

VERTIZINE D

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Comprimidos

3 mg + 10 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VERTIZINE D

mesilato de di-hidroergocristina
dicloridrato de flunarizina

APRESENTAÇÃO

Comprimidos 3 mg + 10 mg: embalagens com 14 ou 20 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de VERTIZINE D contém:

mesilato de di-hidroergocristina.....3,0 mg
dicloridrato de flunarizina (equivalente a 10,0 mg de flunarizina).....11,8 mg

Excipientes: amido, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de silício, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado e manitol.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

VERTIZINE D é indicado para o tratamento de:

1. Distúrbios de equilíbrio de origem vestibular: vertigens, doença de Ménière e outras disfunções do labirinto.
2. Doenças cerebrovasculares crônicas, atuando em sintomas como: alterações de memória, confusão mental, distúrbios do sono e déficit de atenção. Aterosclerose cerebral, sequelas funcionais pós-traumas cranioencefálicas.
3. Doenças vasculares periféricas como claudicação intermitente, síndrome de Raynaud, complicações circulatórias periféricas associadas ao Diabetes mellitus (angiopatia diabética).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O efeito terapêutico de VERTIZINE D administrado uma vez ao dia foi comparado ao efeito da cinarizina 75mg (administrada 3 vezes ao dia) em 44 pacientes com labirintopatias de diferentes etiologias, com manifestações de distúrbios de audição e/ou equilíbrio. O diagnóstico otoneurológico foi efetuado por meio de avaliação auditiva e vestibular, realizadas com audiometria tonal liminar, impedanciometria, discriminação vocal e vecto-eletronistagmografia. Esses pacientes foram randomizados para receber um dos tratamentos por um período de 6 semanas. Em relação à vertigem, entre o grupo que recebeu VERTIZINE D, 86,4% dos pacientes se tornaram “assintomáticos” ou apresentaram melhora dos sintomas, enquanto entre os pacientes que receberam a cinarizina esta porcentagem foi de 59,1% (13,6% assintomáticos e 45,5% com melhora dos sintomas). A associação flunarizina e di-hidroergocristina proporcionou melhores resultados que a cinarizina quanto ao efeito terapêutico antivertiginoso e, em menor grau, em relação às hipoacusias e zumbidos. Em relação aos eventos adversos, os mesmos eventos ocorreram 12 vezes no grupo da associação e 24 vezes no grupo que recebeu a cinarizina, indicando uma superioridade da associação também em relação à tolerabilidade.

Em um estudo multicêntrico duplo-cego, 117 pacientes com vertigem de origem vestibular receberam flunarizina 10mg/dia ou betaistina 24mg/dia por 2 meses. Os resultados revelaram que ao final de 1 e 2 meses de tratamento mais pacientes tratados com a flunarizina estavam livres de crises de vertigem quando comparados aos pacientes tratados com a betaistina, sendo a diferença estatisticamente significativa. Entre os pacientes que não apresentaram remissão, mais pacientes que receberam a flunarizina melhoraram ao final do estudo (78,3% VS 39,3%, p<0,01). Todos os sintomas associados responderam melhor à flunarizina, sendo que a remissão dos sintomas neurovegetativos, ansiedade e cefaleia foi estatisticamente maior no grupo da flunarizina que no grupo da betaistina ao final do estudo. O nistagmo espontâneo desapareceu significativamente em um maior número de pacientes no grupo da flunarizina (76,2%) em comparação ao grupo da betaistina (28,6%). A normalização ou melhora clara nos testes calóricos ocorreu em 46,15% dos pacientes que receberam a flunarizina e em 22,86% daqueles que receberam a betaistina. O abandono do tratamento devido a resultados insuficientes ou eventos adversos foi de 15,8% dos pacientes no grupo da betaistina e 3,3% no grupo da flunarizina.

A flunarizina na dosagem de 10mg/dia foi avaliada em um estudo duplo-cego randomizado controlado por placebo de três meses de duração com 80 pacientes com desordens cerebrovasculares crônicas. Foi demonstrada a superioridade da flunarizina em relação ao placebo na melhora de sintomas neurológicos, déficit de memória, déficit de atenção, e de sintomas comportamentais.

Em quatro estudos duplo-cegos, controlados por placebo, com pacientes com insuficiência venosa, a flunarizina foi significativamente superior ao placebo na melhora da sintomatologia, reduzindo a circunferência de pernas e tornozelos edemaciados e aumentando a velocidade de cicatrização de úlceras venosas. Nestes estudos o efeito da flunarizina foi progressivo, estando claramente presente após um mês de tratamento para sintomas como “peso” nas pernas e câimbras noturnas.

Os efeitos da di-hidroergocristina foram avaliados em um estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico, controlado por placebo, realizado com 240 pacientes com doença cerebrovascular crônica ou síndrome cerebral orgânica. Os pacientes receberam placebo ou 6 mg ao dia de di-hidroergocristina durante 12 meses. Os resultados demonstraram uma redução do score total da SCAG e uma melhora significativa dos itens confusão, alerta e memória após tratamento com a di-hidroergocristina em comparação com placebo. Os dados também demonstraram que a di-hidroergocristina manteve sua atividade ao longo dos 12 meses de tratamento. Estes resultados sugerem que o tratamento com a DHEC deve ser mantido pelo maior tempo possível, segundo os autores.

Ganância MM, Mangabeira-Albernaz PL, Caovilla HH *et al.* Tratamento sintomático da vertigem com flunarizina e diidroergocristina. *Acta AWHO.* 1986 5(4):174-177.

Elbaz P. Flunarizine and betahistine. Two different therapeutic approaches in vertigo compared in a double-blind study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988; Suppl. 460: 143-148.

Agnoli A, Manna V, Martucci N, et al. Randomized double-blind study of flunarizine versus placebo in patients with chronic cerebrovascular disorders. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1988;8(3):189-97.

Roeckaerts, F. and Vanden Bussche, G. Double-blind placebo-controlled studies with flunarizine in venous insufficiency. *Angiology* 1980 (31):833-845.

Agliati G, Lazzaroni M, Mariani G, et al. One-year dihydroergocristine treatment of impaired alertness and memory in elderly patients. Placebo-controlled multicenter study. *Arzneimittelforschung.* 1992 Nov;42(11A):1414-6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

VERTIZINE D é uma associação de duas substâncias: o dicloridrato de flunarizina e o mesilato de di-hidroergocristina.

Dicloridrato de flunarizina

O dicloridrato de flunarizina, derivado difluorado da piperazina, é um antagonista dos canais de cálcio com propriedades seletivas. Não tem efeito na homeostase do cálcio em situações normais; age apenas no bloqueio do influxo de cálcio em quantidades excessivas e deletérias para a célula. Esta sobrecarga ocorre quando as membranas das células da musculatura lisa da parede vascular despolarizam espontaneamente, ou quando substâncias endógenas vasoconstritoras são liberadas, produzindo um aumento do influxo de cálcio transmembrana e, conseqüentemente, vasoconstrição. Em ambas as circunstâncias, o influxo excessivo de cálcio intracelular é inibido pelo dicloridrato de flunarizina, levando a inibição da vasoconstrição. Na presença de distúrbios circulatórios com comprometimento da parede vascular (aterosclerose), substâncias vasoconstritoras tornam-se nocivas, uma vez que comprometem ainda mais o fluxo sanguíneo local e, conseqüentemente, a perfusão tecidual. Desta forma, o dicloridrato de flunarizina interfere favoravelmente nos sintomas relacionados aos distúrbios vasculares nos territórios cerebral e periférico proporcionando um maior fluxo sanguíneo e uma melhor perfusão tecidual. Além disso, pelos mesmos mecanismos, protege os neurônios da hipóxia e as hemáceas da rigidez de membrana secundária ao excesso de íons cálcio. O dicloridrato de flunarizina revelou ainda apresentar atividade antivertiginosa, devido à propriedade depressora vestibular, aparentemente relacionada à redução do fluxo de íons cálcio para o interior da célula neurossensorial vestibular.

FARMACOCINÉTICA

O dicloridrato de flunarizina é absorvido pelo trato gastrointestinal. Após dose oral, atinge pico de concentração em 2 a 4 horas. A sua ligação a proteínas plasmáticas é superior a 90%. É encontrado em altas concentrações no fígado, pulmões e pâncreas e em baixas concentrações no tecido cerebral. O volume de distribuição é de 43,2 l/kg e a meia-vida de distribuição é de 2,4 a 5,5 horas. É metabolizado pelo fígado, sendo submetido a intenso metabolismo de primeira passagem. Seu principal metabólito é a hidrofumarizina. A excreção renal é menor que 0,01% e a excreção pelo leite materno é desconhecida. A meia-vida de eliminação é de 18 a 23 dias.

Mesilato de di-hidroergocristina

O mesilato de di-hidroergocristina é um derivado semissintético dos alcaloides do ergot. Trata-se de um alcaloide di-hidrogenado derivado dos alcaloides naturais do esporão do centeio e se diferencia do ergot por possuir dois átomos de hidrogênio a mais, saturando uma das uniões do ácido lisérgico. Essa diferença na estrutura química apresenta uma notável importância clínica, já que foi demonstrado que a administração do produto di-hidroderivado leva a uma vasodilatação ativa e redução da pressão arterial, efeito esse que não foi notado com a administração dos alcaloides naturais. A di-hidroergocristina apresenta alta afinidade por receptores α -adrenérgicos ($\alpha 1$ e $\alpha 2$), dopaminérgicos (D1 e D2) e serotoninérgicos, agindo como antagonista dos receptores adrenérgicos e como agonista parcial e antagonista dos receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos, respectivamente.

Em estudos experimentais, a atividade vasodilatadora central consiste na inibição do tônus vascular e estímulo do centro vasodilatador. A ação adenosimpaticolítica periférica da di-hidroergocristina também se mostrou superior à dos alcaloides naturais. Seu efeito no sistema nervoso central depende da resistência cerebrovascular inicial e não parece relacionado com a ação de bloqueio dos receptores alfa-adrenérgicos.

A di-hidroergocristina exerce um efeito inibitório na glicólise anaeróbica e no processo de oxidação aeróbica, interferindo tanto no sistema adenilciclásico, como no sistema fosfodiesterásico. O mesilato de di-hidroergocristina aumenta o fluxo sanguíneo cerebral e o consumo de oxigênio pelo cérebro. Por essa razão, os alcaloides di-hidrogenados são indicados no tratamento dos distúrbios de irrigação centrais ou periféricos, especialmente os de origem vasoespástica e em todos os estados patológicos originados por alteração da regulação vegetativa.

FARMACOCINÉTICA

Após administração oral, a absorção do mesilato de di-hidroergocristina pelo trato gastrointestinal é rápida, mas incompleta. Em estudo com voluntários sadios a média do pico de concentração plasmática (C_{max}) foi de 0,28 µg/l ocorrendo em 0,46 horas (T_{max}). Para o seu principal metabólito, a 8-hidroxi-di-hidroergocristina, os valores foram 5,63 µg/l e 1,04 horas, respectivamente. Os di-hidroergopeptídeos são submetidos a extenso metabolismo de primeira passagem no fígado e menos de 50% da dose absorvida chega a circulação sanguínea. A biodisponibilidade da di-hidroergocristina em termos de AUC (área sob a curva) foi de 15,7 µg/l.h quando determinada pela soma dos valores encontrados para a di-hidroergocristina (0,48µg/l.h) e para a 8-hidroxi-di-hidroergocristina (15,22µg/l.h). Em estudo realizado com voluntários sadios foi observado um grande volume de distribuição de 30772,99 L (+/- 5534,83). Isto é um sinal de distribuição uniforme da substância ativa em todos os tecidos, inclusive no cérebro. A meia-vida de distribuição encontrada foi de 2.797 horas (+/- 1.237). A meia-vida de eliminação encontrada foi de 3,5 horas para a di-hidroergocristina e 3,9 horas para a 8-hidroxi-di-hidroergocristina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

VERTIZINE D é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula ou à cinarizina ou a qualquer alcaloide do ergot.

Esse medicamento não deve ser utilizado na fase aguda de um acidente vascular cerebral, portadores de cardiopatias descompensadas, doenças infecciosas graves e em pacientes com história de depressão grave ou com sintomas extrapiramidais preexistentes.

VERTIZINE D é contraindicado nos casos de psicoses agudas ou crônicas, independente da etiologia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como VERTIZINE D é extensivamente metabolizado pelo fígado, um ajuste de dose será necessário em pacientes com insuficiência hepática.

Pacientes idosos estão mais predispostos a desenvolver eventos adversos extrapiramidais em tratamentos prolongados com flunarizina.

O tratamento com dicloridrato de flunarizina pode induzir à depressão com ideação suicida em pacientes predispostos.

Como VERTIZINE D pode causar sonolência, especialmente no início do tratamento, o seu uso concomitante com álcool ou depressores do sistema nervoso central deve ser evitado. Os pacientes devem ser alertados quanto à condução de veículos, ao manuseio de máquinas perigosas e outros equipamentos que requeiram atenção.

Não são necessários ajustes de doses em insuficiência renal, pois pequenas quantidades são excretadas na urina.

Gravidez e Lactação

Não há estudos clínicos publicados que abordem o potencial teratogênico de VERTIZINE D ou de seus componentes e, portanto, seu uso durante a gravidez deve ser evitado. A excreção do medicamento no leite materno é desconhecida e, portanto, seu uso durante a amamentação é desaconselhado.

Categoria de risco na gravidez: C.

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

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

DICLORIDRATO DE FLUNARIZINA:

- Gravidade: Maior

Amiodarona: a combinação com flunarizina pode levar a um aumento de uma ou de ambas as drogas, pode causar bradicardia ou piorar bloqueios átrio-ventriculares.

Droperidol: a associação com flunarizina pode resultar em aumento do intervalo QT.

- Gravidade: Moderada

Beta-bloqueadores: esta combinação pode causar hipotensão, bradicardia ou piorar a performance cardíaca, devido a efeitos aditivos que reduzem a contratilidade cardíaca e a condução átrio-ventricular.

Anticonvulsivantes: a flunarizina aumenta a concentração sérica e facilita a intoxicação pela carbamazepina. A carbamazepina, assim como a fenitoína e o valproato, pode aumentar a metabolização da flunarizina podendo ser necessário um aumento de dose.

Indinavir e saquinavir: diminuem o metabolismo da flunarizina, aumentando sua concentração sérica e facilitando a ocorrência de intoxicação.

- Gravidade: Menor

Antiinflamatórios não hormonais: esta associação aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal.

- Gravidade: não especificada

Álcool e depressores do SNC: a flunarizina pode potencializar os efeitos do álcool e de outros depressores do sistema nervoso central, especialmente no início do tratamento.

Rifampicina: diminui a concentração sérica da flunarizina.

Anticoagulantes orais: o uso concomitante aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal.

Fentanil: esta associação pode causar hipotensão grave.

MESILATO DE DI-HIDROERGOCRISTINA:

A literatura cita ainda as seguintes interações, sem relevância clínica conhecida:

Inibidores potentes do CYP3A4, como: antiretrovirais (inibidores de protease e de transcriptase reversa), antibióticos macrolídeos (imidazólicos e triazólicos), antifúngicos e fluoxetina, entre outros: podem elevar a concentração de di-hidroergocristina no plasma, pela inibição do seu metabolismo, aumentando o risco de intoxicação.

Co-administração de triptanos e alcaloides do ergot pode resultar em prolongamento das reações vasoespásticas e portanto, um mínimo de 24 horas devem separar a administração das duas classes de drogas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e da umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 36 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: comprimido branco, redondo, com superfície plana e vinco central.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Deve ser administrado um comprimido ao dia ou a critério do médico.

A duração do tratamento fica a critério do médico e, dependendo da indicação, pode variar de 2 semanas a vários meses.

Pacientes com insuficiência hepática podem necessitar de ajuste da dose, já que a metabolização da medicação é hepática.

Pacientes com insuficiência renal não requerem ajuste de doses.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações Adversas observadas com a flunarizina

Reações comuns (ocorrem entre 1 e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): sonolência, tontura.

Reações incomuns (ocorrem em menos de 1% dos pacientes): cefaleia, insônia, depressão, náusea, epigastralgia, boca seca.

A literatura cita ainda as seguintes reações adversas, sem frequência conhecida: irritabilidade, astenia, dificuldade de concentração, visão turva, diplopia, ganho de peso, erupções cutâneas, hiperplasia gengival e sensação de “cabeça leve”.

Também podem ocorrer efeitos extrapiramidais que incluem parkinsonismo, acatisia, discinesia orofacial, torcicolo e tremor facial. Estas reações são mais comuns nos indivíduos acima de 65 anos, com tremor essencial ou história de tremor essencial na família, com doença de Parkinson, e durante tratamentos prolongados. Os sintomas melhoram com a interrupção do tratamento em um intervalo de tempo variável de 2 semanas a 6 meses. Em casos raros pode ocorrer depressão com ideação suicida em pacientes predispostos, assim como pesadelos e alucinações.

A flunarizina pode causar porfiria segundo dados obtidos com animais.

As concentrações séricas totais de cálcio não são afetadas pela ação de bloqueadores de canais de cálcio.

Reações Adversas observadas com a di-hidroergocristina

Reações comuns (ocorrem entre 1 e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): náuseas, epigastralgia.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam esse medicamento): prurido, cefaleia, sonolência, eritema, congestão nasal, diarreia.

Reações raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam esse medicamento): boca seca, tontura, vômitos, hipotensão, taquicardia, parestesia, constipação, alterações de deglutição, sudorese.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam esse medicamento): astenia, ondas de calor.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

O paciente com suspeita de superdosagem por antagonistas dos canais de cálcio deve ser hospitalizado e monitorado. O tratamento é sintomático e de suporte. Poucos casos de superdosagem aguda (mais de 600 mg em uma só tomada) foram relatados e os sintomas observados foram: sedação, agitação e taquicardia. A indução de vômitos não é recomendada. Até 1 hora após a ingestão de grande quantidade de comprimidos, a lavagem gástrica pode ser considerada.

O tratamento da superdosagem consiste em medidas de suporte, lavagem gástrica e administração de carvão ativado.

O carvão ativado pode ser usado, na dose de 25 a 100 g no adulto, 25 a 50 g na criança de 1 a 12 anos e 1 g/kg nas crianças com menos de 1 ano.

Tratamento da distonia induzida por flunarizina: **Para adultos:** difenidramina, na dose de 25 a 50 mg, por via intravenosa, em no mínimo 2 minutos; no máximo 100mg/dose e 400 mg/dia. Outra opção é a benzotropina, 1 a 4 mg, por via intravenosa ou intramuscular, sendo a dose máxima de 6 mg por dia. **Para crianças:** difenidramina, 1,25 mg/kg/dose por via intravenosa, em no mínimo 2 minutos, dose máxima de 300 mg por dia.

Até o momento não foram relatados casos de superdosagem de di-hidroergocristina.

A dosagem sérica de flunarizina e de di-hidroergocristina não é usual.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0088

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP n° 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar

São Paulo - SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Guarulhos – SP

Ou

Embalado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Cabo de Santo Agostinho - PE



Histórico de Alterações da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a 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 |
| 19/12/2023 | - | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12 | 27/12/2022 | 5099639/22-8 | 11099 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de nova apresentação restrita ao número de unidades farmacotécnicas | 22/02/2023 | APRESENTAÇÕES | VP/VPS | Comprimidos 3 mg + 10 mg |
| 25/01/2023 | 0075703/23-8 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12 | 26/12/2022 | 5093976/22-9 | 11018 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento | - | III – DIZERES LEGAIS | VP/VPS | Comprimidos 3 mg + 10 mg |
| 03/09/2021 | 3478789/21-4 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS | VPS | Comprimidos 3 mg + 10 mg |
| 12/09/2016 | 2274134/16-8 | SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | III – DIZERES LEGAIS | VP /VPS | Comprimidos 3 mg + 10 mg |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|--|----|----|----|----|---|---------|-----------------------------|
| 08/09/2015 | 0794960/15-0 | SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | NA | NA | NA | NA | Adequação do texto de bula à RDC 47/2009 | VP /VPS | Comprimidos 3 mg + 10 mg |
|------------|--------------|--|----|----|----|----|---|---------|-----------------------------|