

HYDERGINE[®] SRO

mesilato de codergocrina

Forma farmacêutica e apresentações

Cápsulas. Embalagens com 14 e 28 cápsulas SRO de liberação lenta de 6 mg.

USO ADULTO

Composição

O princípio ativo é o mesilato de codergocrina que consiste de partes iguais dos mesilatos de diidroergocornina, diidroergocristina e diidroergocriptina (diidro-*alfa*-ergocriptina e diidro-*beta*-ergocriptina na proporção de 2 para 1).

Cada cápsula SRO contém 6 mg de mesilato de codergocrina.

Excipientes: estearato de magnésio, palmitato de cetila, hipromelose, lactose e cápsula de gelatina.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: HYDERGINE SRO possui como substância ativa o mesilato de codergocrina que melhora a captação e a utilização da glicose e do oxigênio pelo cérebro.

Cuidados de armazenamento: Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Prazo de validade: O prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilize o medicamento com o prazo de validade vencido.

Gravidez e lactação: Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está amamentando.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Podem ocorrer reações desagradáveis, tais como vertigem, dor de cabeça, bradicardia, hipotensão, obstrução nasal, náusea, desconforto estomacal, vômito, diarreia, fibrose retroperitoneal e *rash* (erupção cutânea). Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Contra-indicações e precauções: HYDERGINE SRO é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao mesilato de codergocrina ou a qualquer outro componente da formulação.

É necessário cautela na presença de bradicardia grave. A pressão arterial deve ser verificada após a administração parenteral, já que pode ocorrer uma queda nesse parâmetro.

Pacientes com insuficiência hepática devem ser devidamente monitorados.

HYDERGINE SRO não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.

NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: vasodilatadores periféricos, código ATC: C04A E01.

Os estudos em animais demonstraram que HYDERGINE SRO modifica a neurotransmissão cerebral, e há evidências de um efeito estimulante sobre os receptores de dopamina e serotonina e de um efeito bloqueador ao nível dos *alfa*-adrenoceptores. HYDERGINE SRO melhora a função metabólica cerebral comprometida, melhorando a captação e utilização da glicose e do oxigênio pelo cérebro. Este efeito se reflete em positivas alterações na atividade elétrica do cérebro, especialmente no padrão de potenciais no eletroencefalograma. Este efeito benéfico sobre a função cerebral foi confirmado em estudos experimentais no homem. Também foi observado que HYDERGINE SRO encurta o tempo de circulação cerebral.

Ensaio clínico controlado mostraram que HYDERGINE SRO é eficaz na melhora de muitos dos sintomas do declínio das funções mentais, especialmente dos sintomas cognitivos relacionados à idade, nas áreas de cuidado pessoal, comportamento social, estado emocional e desempenho mental.

Considera-se que seu efeito benéfico em distúrbios vasculares periféricos e em sintomas subjetivos associados à hipertensão arterial seja devido a seu efeito dilatador sobre os esfíncteres pré-capilares e sua atividade *alfa*-bloqueadora.

Farmacocinética

Absorção

A absorção de HYDERGINE SRO após administração oral é de 25%.

Distribuição

O volume de distribuição é de 1.100 litros (16 L/kg aproximadamente) e a ligação às proteínas plasmáticas é de 81%.

Biotransformação

Experimentos *in vitro* sugerem que a CYP3A4 é a principal isoenzima do citocromo P450 responsável pelo metabolismo dos componentes ergocriptídicos do mesilato de codergocrina.

Eliminação

A eliminação é bifásica, com meia-vida curta de 1,5 a 2,5 horas (fase *alfa*) e outra mais longa, de 13 a 15 horas (fase *beta*). HYDERGINE SRO é excretado principalmente com a bile nas fezes. A eliminação com a urina chega a 2% para o fármaco inalterado e seus metabólitos e a menos de 1% para a substância inalterada. A depuração total é de 1.800 mL/min, aproximadamente.

Características em pacientes

As concentrações plasmáticas são um pouco mais elevadas nos pacientes idosos do que nos mais jovens (em idosos saudáveis a depuração plasmática é reduzida de aproximadamente 30% comparada a adultos jovens e há um aumento de 2,5 vezes na biodisponibilidade, possivelmente como resultado da velocidade reduzida de depuração). Em pacientes portadores de insuficiência renal, a redução da dose raramente é necessária, pois somente uma quantidade mínima do fármaco e de seus metabólitos é eliminada pelos rins.

A liberação lenta de mesilato de codergocrina das cápsulas de HYDERGINE SRO conduz a um perfil farmacocinético mais uniforme quando comparado a uma quantidade diária equivalente de mesilato de codergocrina dos comprimidos padrão. HYDERGINE SRO conduz a concentrações

plasmáticas mínima similar e mais baixas e concentrações plasmáticas máxima retardadas (5-6 horas). A biodisponibilidade relativa de HYDERGINE SRO 4,5 mg é 100% dos comprimidos padrão.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados de segurança pré-clínicos para HYDERGINE SRO não revelam riscos especiais para humanos baseando-se em estudos de segurança farmacológica convencionais, de toxicidade de dose única e repetida, genotoxicidade, mutagenicidade, potencial carcinogênico, toxicidade na reprodução ou tolerância local.

Efeitos nos estudos pré-clínicos foram observados somente em exposições consideradas suficientemente excedentes à exposição humana máxima, indicando pequena relevância para uso clínico.

Reações adversas foram observadas em estudos pré-clínicos somente sob altas dosagens. Elas foram atribuídas à atividade farmacodinâmica de HYDERGINE ou à sensibilidade espécie-específica dos animais de teste.

Toxicidade aguda

Valores de DL₅₀ após injeção intravenosa única de mesilato de codergocrina (HYDERGINE SRO) foram 180 mg/kg em camundongos; 86 mg/kg em ratos e 18,5 mg/kg em coelhos.

Toxicidade sub-crônica e crônica

HYDERGINE SRO é desprovido de toxicidade aguda ou toxicidade crônica potencial após administração oral ou parenteral. Não há toxicidade a um órgão específico. Efeitos adversos, ocorridos com altas doses, foram atribuídos à atividade farmacodinâmica de HYDERGINE SRO ou sensibilidade espécie-específica dos animais de teste. Em geral, derivados do *ergot* 9-10 diidrogenados são menos tóxicos que alcalóides naturais e apresentam potencial reduzido de vasoconstrição e embriotoxicidade.

Margens de segurança suficientes existem entre os níveis de efeito não tóxico em experimentos animais e doses humanas terapêuticas (aproximadamente 0,1mg/kg/dia por via oral ou 0,02 mg/kg/dia por via intravenosa).

Mutagenicidade e potencial carcinogênico

Não há evidências de que HYDERGINE SRO tenha potencial mutagênico ou carcinogênico.

Toxicidade na reprodução

Não há evidências de que HYDERGINE SRO tenha potencial teratogênico em ratos e coelhos. Foram observados efeitos limítrofe em ratos tratados com 10 mg/kg/dia (cerca de 100 vezes a dose terapêutica oral humana pretendida). Toxicidade materna e efeitos fetotóxicos como ganho de peso reduzido em progenitoras, fetos com peso reduzido e aumento do número de fetos com ossificação tardia foram observados em 30 e 100 mg/kg/dia.

O mesilato de codergocrina e os alcalóides do *ergot* 9-10 diidrogenados demonstraram possuir um pequeno potencial de interferência no desenvolvimento embriogênico e fetal, o qual está correlacionado com seu baixo potencial de vasoconstrição em comparação com os alcalóides do *ergot* insaturados.

Indicações

– Sinais e sintomas de declínio das funções mentais, especialmente aqueles relacionados ao envelhecimento: vertigem, tontura, zumbido, cefaléia; diminuição da memória, dificuldade de concentração, diminuição do alerta mental, confusão, desorientação; diminuição da iniciativa, insociabilidade, irritabilidade, depressão do humor, insônia; dificuldades com as atividades diárias e com os cuidados pessoais.

- Doença vascular cerebral aguda.
- Distúrbios vasculares periféricos.
- Sintomas subjetivos associados com hipertensão arterial.

Contra-indicações

Hipersensibilidade conhecida ao mesilato de codergocrina ou a qualquer outro excipiente da formulação.

Precauções e Advertências

É necessário cautela em pacientes com bradicardia grave.

Pacientes com insuficiência hepática moderada a grave devem ser apropriadamente monitorados. Uma dose inicial mais baixa pode ser considerada e uma dose de manutenção mais baixa pode ser requerida.

A pressão arterial pode cair e deve, portanto, ser monitorada após administração parenteral.

HYDERGINE SRO contém lactose e não é recomendado a pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má-absorção de glicose-galactose.

Gravidez

Em animais, foi demonstrado que o mesilato de codergocrina e os alcalóides do ergot 9-10 dihidrogenados possuem pouca influência no desenvolvimento embrionário ou fetal e isso está correlacionado aos seus reduzidos potenciais de vasoconstrição em comparação com os alcalóides do ergot insaturados.

Os dados sobre o uso de mesilato de codergocrina em mulheres grávidas são muito limitados. Casos isolados de má formações fetais têm, contudo, sido relatados e HYDERGINE SRO não deve ser utilizado durante a gravidez.

Lactação

Não se sabe se mesilato de codergocrina passa para o leite materno, porém provavelmente seja o caso, uma vez que tem-se o conhecimento que outros alcalóides passam para o leite materno. O mesilato de codergocrina tem propriedades de agonista dopaminérgico e a diidroergocriptina (um dos seus constituintes) demonstrou inibir a lactação. HYDERGINE SRO não deve, portanto, ser administrado a mulheres que estejam amamentando.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

HYDERGINE SRO pode causar vertigens, portanto deve-se ter cautela ao dirigir ou operar máquinas. Pacientes que apresentarem vertigens não devem dirigir ou operar máquinas.

Interações medicamentosas

Componentes do mesilato de codergocrina têm demonstrado ser tanto substratos quanto inibidores do CYP3A4 (vide “Farmacocinética”).

Precaução é, portanto, requerida quando mesilato de codergocrina é utilizado concomitantemente com inibidores potentes da CYP3A4 – como antibióticos macrolídeos (por ex.: troleandomicina, eritromicina, claritromicina), inibidores de HIV protease ou de transcriptase reversa (por ex.: ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdina), ou antifúngicos azólicos (por ex.: cetoconazol, itraconazol, voriconazol) – pois a exposição à codergocrina pode aumentar, e efeitos predominantemente dopaminérgicos exacerbados podem ser induzidos.

Reações adversas

As reações adversas estão apresentadas na Tabela 1 e dispostas de acordo com a frequência, sendo as mais frequentes listadas primeiro, utilizando-se a seguinte convenção: muito comum

($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$), incluindo casos isolados.

Tabela 1:

Distúrbios do sistema nervoso	
Raros	Vertigens, cefaléia
Distúrbios cardíacos	
Raro	Bradycardia
Distúrbios vasculares	
Raro	Hipotensão (principalmente após administração parenteral)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos	
Raro	Obstrução nasal
Distúrbios gastrointestinais	
Raros	Náuseas, desconforto estomacal, vômito e diarreia
Muito raro	Fibrose retroperitoneal
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	
Raro	Rash (erupção cutânea)

Posologia

As cápsulas de HYDERGINE SRO devem ser deglutidas inteiras, com algum líquido.

No esquema posológico de administração diária única, a dose recomendada é de 1 cápsula SRO à noite, antes do jantar.

Nos pacientes com quadro clínico de declínio da função mental e cognitiva, o alívio dos sintomas é normalmente gradual, manifestando-se após 3 a 4 semanas. Nesses casos, recomenda-se uma terapia prolongada (3 meses ou mais) e o tratamento pode ser repetido conforme for necessário.

Nos distúrbios cerebrovasculares agudos (especialmente quando associados à hipertensão) e em casos graves de moléstias vasculares periféricas deve-se associar ao tratamento oral com HYDERGINE SRO, o tratamento por via parenteral com HYDERGINE Solução Injetável 0,3 mg/mL.

Superdose

Há um número pequeno de relatos de superdose com HYDERGINE SRO. A maioria dos casos foram assintomáticos ou envolvia sintomas inespecíficos e não graves. Há relatos isolados de alucinações.

No caso de superdose, é recomendada a administração de carvão ativado. O tratamento deve ser sintomático.

Pacientes idosos

Devem ser seguidas as orientações gerais descritas na bula.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS - 1.0068.0064

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF- SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

Fabricado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra - SP

CNPJ: 56.994.502/0098-62

Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

BPI 24.02.06

