo ergotamina, para administrar Zeforus.

Efeito de Zeforus sobre outros medicamentos

Não existem evidências *in vitro* ou *in vivo* de que doses clínicas de Zeforus irão inibir ou induzir as enzimas do citocromo P450, incluindo as enzimas CYP3A4 que metabolizam o medicamento. Portanto, considera-se improvável que Zeforus cause interações medicamentosas clinicamente importantes mediadas por essas enzimas.

Interação com drogas serotoninérgicas ativas

A coadministração de agonistas de 5-HT, incluindo Zeforus, com medicamentos com atividade serotoninérgica, tais como os ISRSs e ISRNs, pode aumentar o risco da síndrome serotoninérgica. Se o tratamento concomitante com Zeforus e uma droga serotoninérgica ativa for justificada por questões clínicas, recomenda-se cautela. O paciente deve ser observado cuidadosamente, principalmente no início do tratamento ou durante o aumento das doses de um dos medicamentos (ver item 5. Advertências e Precauções).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Zeforus deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Pode ser usado por 36 meses a partir da data de fabricação.

Número do 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.

Características físicas e organolépticas: comprimidos revestidos laranjas, gravados, convexos, redondos padrão.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de Zeforus devem ser tomados o mais cedo possível após o início da cefaleia tipo enxaqueca.

Os comprimidos de Zeforus não devem ser usados profilaticamente.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água.

Adultos (18-65 anos de idade)

A dose inicial recomendada é de 40 mg.

Se a cefaleia voltar dentro de 24 horas: Se após uma dose inicial, a cefaleia tipo enxaqueca reaparecer após 24 horas, foi demonstrado que uma dose adicional de mesma concentração de Zeforus é efetiva para tratar a recorrência. Se uma segunda dose for necessária, não deve ser tomada em um espaço de 2 horas da dose inicial, respeitando a dose máxima de 80 mg em um período de 24 horas.

Se não houver resposta: Se um paciente não alcança uma resposta da cefaleia à primeira dose de Zeforus em um prazo de 2 horas, uma segunda dose não deve ser tomada para o mesmo episódio, uma vez que estudos clínicos não estabeleceram adequadamente a eficácia de uma segunda dose. Estudos clínicos demonstraram que a maioria dos pacientes que não respondem ao tratamento de um episódio responderá ao tratamento de um episódio subsequente.

Pacientes que não alcançam uma eficácia satisfatória com 40 mg podem ser tratados eficazmente com 80 mg em um episódio de enxaqueca subsequente.

A dose diária máxima não deve exceder 80 mg.

Idosos (acima de 65 anos de idade)

A segurança e a eficácia em pacientes acima de 65 anos de idade não foram avaliadas sistematicamente, devido ao pequeno número desses pacientes nos estudos clínicos. Os efeitos sobre a pressão arterial podem ser mais acentuados nessa população do que em adultos mais jovens.

Adolescentes (12-17 anos de idade)

Em um estudo clínico em adolescentes, foi observada uma alta taxa de resposta ao placebo. A eficácia de Zeforus não foi estabelecida nessa população e, portanto, seu uso não é recomendado em pacientes nessa faixa etária.

Crianças (6-11 anos de idade)

A segurança e a eficácia de Zeforus em crianças não foram avaliadas. Portanto, o uso de Zeforus não é recomendado em pacientes nessa faixa etária (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Como Zeforus não foi estudado em pacientes portadores de insuficiência hepática grave, o medicamento é contraindicado para esses pacientes.

Insuficiência renal

Como os efeitos de Zeforus sobre a pressão arterial são aumentados em pacientes com insuficiência renal, doses superiores a 40 mg devem ser usadas com cautela.

Não há dados específicos para pacientes com insuficiência renal em relação à pressão arterial nas doses de 20 mg e 40 mg.

Dose Omitida

Os comprimidos de Zeforus não devem ser utilizados profilaticamente. Portanto, só devem ser utilizados após o aparecimento da crise de enxaqueca.

Esse medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas estão descritas em outros itens da bula:

- Isquemia miocárdica e infarto do miocárdio, e a angina de Prinzmetal (vide item 5. Advertências e Precauções)
- Arritmias (vide item 5. Advertências e Precauções)
- Dor/aperto/pressão no peito, garganta, pescoço e/ou maxilar (vide item 5. Advertências e Precauções)
- Eventos cerebrovasculares (vide item 5. Advertências e precauções)
- Outras reações vasoespásticas (vide item 5. Advertências e precauções)
- Cefaleias por utilização excessiva de medicamentos (vide item 5. Advertências e precauções)
- Síndrome serotoninérgica (vide item 5. Advertências e precauções)
- Aumento da pressão arterial (vide item 5. Advertências e precauções)
- Reações de hipersensibilidade (vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções)

Experiência em ensaios clínicos

Uma vez que os estudos clínicos são conduzidos em condições muito variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Entre 4.597 pacientes que trataram a primeira cefaleia tipo enxaqueca com Zeforus em ensaios de curta duração controlados com placebo, as reações adversas mais frequentes notificadas com tratamento com Zeforus foram astenia, náuseas, tonturas e sonolência. Estas reações parecem estar relacionadas com a dose.

Em estudos abertos de longa duração em que os pacientes foram autorizados a tratar múltiplos ataques de enxaqueca durante até 1 ano, 128 (8,3%) de 1.544 pacientes interromperam o tratamento devido a reações adversas.

A Tabela 2 lista as reações adversas que ocorreram no subgrupo de 5.125 pacientes enxaquecosos que receberam doses de eletriptana de 20 mg, 40 mg e 80 mg ou placebo em ensaios clínicos ao redor do mundo controlados com placebo.

Apenas são incluídas na Tabela 2 as reações adversas que foram mais frequentes em um grupo de tratamento com Zeforus em comparação com o grupo placebo com uma incidência superior ou igual a 2%.

Tabela 2: Incidência de reações adversas em ensaios clínicos em enxaqueca controlados por placebo:

Reações notificadas por \geq 2% dos pacientes tratados com Zeforus e mais do que placebo

Tipo de Reação Adversa	Placebo (n=988)	Zeforus 20 mg (n=431)	Zeforus 40 mg (n=1774)	Zeforus 80 mg (n=1932)
SENSAÇÕES ATÍPICAS				
Parestesia	2%	3%	3%	4%
Rubor/sensação de calor	2%	2%	2%	2%
DOR E SENSAÇÕES DE PRESSÃO				
Tórax - aperto/dor/pressão	1%	1%	2%	4%
Abdominal - dor/desconforto/dor de estômago /cãibras/pressão	1%	1%	2%	2%
DIGESTIVO				
Secura da boca	2%	2%	3%	4%
Dispepsia	1%	1%	2%	2%
Disfagia - aperto da garganta/dificuldade em engolir	0,2%	1%	2%	2%
Náuseas	5%	4%	5%	8%
NEUROLÓGICA				
Tonturas	3%	3%	6%	7%
Sonolência	4%	3%	6%	7%
Cefaleia	3%	4%	3%	4%
OUTRAS				
Astenia	3%	4%	5%	10%

A frequência de reações adversas nos ensaios clínicos não aumentou quando foram tomadas até 2 doses de Zeforus no período de 24 horas. A incidência de reações adversas em ensaios clínicos controlados não foi afetada pelo gênero, idade ou raça dos pacientes. As frequências das reações adversas também não foram alteradas pelo uso concomitante de medicamentos comumente utilizados na profilaxia da enxaqueca (por ex., ISRSs, betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio, antidepressivos tricíclicos), terapêutica de substituição de estrogênios ou contraceptivos orais.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-aprovação de Zeforus. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Neurológico: convulsão

Digestivo: vômito

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora pesquisas tenham indicado segurança e eficácia aceitáveis, eventos adversos imprevistos e desconhecidos podem ocorrer mesmo se o produto for indicado e utilizado corretamente. Nesse caso, notifique os eventos adversos por meio do Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Indivíduos receberam doses únicas de 120 mg, sem efeitos adversos significativos. Contudo, hipertensão ou outros sintomas cardiovasculares mais graves podem ocorrer em caso de superdose.

Em caso de superdose, as medidas de suporte padrão devem ser adotadas, conforme necessário. A meia-vida de eliminação de Zeforus é de cerca de 4 horas e, portanto, a monitoração dos pacientes e o fornecimento da terapia de suporte geral após uma superdose com Zeforus devem continuar por pelo menos 20 horas ou enquanto os sinais e sintomas persistirem.

O efeito da hemodiálise e da diálise peritoneal sobre as concentrações séricas de Zeforus é desconhecido.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.1535.0011

Farmacêutica Responsável: Laura Trindade Amorim - CRF-SP nº 83.163

Registrado e Importado por:

Upjohn Brasil Importadora e Distribuidora de Medicamentos Ltda.

Av. Nações Unidas nº 12901, Edifício CENU 10º andar, Torre Norte – Brooklin Paulista

CEP 04578-910 – São Paulo – SP

CNPJ: 36.674.526/0001-02

Fabricado e Embalado por:

Pfizer Italia S.R.L.

Ascoli Piceno – Itália

Upjohn, uma empresa do grupo Viatris.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/12/2022.

BLZFR_01



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
		10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	08/01/2019	0015382/19-6	11306 – MEDICAMENTO NOVO - Registro de medicamento novo	04/Abr/22	<ul style="list-style-type: none"> Todos 	VP/VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 2 20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 40 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 2 80 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 2