

METRI[®]
ácido nicotínico
Comprimidos revestidos de liberação programada

USO ORAL
USO ADULTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação programada com 250 mg, 500 mg, 750 mg ou 1.000 mg de ácido nicotínico. Embalagens com 30 comprimidos revestidos de liberação programada.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação programada de METRI[®] 250 contém:

ácido nicotínico.....250,0 mg
excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido
(hipromelose, lactose, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, ácido poli 2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutilmetacrilatometilmetacrílico, dióxido de titânio, macrogol, óxido férrico vermelho e talco)

Cada comprimido revestido de liberação programada de METRI[®] 500 contém:

ácido nicotínico.....500,0 mg
excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido
(hipromelose, lactose, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, ácido poli 2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutilmetacrilatometilmetacrílico, dióxido de titânio, macrogol, óxido férrico vermelho e talco)

Cada comprimido revestido de liberação programada de METRI[®] 750 contém:

ácido nicotínico.....750,0 mg
excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido
(hipromelose, lactose, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, ácido poli 2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutilmetacrilatometilmetacrílico, dióxido de titânio, macrogol, óxido férrico vermelho e talco)

Cada comprimido revestido de liberação programada de METRI[®] 1000 contém:

ácido nicotínico.....1.000,0 mg
excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido
(hipromelose, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, ácido poli 2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutilmetacrilatometilmetacrílico, dióxido de titânio, macrogol, óxido férrico vermelho e talco)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

METRI[®] é um comprimido revestido de liberação programada que contém ácido nicotínico (niacina), uma vitamina do complexo B (vitamina B3). METRI[®] reduz o colesterol, os níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e triglicérides (TG) sanguíneos e aumenta os níveis de lipoproteínas de alta densidade – colesterol (HDL-c). Também diminui o risco de ataque cardíaco e o estreitamento das artérias em pessoas com doença cardíaca.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

O ácido nicotínico está indicado em conjunto com o tratamento não farmacológico visando:

- Redução do colesterol total (CT), LDL colesterol, TG e elevação de HDL colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária e na dislipidemia mista.
- Redução dos níveis séricos de TG e/ou elevação da HDL colesterol.
- Redução do risco de recorrência de infarto do miocárdio (IM) em pacientes com IM e hipercolesterolemia.
- Redução do CT, de LDL colesterol, dos TG e elevação da HDL colesterol na hipercolesterolemia primária e na dislipidemia mista, isoladamente ou em combinação com estatinas.
- Redução adicional do CT, LDL colesterol, dos TG e elevação da HDL colesterol em pacientes com história de doença arterial coronária e hipercolesterolemia, em conjunto com estatinas.
- Redução da progressão ou promoção da regressão da doença aterosclerótica em pacientes com história de doença arterial coronária e hipercolesterolemia, em conjunto com estatinas ou sequestradores de ácidos biliares.
- Redução do CT e de LDL colesterol na hipercolesterolemia primária, em combinação com estatina ou sequestradores de ácidos biliares quando a resposta ao tratamento dietético ou à dieta associada à monoterapia tiver sido inadequada.
- Redução do risco de pancreatite em pacientes com níveis muito elevados de TG. Esses pacientes, como regra, apresentam níveis de TG superiores a 2.000 e elevação de quilomícrons no plasma em jejum. Em pacientes com níveis de TG entre 1.000 mg/dL e 2.000 mg/dL com antecedente de pancreatite ou dor abdominal recorrente típica de pancreatite.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicações

METRI® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao ácido nicotínico ou a qualquer componente da fórmula. Em caso de doença grave no fígado, sangramento arterial e úlcera péptica ativa.

Advertências e precauções

Avise o seu médico em caso de gravidez ou se estiver amamentando; se você for portador de diabetes, angina (dor no peito), gota, doenças renais, problemas na tireoide, pressão arterial baixa, história ou presença de úlceras, doença no fígado ou se apresentar olhos e pele amarelos.

Este medicamento pode causar tonturas. Evite dirigir, operar máquinas ou qualquer tipo de tarefa perigosa ou que exija atenção caso você não esteja se sentindo alerta.

Tome cuidado ao se levantar da cama durante a noite devido à possibilidade de queda repentina da pressão. Avise ao seu médico se você tiver tonturas fortes ou desmaios.

Sempre avise ao médico ou dentista que você faz uso deste medicamento.

Você poderá sentir calor, vermelhidão, coceira ou formigamento no rosto, pescoço, braços ou peito enquanto estiver usando METRI®. Esses sinais são chamados de *flushing* e normalmente melhoram no decorrer do tratamento com METRI®. Para ajudar a prevenir o aparecimento de *flushing*, evite a ingestão de bebidas alcoólicas ou bebidas quentes ao mesmo tempo em que estiver usando METRI®. Consulte seu médico sobre a possibilidade de você utilizar ácido acetilsalicílico ou algum anti-inflamatório 30 minutos antes de METRI®.

Se você parar de usar METRI® por vários dias, converse com o seu médico antes de voltar ao tratamento, pois você necessitará recomeçar tomando doses menores.

Interações com outros medicamentos, alimentos e testes laboratoriais

Não tome bebidas alcoólicas durante o tratamento com METRI®.

Para reduzir o desconforto gastrointestinal, evite tomar METRI® juntamente com alimentos gordurosos ou condimentados ou bebidas quentes.

Informe ao seu médico se estiver utilizando suplemento vitamínico ou nutricional que contenha ácido nicotínico ou outras substâncias como nicotinamida.

Informe ao seu médico se você fizer uso de outros medicamentos para reduzir o colesterol ou para problemas no coração, controle da pressão arterial ou anticoagulantes, como varfarina.

Informe o seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento.

O ácido nicotínico presente em METRI® pode alterar o resultado de alguns exames laboratoriais, converse com o seu médico a respeito antes de realizar seus exames.

Risco de uso por via de administração não recomendada: este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada. Não há estudos dos efeitos se administrado pelas vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser feita apenas por via oral.

Grupos de risco

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

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

Uso pediátrico: a eficácia e segurança da terapia com ácido nicotínico em pacientes pediátricos (≤ 16 anos) não foram estabelecidas. Não foram realizados estudos clínicos com o ácido nicotínico em pacientes com idade inferior a 21 anos.

Uso em idosos: METRI® poderá ser usado em pacientes acima de 65 anos de idade desde que observadas as contraindicações, precauções, interações medicamentosas e reações adversas do medicamento.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática: o uso do ácido nicotínico em pacientes com insuficiência renal ou hepática não foi estudado. O ácido nicotínico é contraindicado nos pacientes com disfunção hepática significativa ou inexplicada. O ácido nicotínico deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal.

Este medicamento é contraindicado para a faixa etária inferior a 16 anos.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Aparência

METRI® 250 mg: comprimidos revestidos circulares, rosa-claro, sem gravação e sem sulco.

METRI® 500 mg, 750 mg ou 1.000 mg: comprimidos revestidos oblongos, rosa-claro, sem gravação e sem sulco.

Dosagem: o tratamento com METRI® deve ser sempre iniciado com dosagens mais baixas. A dosagem será aumentada conforme esquema de tratamento determinado pelo médico, baseado na resposta clínica e na necessidade de cada paciente. O aumento de doses será feito respeitando-se o limite de 500 mg a cada quatro semanas até o máximo de 2.000 mg/d. A dose de manutenção recomendada é de 500 mg/d a 2.000 mg/d, de acordo com a resposta clínica e a capacidade de tolerância de cada paciente. Não são recomendadas doses superiores a 2.000 mg.

Como usar: siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Orientações ao paciente:

- METRI® deve ser tomado preferencialmente ao deitar, após a ingestão de algum alimento leve (lanche), não gorduroso e não condimentado. A utilização com o estômago vazio aumenta o risco de efeitos adversos.
- Reação adversa comum com o uso do ácido nicotínico é a ocorrência do *flushing* (sensação de calor e rubor), que tende a desaparecer em algumas semanas com a continuidade do tratamento. A utilização de METRI® na hora de

deitar irá lhe proporcionar menor desconforto, pois o *flushing* ocorrerá durante o sono. Se, no entanto, você for acordado pela ocorrência desses sintomas, levante-se bem devagar para evitar risco de queda de pressão e sensação de tonturas. A utilização de ácido acetilsalicílico 30 minutos antes da tomada de METRI® diminui o risco de ocorrência desses sintomas. Converse com o seu médico a respeito.

- Evite ingerir álcool ou líquidos quentes próximo ao horário de tomar METRI®.
- Se você tiver que interromper o uso de METRI® por um longo período de tempo, consulte o seu médico antes de reiniciar o tratamento.
- Avise ao seu médico se estiver utilizando vitaminas ou suplemento nutricional que contenha ácido nicotínico (niacina) ou com outras substâncias como nicotinamida.
- Avise o seu médico da ocorrência de tonturas.
- Se você for diabético, avise o seu médico sobre possíveis alterações em sua glicemia.
- O comprimido de METRI® (ácido nicotínico de liberação programada) não deve ser dividido, esmagado ou mastigado, mas engolido inteiro.

Esquecimento de dose (dose omitida): se você se esquecer de tomar uma dose, procure tomá-la assim que possível. Se estiver próximo ao horário da dose seguinte, despreze a dose esquecida e volte ao seu esquema normal. Não tome duas doses ao mesmo tempo.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Informe ao seu médico se houver o aparecimento de reações desagradáveis, como pele avermelhada, sensação de calor e coceira, que podem ser acompanhadas de tontura, aumento dos batimentos cardíacos (taquicardia), palpitações, sudorese (transpiração excessiva), calafrios, inchaços (edema), náusea, vômito, perda de apetite, dor na parte superior do abdome (estômago), sangramento anormal, manchas roxas (hematomas), fraqueza, olhos ou pele amarelados, urina escura.

Avise o seu médico sobre a ocorrência de qualquer outro efeito indesejável.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Caso alguém acidentalmente ingira uma grande quantidade do medicamento, o paciente deve ser levado imediatamente ao hospital mais próximo, de preferência com a bula de METRI®, e seu médico deverá ser avisado.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C, protegido da luz e umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

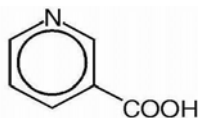
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

O ácido nicotínico, também denominado niacina ou vitamina B3, pertence ao grupo de vitaminas do complexo B e é um agente anti-hiperlipidêmico.

O ácido nicotínico é um pó branco cristalino, muito solúvel em água.

Sua fórmula empírica é C₆H₅NO₂ e seu peso molecular, 123,11.



ácido nicotínico

Farmacodinâmica

O ácido nicotínico age no organismo após sua conversão para nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) no sistema de coenzima NAD.

O ácido nicotínico em dose adequada reduz o CT, as lipoproteínas de baixa densidade-colesterol (LDL-C) e os TG. Por outro lado, aumenta os níveis de lipoproteínas de alta densidade-colesterol (HDL-C).

A magnitude das respostas lipoproteicas e lipídicas individuais pode ser influenciada pela gravidade e tipo de anormalidade lipídica latente. O aumento total de HDL-C está associado ao aumento da apolipoproteína A-I (Apo A-I) e à mudança da distribuição das subfrações de HDL. Essas alterações incluem aumento na relação HDL2:HDL3 e a elevação da lipoproteína A-I. O ácido nicotínico também diminui os níveis séricos da apolipoproteína B-100 (Apo B), o maior componente proteico da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e de frações LDL, e do Lp (a), uma forma variante de LDL independentemente associada ao risco coronário.

Diversos estudos clínicos demonstraram que níveis elevados de CT e LDL-C e Apo B promovem aterosclerose em humanos. A redução dos níveis de HDL-C está associada ao desenvolvimento de aterosclerose. Níveis elevados de TG também contribuem para o desenvolvimento da aterosclerose.

O mecanismo de ação pelo qual o ácido nicotínico altera o perfil lipídico não está bem estabelecido e pode envolver várias ações, como a inibição da liberação de ácido graxos livres do tecido adiposo, o aumento da atividade da lipase lipoproteica, que pode elevar a taxa de remoção de quilomícrons dos TG do plasma. O ácido nicotínico diminuiu a síntese hepática das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e de baixa densidade (LDL) e parece não afetar a excreção fecal de gorduras, ácidos biliares e esteróis.

Farmacocinética

Absorção: o ácido nicotínico administrado via oral é absorvido rapidamente (60% a 76% da dose). Sua biodisponibilidade aumenta e o risco de desconforto gastrointestinal é reduzido quando administrado juntamente com alimentos não gordurosos.

Distribuição: estudos utilizando ácido nicotínico radiomarcado em ratos demonstraram que o ácido nicotínico e seus metabólitos concentram-se no fígado, nos rins e no tecido adiposo.

Metabolismo: o ácido nicotínico é metabolizado no fígado, no qual sofre rápido e intenso metabolismo de primeira passagem, que se dá por uma possível rota que é a simples conjugação com glicina para formar o ácido nicotinúrico (NUA). O ácido nicotinúrico é, então, eliminado pela urina, embora pequenas quantidades possam ser revertidas em ácido nicotínico. Outra possível rota resulta na formação de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD). Não está claro se a nicotinamida é formada como um precursor ou após síntese para NAD. A nicotinamida é, depois, metabolizada a N-metilnicotinamida (MNA) e óxido N-nicotinamida (NNO). O MNA é, depois, metabolizado a outros dois compostos, N-metil-2-piridona-5-carboxamida (2PY) e N-metil-4-piridona-5-carboxamida (4PY). A formação de 2PY parece predominar sobre a de 4PY. Nas doses usuais de tratamento, essas rotas metabólicas são saturáveis, o que explica a relação não linear entre a dose de ácido nicotínico e as concentrações plasmáticas do fármaco após doses múltiplas de METRI®. A nicotinamida não tem atividade hipolipidêmica. A atividade dos outros metabólitos não é conhecida.

Eliminação: o ácido nicotínico e seus metabólitos são rapidamente eliminados através da urina. Após dose única ou múltipla, 60% a 76% do ácido nicotínico administrado foi recuperado na urina como ácido nicotínico ou seus metabólitos. A relação dos metabólitos recuperados na urina foi dependente da dose administrada.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Goldberg *et al.* (2000) conduziram estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, no total de 25 semanas para avaliar a segurança e eficácia de doses crescentes de niacina LP (liberação programada) em relação ao placebo (uma vez ao dia ao deitar) em pacientes com dislipidemia primária, na modificação percentual dos níveis de colesterol das LDL-C e da apolipoproteína B. Os pacientes (total de 131) foram randomizados para placebo (n = 44) ou niacina LP (n = 87) com doses iniciais de 375 mg/d, aumentadas para 500 mg/d e, subsequentemente, em incrementos de 500 mg a intervalos de quatro semanas, até o máximo de 3.000 mg/d. O estudo foi precedido por uma fase de seis semanas de dieta e descontinuação de medicamentos e de estabilização da LDL-C basal de duas semanas. Diminuição significativa nos níveis de LDL-C e apolipoproteína B, em comparação com os valores iniciais, tornou-se evidente já com a dose de 500 mg/d, que foi consistente em todas as doses subsequentes ($p \leq 0,05$), alcançando 21% e 20%, respectivamente, na dose de 3.000 mg/d. Em comparação com os valores basais, aumento significativo nos níveis de colesterol de HDL-C tornou-se evidente com a dose de 500 mg/d, que também foi consistente em todas as doses subsequentes ($p \leq 0,05$), alcançando 30% na dose de 3.000 mg/d. Em comparação com os valores basais, ocorreu diminuição significativa nos níveis de TG e de lipoproteína (a) na dose de 1.000 mg/d, tendo sido evidente em todas as doses subsequentes ($p \leq 0,05$) e alcançando 44% e 26%, respectivamente, na dose de 3.000 mg/d. Os efeitos adversos mais comuns foram *flushing* e distúrbios gastrointestinais. Elevações das transaminases foram relativamente pequenas, e a porcentagem de pacientes que apresentaram disfunção hepática com niacina LP não foi significativamente diferente do grupo placebo. Desse modo, concluiu-se que a niacina LP foi bem tolerada, tendo demonstrado capacidade dose-proporcional de modificar favoravelmente os componentes do perfil lipídico.

Em estudo fase IIIB multicêntrico, aberto, não controlado (Estudo Nautilus) durante 15 semanas para avaliar a segurança e a tolerabilidade do ácido nicotínico de liberação programada no tratamento das dislipidemias conduzido por Vogt *et al.* (2006), também foram avaliados os efeitos da niacina LP sobre os parâmetros lipídicos como parâmetros secundários. Os pacientes selecionados tinham diagnóstico de dislipidemia com nível lipídico inadequadamente controlado após quatro semanas de tratamento dietético. Adicionalmente, os pacientes tinham baixa HDL colesterol (< 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres) e TG < 800 mg/dL. Os critérios de exclusão foram diabetes não controlada (HbA1C $> 9\%$), doença hepática, vascular (definida como derrame dentro das seis semanas anteriores, doença arterial periférica, angina instável, histórico de IM ou arritmia não controlada) ou insuficiência renal significativa. Todos os pacientes receberam doses iniciais de 375 mg durante a semana 1. A dose foi aumentada conforme esquema de titulação predefinido, conforme respostas de tolerabilidade, com a administração de 500 mg/d na semana 2, 750 mg/d na semana 3, 1.000 mg/d nas semanas de 4 a 7, 1.500 mg/d nas semanas de 8 a 11 e 2.000 mg/d nas semanas de 12 a 15. Os pacientes que tiveram problemas de tolerabilidade com a dose titulada de 1.000 mg/d tiveram permissão para redução de dose até 750 mg/d. Doses abaixo de 750 mg/d não foram permitidas. No total de 566 pacientes selecionados, a grande maioria apresentava síndrome metabólica (39,4%), hipercolesterolemia combinada (31,6%), baixa HDL colesterol isolado e risco cardiovascular marcadamente elevado por outros motivos (10,8%) e hipercolesterolemia primária (8,8%), conforme as diretrizes do NCEP/ATP III. A dose-alvo foi atingida por 65% dos pacientes. O *flushing* foi a reação adversa mais comum (42%), conforme esperado, sendo que 9,7% interromperam a medicação devido ao *flushing*. Outros eventos adversos relacionados ocorreram em baixa frequência (18,6%) e 8,7% interromperam por outros eventos que não o *flushing*. A maioria dos eventos adversos foi de intensidade leve a moderada. Eventos adversos sérios possivelmente relacionados ao tratamento ocorreram em três pacientes (0,5%); todos se resolveram após a descontinuação do tratamento. Não houve evento adverso muscular sério ou hepatotoxicidade.

INDICAÇÕES

O ácido nicotínico está indicado em conjunto com o tratamento não farmacológico visando:

- Redução do CT, da LDL colesterol, dos TG e elevação da HDL colesterol, em pacientes com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) e na dislipidemia mista (tipos IIa e IIb da classificação de Frederickson).
- Redução dos níveis séricos de TG e/ou elevação da HDL colesterol, tendo em vista os objetivos estabelecidos no NCEP/ATP III norte-americano e nas IV Diretrizes Brasileiras para Tratamento da Dislipidemia, da Sociedade Brasileira de Cardiologia.
- Redução do risco de recorrência de IM, em pacientes com IM e hipercolesterolemia.
- Redução do CT, da LDL colesterol, dos TG e elevação da HDL colesterol na hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar) e na dislipidemia mista (tipos IIa e IIb da classificação de Frederickson), isoladamente ou em combinação com estatinas.
- Redução adicional do CT, da LDL colesterol, dos TG e elevação da HDL colesterol em pacientes com história de doença arterial coronária e hipercolesterolemia, em conjunto com estatinas.
- Redução da progressão ou promoção da regressão da doença aterosclerótica em pacientes com história de doença arterial coronária e hipercolesterolemia, em conjunto com estatinas ou sequestradores de ácidos biliares.
- Redução do CT e da LDL colesterol na hipercolesterolemia primária (tipo IIa da classificação de Frederickson), em combinação com estatinas ou sequestradores de ácidos biliares, quando a resposta ao tratamento dietético ou à dieta associada à monoterapia tiver sido inadequada.
- Redução do risco de pancreatite em pacientes com níveis muito elevados de TG. Esses pacientes, como regra, apresentam níveis de TG superiores a 2.000 mg/dL e elevação de quilomícrons no plasma em jejum (tipos IV e V da classificação de Frederickson). Em pacientes com níveis de TG entre 1.000 mg/dL e 2.000 mg/dL com antecedente de pancreatite ou dor abdominal recorrente típica de pancreatite.

Classificação de Frederickson das hiperlipoproteinemias

Tipo	Lipoproteína elevada	Alteração lipídica maior	Alteração lipídica menor
I (raro)	Quilomícron	TG	↑ → CT
IIa	LDL	CT	-
IIb	LDL, VLDL	CT	TG
III (raro)	IDL	CT/TG	-
IV	VLDL	TG	↑ → CT
V (raro)	Quilomícrons, VLDL	TG	↑ → CT

LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; IDL: lipoproteína de densidade intermediária; TG: triglicérides; CT: colesterol total; ↑: aumentado; ↑ →: aumentado ou inalterado.

CONTRAINDICAÇÕES

METRI® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao ácido nicotínico ou a qualquer componente da fórmula.

Também não devem utilizar METRI® pacientes que apresentem insuficiência hepática significativa ou não explicada, úlcera péptica ativa ou sangramento arterial.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Descrição de uso

- O medicamento deve ser utilizado de preferência ao deitar, após a ingestão de algum alimento leve, não gorduroso e não condimentado. A utilização com o estômago vazio aumenta o risco de reações adversas.
- Pode ocorrer sensação de calor e rubor pelo uso do ácido nicotínico que tende a desaparecer em algumas semanas com a continuidade do tratamento. A utilização na hora de deitar permite que o paciente não experimente maior desconforto, porque esse efeito ocorrerá durante o sono. Se, no entanto, for acordado pelos sintomas, o paciente deve levantar-se bem devagar para evitar risco de queda de pressão e tonturas. A utilização de ácido acetilsalicílico 30 minutos antes da administração do ácido nicotínico diminui o risco de ocorrência desses sintomas.
- Deve-se evitar ingerir álcool ou líquidos quentes próximo ao horário de tomar o ácido nicotínico.
- Se o medicamento for suspenso por um longo período de tempo, o paciente deverá consultar o médico antes de reiniciá-lo.
- O paciente deve comunicar ao médico se estiver utilizando suplemento vitamínico ou nutricional que contenha ácido nicotínico ou outras substâncias como nicotinamida.
- O comprimido de METRI® (ácido nicotínico de liberação programada) não deve ser dividido, esmagado ou mastigado, mas engolido inteiro.

POSOLOGIA

METRI® deve ser administrado na hora de deitar junto com algum alimento leve e não gorduroso.

É recomendado o início do tratamento com doses mais baixas. A dose deverá ser aumentada (respeitando-se o limite de 500 mg a cada quatro semanas) conforme a resposta clínica e a necessidade do paciente, até o máximo de 2.000 mg/d. Doses superiores a 2.000 mg/d não são recomendadas.

A dose de manutenção recomendada é de 500 mg/d a 2.000 mg/d, de acordo com a resposta clínica e a capacidade de tolerância do paciente.

METRI® presta-se bem para combinação com estatinas e resinas sequestradoras de ácidos biliares.

O *flushing* poderá ser reduzido pela utilização de ácido acetilsalicílico 30 minutos antes da dose de METRI®.

O *flushing* e o desconforto gastrointestinal poderão ser reduzidos pelo aumento gradual da dose e a não administração com o estômago vazio.

Esquecimento de dose (dose omitida): no caso de esquecimento de uma dose, orientar o paciente a tomar assim que possível. Se estiver próximo ao horário da dose seguinte, a dose esquecida deve ser desprezada e deve-se voltar ao esquema normal. Não devem ser tomadas duas doses ao mesmo tempo.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes usuários de METRI® não devem ter a medicação trocada para ácido nicotínico de liberação rápida. Pode ocorrer toxicidade hepática grave, incluindo necrose hepática fulminante, caso essa regra não seja respeitada.

Pacientes que estiverem utilizando ácido nicotínico de liberação rápida quando a medicação for trocada para METRI® deverão iniciar o tratamento com doses baixas de METRI®.

Em pacientes que ingerem doses elevadas de álcool ou com história de doença hepática, é recomendada cautela ao utilizar ácido nicotínico de liberação programada.

Doença hepática ativa e elevação não explicada das transaminases constituem contraindicação ao uso de ácido nicotínico.

Pode ocorrer, embora seja pouco frequente (< 1% dos casos), elevação dos níveis séricos de TGO e TGP pela utilização de METRI®. Essa alteração parece ser dose-dependente, não está relacionada ao tempo de uso do medicamento e tende a se reverter espontaneamente com a descontinuação temporária do tratamento.

Pacientes usuários de ácido nicotínico devem ter os níveis séricos de TGO e TGP monitorados antes do início do tratamento, a cada 6-12 semanas durante o primeiro ano, e semestralmente, a partir do segundo ano de tratamento. No caso de progressão dos níveis de transaminases ou se houver aumento três ou mais vezes superior ao limite máximo de normalidade ou se estiver associada a sintomas/sinais como náusea, febre e mal-estar, o medicamento deve ser descontinuado.

Foram descritos casos raros de rabdomiólise relacionados à administração concomitante de doses iguais ou superiores a 1.000 mg/d de ácido nicotínico e inibidores da HMG-CoA redutase (estatina). Pacientes em uso dessa combinação de fármacos devem ser cuidadosamente observados sobre a eventual ocorrência de dores ou fraqueza muscular, sobretudo nos primeiros meses de tratamento ou após elevação de dose de um ou ambos os fármacos. Pacientes em uso concomitante de ácido nicotínico e estatina devem ter os níveis séricos de creatinofosfoquinase (CPK) e de potássio monitorados periodicamente.

Antes de ser instituída a terapia com METRI®, deve ser feita tentativa de controle da hiperlipidemia com dieta apropriada, exercício físico e redução de peso nos pacientes obesos. Pacientes com história de doença hepatobiliar, icterícia ou úlcera péptica devem ser observados com cuidado durante o tratamento com ácido nicotínico. Devem ser monitoradas a função hepática e a glicemia.

Pacientes portadores de diabetes podem apresentar alguma elevação dose-dependente da glicemia; no entanto, o ácido nicotínico está indicado como um dos agentes mais eficazes no tratamento da dislipidemia típica do diabetes e do pré-diabetes. Pode ser necessário ajuste na dieta ou na utilização de agentes hipoglicemiantes.

Deve-se ter cautela quando da administração de ácido nicotínico a pacientes com angina instável ou em fase aguda de IM, especialmente se estiverem recebendo fármacos vasoativos (nitratos, antagonistas de canais de cálcio e bloqueadores adrenérgicos).

É recomendada cautela na utilização do ácido nicotínico por pacientes predispostos à gota devido à ocorrência de casos de elevação do ácido úrico pelo ácido nicotínico.

Podem ocorrer redução do número de plaquetas e aumento discreto do tempo de protrombina pela utilização do ácido nicotínico. Pacientes candidatos à cirurgia devem ser avaliados com cuidado. Pacientes que utilizarem ácido nicotínico e anticoagulante concomitantemente devem ser monitorizados periodicamente por meio de tempo de protrombina, do INR e da contagem de plaquetas.

Em estudos placebo-controlados, foi observada uma pequena, mas estatisticamente significativa, redução dose-relacionada dos níveis de fósforo. Embora essas reduções sejam breves, os níveis de fósforo devem ser monitorados periodicamente nos pacientes com risco para hipofosfatemia.

Como o ácido nicotínico é metabolizado no fígado e eliminado pelos rins, METRI® está contraindicado em pacientes com disfunção hepática significativa ou inexplicada e deve ser utilizado com cuidado em pacientes com insuficiência renal.

Risco de uso por via de administração não recomendada: este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada. Não há estudos dos efeitos se administrado pelas vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser feita apenas por via oral.

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade

Não foi observada carcinogenicidade quando da administração de ácido nicotínico em camundongos. Os camundongos receberam doses de 6-8 vezes a dose humana de 3.000 mg/d. O ácido nicotínico foi negativo para mutagenicidade pelo teste de Ames. Não foram realizados estudos de comprometimento da fertilidade. Não existem estudos conduzidos com o ácido nicotínico com respeito à carcinogênese, mutagênese ou comprometimento da fertilidade.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: **C**

Não foram realizados estudos de reprodução em animais com o ácido nicotínico.

Não se sabe se o ácido nicotínico em doses terapêuticas habituais pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Se durante o tratamento da hipercolesterolemia primária (tipo IIa ou IIb) a mulher engravidar, o tratamento deverá ser interrompido. Se a mulher estiver em tratamento para hipertrigliceridemia (tipos IV ou V) e engravidar, deverá ser avaliado o risco-benefício da continuidade ou não do tratamento, estabelecida em bases individuais.

Lactação: como o ácido nicotínico é excretado no leite materno e pode causar reações adversas ao lactente, a decisão pela descontinuação do tratamento ou da amamentação deverá considerar a importância para a mãe do uso do medicamento.

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso pediátrico: a eficácia e segurança da terapia com ácido nicotínico em pacientes pediátricos (≤ 16 anos) não foram estabelecidas. Não foram realizados estudos clínicos com o ácido nicotínico em pacientes com idade inferior a 21 anos.

Uso em idosos: METRI® poderá ser usado por pacientes acima de 65 anos de idade desde que observadas as contraindicações, precauções, interações medicamentosas e reações adversas ao medicamento.

Uso em pacientes com insuficiência renal ou hepática: os efeitos do ácido nicotínico em pacientes com insuficiência renal ou hepática moderada ou grave não foram avaliados. O ácido nicotínico é contraindicado nos pacientes com disfunção hepática significativa ou inexplicada. O ácido nicotínico deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de ácido nicotínico e inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) está associado a raros casos de rabdomiólise.

O ácido nicotínico pode potencializar a ação de alguns agentes anti-hipertensivos como bloqueadores ganglionares e fármacos vasoativos, o que pode resultar em hipotensão arterial.

O ácido nicotínico liga-se ao colestipol e à colestiramina; deve-se manter intervalo mínimo de quatro a seis horas entre a administração dessas substâncias.

Bebidas alcoólicas e quentes podem induzir ou potencializar os efeitos adversos do ácido nicotínico.

Compostos vitamínicos ou nutricionais que contenham ácido nicotínico (niacina) ou nicotinamida podem potencializar os efeitos adversos de METRI®.

Interações com testes de laboratório: o ácido nicotínico pode produzir falsas elevações (por determinação fluorimétrica) de catecolaminas plasmáticas e urinárias. Pode também provocar resultados falso-positivos em testes de glicose na urina (reagente de Benedict).

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

METRI® geralmente é bem tolerado. As reações adversas podem ser consideradas leves e transitórias e tendem a ceder espontaneamente com a continuidade do tratamento. A reação mais comumente relatada é o *flushing* (pele avermelhada, sensação de calor e coceira). O *flushing* pode estar acompanhado de sintomas como tonturas, palpitações, dispneia, sudorese, calafrios e/ou inchaço. Em raros casos, sensação de desmaios ou síncope.

Reações adversas relatadas: dor de cabeça, dor abdominal, dispepsia, diarreia, náusea, vômito, rinite e exantema. Esses efeitos estão ligados principalmente à utilização de doses mais elevadas do ácido nicotínico.

Outros eventos adversos:

Gerais: edema generalizado e da face, edema periférico, astenia, calafrios.

Cardiovascular: fibrilação atrial e outras arritmias cardíacas, taquicardia, palpitações, ortostase, síncope, hipotensão.

Olhos: ambliopia, edema macular cistoide.

Gastrintestinal: ativação de úlceras pépticas e ulceração péptica, icterícia, eructação e flatulência, dor dental severa e dor gengival.

Hepática: hepatotoxicidade severa incluindo necrose hepática fulminante.

Metabólica: redução da tolerância à glicose, gota.

Musculoesquelético: mialgia, miastenia, rabdomiólise.

Sistema nervoso: fraqueza, insônia, câibras nas pernas, nervosismo, parestesia.

Respiratório: dispneia.

Pele: hiperpigmentação, acantose nigricans, prurido, *rash* maculopapular, urticária, ressecamento da pele, formigamento (parestesia).

Outros: enxaqueca.

Reações de hipersensibilidade: a aparente reação de hipersensibilidade que foi raramente relatada inclui um ou mais dos sintomas como angioedema, urticária, *flushing*, dispneia, edema de língua, laringe, face; edema periférico, laringismo e *rash* vesiculobulboso.

Alterações laboratoriais: elevações das transaminases séricas, DHL, glicemia de jejum, ácido úrico, bilirrubina total e amilase; redução dos níveis de fósforo. Pode ocorrer leve redução na contagem de plaquetas e prolongamento do tempo de protrombina (vide "Advertências e precauções").

SUPERDOSE

Caso ocorra superdosagem, deverão ser tomadas medidas de suporte apropriadas.

ARMAZENAGEM

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C, protegido da luz e umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS nº 1.0033.0119

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Raul Pompeia, 1071 – São Paulo – SP

CEP: 05025-011

CNPJ: 61.230.314/0001-75

UNIDADE EMBU: Rua Alberto Correia Francfort, 88
Embu – SP – CEP: 06807-461
CNPJ: 61.230.314/0005-07
INDÚSTRIA BRASILEIRA
www.libbs.com.br

 **08000-135044**
libbs@libbs.com.br

Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.

METR_6