

HYDERGINE®

mesilato de codergocrina

Formas farmacêuticas e apresentações

Comprimidos de 4,5 mg	Embalagem com 14
Solução oral 4,5 mg /1,5 mL	Embalagem com 15 mL
Solução oral 1 mg/mL.....	Embalagem com 30 mL
Cápsulas de 1 mg	Embalagem com 36
Solução injetável 0,3 mg/mL	Embalagem com 50 ampolas de 1 mL

USO ADULTO**Composição:**

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

Cada comprimido de 4,5 mg contém: 4,5 mg de mesilato de codergocrina.

Excipientes: estearato de magnésio, povidona, talco, amido e lactose.

A solução oral 4,5 mg /1,5 mL contém: 4,5 mg de mesilato de codergocrina por 1,5 mL.

Excipientes: metilparabeno, propilparabeno, acetato de sódio triidratado, ácido acético, álcool etílico e água.

A solução oral 1mg/mL contém: 1,0 mg de mesilato de codergocrina por 1,0 mL.

Excipientes: glicerina, álcool etílico, propilenoglicol e água.

Cada cápsula de 1 mg contém: 1,0 mg de mesilato de codergocrina.

Excipientes: lactose, talco e silicone.

Cada ampola de 0,3 mg/mL contém: 0,3 mg de mesilato de codergocrina.

Excipientes: álcool etílico, cloreto de sódio, ácido metanosulfônico e água.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: HYDERGINE tem como substância ativa o mesilato de codergocrina, sendo eficaz na melhora de muitos dos sintomas de deterioração mental.

Cuidados de armazenamento: As ampolas de HYDERGINE devem ser protegidas da luz. As soluções orais de 4,5 mg /1,5 mL e de 1,0 mg /mL e as cápsulas devem ser mantidas em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Os comprimidos devem ser mantidos em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegidos da luz.

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

Gravidez e lactação: Informe ao seu médico se ocorrer gravidez durante ou após o tratamento. 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 é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao mesilato de codergocrina ou a qualquer outro componente das formulações.

É preciso 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 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.

Atenção:

Para obter melhores resultados no tratamento da insuficiência cerebral, é indispensável seguir corretamente as instruções de seu médico.

O tratamento com HYDERGINE deve ser regular e contínuo, pois sua ação aumenta progressivamente a partir da 2ª semana de tratamento, persistindo durante a manutenção do mesmo.

Lembre-se: A absoluta condição para o êxito do tratamento com HYDERGINE é tomá-lo regularmente.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: vasodilatador periférico, código ATC: C04A E01.

Os estudos em animais demonstraram que HYDERGINE 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 melhora a função metabólica cerebral comprometida, um efeito que se reflete em alterações na atividade elétrica do cérebro, especialmente no padrão de potenciais do eletroencefalograma. Este efeito benéfico sobre a função cerebral foi confirmado em estudos experimentais no homem. Também foi observado que HYDERGINE encurta o tempo de circulação cerebral.

Ensaio clínico controlado mostraram que HYDERGINE é eficaz na melhora de muitos dos sintomas de deterioração mental, especialmente sintomas 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 a hipertensão arterial seja devido a seu efeito dilatador sobre os esfíncteres pré-capilares e sua atividade alfa-bloqueadora.

Farmacocinética

Absorção

A absorção de HYDERGINE após administração oral é de 25%. Concentrações plasmáticas máximas são obtidas após 0,5 a 1,5 horas. Devido ao efeito de primeira passagem, a biodisponibilidade oscila entre 5 e 12%.

Distribuição

O volume de distribuição é de 1.100 litros (16 L / kg aproximadamente) e a fixação 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 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 cerca de 1.800 mL/min.

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 em 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, redução da dose raramente é necessária, pois somente uma quantidade mínima do fármaco e de seus metabólitos é eliminada pelos rins.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados de segurança pré-clínicos para HYDERGINE 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) foram 180 mg/kg em camundongos; 86 mg/kg em ratos e 18,5 mg/kg em coelhos.

Toxicidade sub-crônica e crônica

HYDERGINE 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 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 tenha potencial mutagênico ou carcinogênico.

Toxicidade na reprodução

Não há evidências de que HYDERGINE tenha potencial teratogênico em ratos e coelhos. Foram observados efeitos limítrofes 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.

Tolerância local

Um estudo de tolerância local foi conduzido em coelhos. Locais de injeção foram examinados macro e microscopicamente 24 e 48 horas após as injeções. HYDERGINE solução injetável foi bem tolerado intramuscularmente. A leve irritação inicial, concentração-dependente, de HYDERGINE solução injetável foi reduzida consideravelmente após 24 horas.

Indicações

- Sinais e sintomas de deterioração mental especialmente aqueles relacionados ao envelhecimento: tontura, cefaléia, pouca concentração, desorientação, comprometimento da memória, falta de iniciativa, depressão do humor, insociabilidade, dificuldades com as atividades diárias e cuidados pessoais.
- Doença vascular cerebral aguda.
- Distúrbios vasculares periféricos.
- Sintomas subjetivos associados a hipertensão arterial.

Contra-indicações

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

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 verificada após a administração parenteral. HYDERGINE comprimidos 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 diidrogenados possuem pouca influência no desenvolvimento embrionário ou fetal e isso está correlacionado aos seus potenciais reduzidos 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 formação fetal têm, contudo, sido relatados e HYDERGINE 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 não deve, portanto, ser administrado a mulheres que estejam amamentando.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

HYDERGINE 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 tem 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 (particularmente 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

Via Oral:

- 3 a 6 cápsulas ou 3 a 6 mL da solução oral de 1 mg / mL, divididas em 3 doses diárias, preferencialmente antes das refeições, ou em dose única diária.
- No esquema posológico de administração diária única, recomenda-se um comprimido de 4,5 mg ou uma medida (1,5 mL) da apresentação solução oral de 4,5 mg.

Nos pacientes com deterioração mental, o alívio dos sintomas é normalmente gradual, manifestando-se após 3 a 4 semanas. Nestes casos, recomenda-se uma terapia prolongada (3 meses ou mais) e o tratamento pode ser repetido conforme for necessário.

Via parenteral:

- Em distúrbios cerebrovasculares agudos (especialmente quando associados à hipertensão) utiliza-se a via parenteral inicialmente em associação à oral. Indica-se 0,3 mg (1 mL) por infusão gota a gota ou injeção endovenosa lenta (em 20 mL de solução glicosada a 5% ou salina) uma ou duas vezes ao dia. Podem-se utilizar como alternativas as vias subcutânea ou intramuscular, administrando-se 0,3 mg (1 mL) uma ou mais vezes ao dia.
- Em casos graves de moléstias vasculares periféricas, também deve-se associar ao tratamento oral 0,3 a 0,6 mg (1 a 2 mL), por via intramuscular ou subcutânea, uma ou duas vezes ao dia. Quando necessário, pode-se administrar por via intra-arterial (0,3 a 0,6 mg = 1 a 2 mL) preferencialmente diluído em 10 a 20 mL de solução salina.

Superdose

Há um número pequeno de relatos de superdose com HYDERGINE. 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.

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

Comprimido, solução oral e cápsula

Fabricado por: Novartis Biociências S.A.

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

CNPJ: 56.994.502/0098-62 - Indústria Brasileira

Solução injetável

Fabricado por: Novartis Farmacéutica S.A. de C.V., Cidade do México, México ou Novartis Biociências S.A., Taboão da Serra, São Paulo, Brasil

Importado 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