

DESERILA[®]

maleato hidrogenado de metisergida

Forma farmacêutica e apresentação

Drágeas. Embalagens com 25 drágeas de 1,0 mg.

USO ADULTO

Composição

Cada drágea contém 1 mg de metisergida, na forma de maleato hidrogenado de metisergida.

Excipientes: ácido maleico, amido, lactose, gelatina, ácido esteárico, talco, goma guar, dióxido de titânio, dióxido de silício, sacarose e palmitato de cetila.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: DESERILA apresenta como componente ativo a metisergida, substância pertencente ao grupo dos medicamentos conhecidos como alcalóides do *ergot*. DESERILA é utilizado na prevenção de crises de enxaqueca e tratamento da diarreia causada pela síndrome carcinóide.

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

Prazo de validade: O prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

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. DESERILA é contra-indicado durante a gravidez. É provável que a metisergida seja excretada no leite materno. Portanto, DESERILA é também contra-indicado a lactantes.

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

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

Reações adversas: Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis. Poderão ser observados náuseas e vômitos, sendo que esses efeitos podem ser atenuados com a ingestão do medicamento com alimentos.

Também podem ocorrer insônia, vertigem, alterações mentais discretas transitórias, reações cutâneas, edema e vasoconstrição, afetando tanto artérias grandes como pequenas. Dependendo do vaso envolvido, essa complicação pode apresentar-se como dor torácica, abdominal ou extremidades frias e dormentes, dolorosas, com ou sem parestesias e pulso reduzido ou ausente. Houve relatos isolados de infarto do miocárdio particularmente em pacientes que não

aderiram às contra-indicações de doença coronariana cardíaca ou ao uso de outros medicamentos vasoconstritores.

Com administração contínua a longo prazo, foram descritas alterações fibróticas particularmente da pleura e do retroperitônio, mas em casos raros também do pericárdio e das válvulas cardíacas. Esses efeitos, no entanto, apareceram muito raramente quando o período de administração do medicamento foi menor que seis meses. Fibrose retroperitoneal pode produzir obstrução do trato urinário com sintomas como mal-estar geral, dor nas costas, dor na região lombar, disúria, oligúria, aumento do nitrogênio sanguíneo e insuficiência vascular nas extremidades inferiores. Fibrose pleuropulmonar, pode estar presente com dor torácica, dispnéia, atrito pleural e derrame pleural.

Fibrose valvar cardíaca pode ser percebida através de sopros cardíacos, o qual pode levar a uma função cardíaca debilitada. Na ocorrência de qualquer um desses sintomas, a medicação deve ser interrompida e o médico responsável imediatamente informado. Geralmente esses sintomas regridem com a suspensão do medicamento.

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.

Você deve evitar o uso concomitante de DESERILA e antibióticos macrolídeos (por exemplo, troleandomicina, eritromicina, claritromicina) inibidores da transcriptase reversa ou HIV-protease (por exemplo, ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdina) ou antifúngicos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, voriconazol) (veja “Contra-indicações e precauções”). O uso concomitante de DESERILA com agentes vasoconstritores incluindo alcalóides do *ergot*, sumatriptana e nicotina (por exemplo, tabagismo intenso) deve ser evitado (veja “Contra-indicações e precauções”).

Contra-indicações e precauções: DESERILA é contra-indicado em casos de:

- Hipersensibilidade conhecida a metisergida ou a qualquer outro componente da formulação (veja “Composição”).
- Gravidez e lactação.
- Transtornos vasculares periféricos, arteriosclerose progressiva, hipertensão inadequadamente controlada, doença coronariana, lesões valvares cardíacas, flebite ou celulite das extremidades inferiores.
- Dano hepático ou renal severo.
- Arterite temporal.
- Enxaqueca hemiplégica ou basilar.
- História de transtornos fibróticos induzidos por medicamentos (por exemplo, fibrose retroperitoneal), fibrose pulmonar, colagenoses.
- Doenças obstrutivas do trato urinário superior; dano hepático ou renal severo; caquexia ou afecções sépticas.
- Tratamento concomitante com antibióticos macrolídeos, inibidores da transcriptase reversa ou HIV-protease, antifúngicos azólicos (veja “Ingestão concomitante com outras substâncias”).
- Tratamento concomitante com agentes vasoconstritores, incluindo alcalóides derivados do *ergot* e sumatriptano (veja “Ingestão concomitante com outras substâncias”).

Precauções e advertências: O tratamento com DESERILA deve ser interrompido por um período de 3 a 4 semanas, o mais tardar após 6 meses de tratamento, a posologia deve ser reduzida gradualmente durante as últimas 2 a 3 semanas de cada período de tratamento para evitar-se o aparecimento de cefaléia de rebote.

Aos primeiros sinais de transtorno da circulação periférica, recomenda-se a imediata suspensão do medicamento.

Nos casos de síndrome carcinóide, seu médico irá avaliar o risco de efeitos colaterais ocasionados por doses elevadas contra o benefício terapêutico.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Pacientes que sentirem tontura ou outro distúrbio do sistema nervoso central não devem dirigir veículos nem operar máquinas.

Atenção diabéticos: contem açúcar.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

DESERILA é eficaz no tratamento preventivo da enxaqueca, principalmente por seu acentuado antagonismo ao receptor 5-HT, provavelmente através da inibição dos receptores 5-HT_{2B} (inibição da ação desencadeante da dor e do aumento da permeabilidade da serotonina).

Farmacocinética

A metisergida é bem e rapidamente absorvida. Sua biodisponibilidade é de 13%. O fármaco inalterado é metabolizado no fígado, formando principalmente a metilergometrina. A concentração plasmática máxima da metisergida é obtida dentro de 1 hora após a ingestão. O fármaco inalterado e os metabólitos são excretados principalmente através dos rins; a eliminação é bifásica, com uma meia-vida de 2,7 horas para a fase alfa e de 10 horas para a fase beta. A ligação às proteínas plasmáticas é moderada (66%).

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade aguda

Estudos de toxicidade aguda com administração de metisergida por via intravenosa resultaram em valores de DL₅₀ equivalentes a 185 mg/kg em camundongos (tartarato de hidrogênio), 125 mg/kg em ratos (maleinato de hidrogênio), 28 mg/kg em coelhos (tartarato) e aproximadamente 5 mg/kg em cachorros (tartarato). Estes valores correspondem a 130, 94, 23 e 4,1 mg respectivamente à base livre. A dose máxima tolerada de tartarato foi de 2 mg/kg (1,64 mg/kg da base livre) em cachorros. Assumindo uma completa absorção da dose oral, estes valores indicam uma margem de segurança suficiente para utilização da dose terapêutica humana. Sinais de intoxicação, consistindo de distúrbios locomotores e respiratórios foram observados durante a administração e estenderam-se por algumas horas.

Toxicidade crônica

A mortalidade mostrou-se aumentada em doses de 450 mg/kg e 150 mg/kg de peso corpóreo dentro de 15 e 17 semanas respectivamente, em ratos que receberam, via sonda gástrica, maleato de metisergida 6 vezes em uma semana durante um período de 50 semanas. Sob doses de 50 mg/kg e 20 mg/kg, os sinais do tratamento consistiram em piloereção, excitação muscular, hipotonia e hiperemia das orelhas, patas e rabos. Não se observou nenhum sinal clínico em doses de 5 mg/kg por dia. Não há evidências de toxicidade em um órgão específico em qualquer dosagem, exceto com relação ao aumento do tamanho dos ovários, com permanência do corpo lúteo. Este efeito observado em doses altas pode ser atribuído à ação farmacodinâmica (dopaminérgica) do maleato de metisergida.

A administração oral de maleato de metisergida em macacos *Rhesus* sob doses de aproximadamente 1 a 1,3 mg/kg por dia, durante um período de 36 meses e de aproximadamente 2 a 2,6 mg/kg por dia para 1, 6 ou 24 meses, não produziram sinais clínicos da patologia relacionados ao tratamento. Em particular, não houve evidência de lesões fibróticas. A administração da substância por titulação indica que 42% da dose foi absorvida.

Mutagenicidade

A metisergida e/ou seus metabólitos foram isentos de potencial mutagênico quando investigados, *in vitro*, para indução de mutação gênica em *Salmonella typhimurium* e em células mamárias V79/HGPRT. O teste de reparo não-programado de DNA em culturas de células primárias de hepatócitos de ratos não indicaram potencial de dano ao DNA. Em testes *in vitro*, encontrou-se um aumento moderado da frequência de aberrações cromossômicas em células V79 de *hamsters* chineses, predominantemente localizadas no cromossomo X. Entretanto, de forma geral, não se observou aumento das aberrações cromossômicas em um nível indicador de clastogenicidade.

Não houve evidência de efeito de clastogenicidade da metisergida em experimentos *in vivo* que incluíram tanto análise da metáfase como ensaio de micronúcleos da intérfase em células da medula óssea de *hamsters* e camundongos. O resultado negativo no animal de laboratório é confirmado por evidência em humanos. Não se observou aumento da incidência de dano cromossômico em 9 crianças sob tratamento psiquiátrico que receberam metisergida em uma dose média diária de 6,86 mg por um período médio de tratamento de 103 dias.

Embriotoxicidade

Não foi revelado nenhum potencial teratogênico ou embriotóxico de metisergida em ratas e coelhas grávidas que receberam até 1 mg/kg de peso corpóreo por dia, via sonda gástrica, durante o período de organogênese.

Indicações

Prevenção das crises recorrentes de enxaqueca com ou sem aura e cefaléia em salvas (cefaléia histamínica).

Tratamento da diarreia causada pela síndrome carcinóide.

Contra-indicações

Hipersensibilidade conhecida a metisergida ou a qualquer outro componente da formulação (veja “Composição”).

Gravidez e lactação.

Transtornos vasculares periféricos, arteriosclerose progressiva, hipertensão inadequadamente controlada, doença coronariana, lesões valvares cardíacas, flebite ou celulite das extremidades inferiores.

Dano hepático ou renal severo.

Arterite temporal.

Enxaqueca hemipléfica ou basilar.

História de transtornos fibróticos induzidos por medicamentos (por exemplo, fibrose retroperitoneal), fibrose pulmonar, colagenoses.

Doenças obstrutivas do trato urinário superior; dano hepático ou renal severo; caquexia ou afecções sépticas.

Tratamento concomitante com antibióticos macrolídeos, inibidores da transcriptase reversa ou HIV-protease, antifúngicos azólicos (veja “Interações medicamentosas”).

Tratamento concomitante com agentes vasoconstritores, incluindo alcalóides derivados do ergot, sumatriptano e outros agonistas receptores do 5-HT₁ (veja “Interações medicamentosas”).

Precauções e advertências

O tratamento com DESERILA deve ser interrompido por um período de 3 a 4 semanas, o mais tardar após 6 meses de tratamento, a posologia deve ser reduzida gradualmente durante as últimas 2 a 3 semanas de cada período de tratamento para evitar-se o aparecimento de cefaléia de rebote.

Aos primeiros sinais de transtorno da circulação periférica, recomenda-se a imediata suspensão do medicamento.

Nos casos de síndrome carcinóide, deve-se pesar o risco de efeitos colaterais ocasionados por doses elevadas contra o benefício terapêutico.

• Gravidez e lactação

DESERILA é contra-indicado durante a gravidez. É provável que a metisergida seja excretada no leite materno. Portanto, DESERILA é contra-indicado a lactantes.

• Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Pacientes que sentirem tontura ou outro distúrbio do sistema nervoso central não devem dirigir veículos nem operar máquinas.

Interações medicamentosas

O uso concomitante de DESERILA e inibidores do citocromo P450 3A (CYP3A), tais como antibióticos macrolídeos (por exemplo, troleandomicina, eritromicina, claritromicina) inibidores da transcriptase reversa ou HIV-protease (por exemplo, ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdina) ou antifúngicos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, voriconazol) deve ser evitado (veja “Contra-indicações”), uma vez que isto pode resultar em uma exposição elevada a metisergida e à toxicidade do ergot (vasoespasma e isquemia das extremidades e outros tecidos). Os alcalóides do ergot também mostraram ser inibidores do CYP3A. Nenhuma interação farmacocinética envolvendo outras isoenzimas do citocromo P450 são conhecidas.

O uso concomitante de DESERILA com agentes vasoconstritores incluindo alcalóides do ergot, sumatriptana e outros agonistas receptores do 5-HT₁, e nicotina (por exemplo, tabagismo

intenso) deve ser evitado uma vez que isto pode resultar em vasoconstrição aumentada (veja “Contra-indicações”).

Reações adversas

Podem ocorrer náusea e vômito, porém são freqüentemente atenuados pela ingestão do medicamento com alimentos. Também podem ocorrer insônia, vertigem, alterações mentais discretas transitórias, reações cutâneas, edema e vasoconstrição, afetando tanto artérias grandes como pequenas. Dependendo do vaso envolvido, essa complicação pode apresentar-se como dor torácica, abdominal ou extremidades frias e dormentes, dolorosas, com ou sem parestesias e pulso reduzido ou ausente. Houve relatos isolados de infarto do miocárdio particularmente em pacientes que não aderiram às contra-indicações de doença coronariana cardíaca ou ao uso de outros medicamentos vasoconstritores.

Com administração contínua a longo prazo, foram descritas alterações fibróticas particularmente da pleura e do retroperitônio, mas em casos raros também do pericárdio e das válvulas cardíacas. Esses efeitos, no entanto, apareceram muito raramente quando o período de administração do medicamento foi menor que seis meses. Fibrose retroperitoneal pode produzir obstrução do trato urinário com sintomas como mal-estar geral, dor nas costas, dor na região lombar, disúria, oligúria, aumento do nitrogênio sangüíneo e insuficiência vascular nas extremidades inferiores. Fibrose pleuropulmonar, pode estar presente com dor torácica, dispnéia, atrito pleural e derrame pleural.

Fibrose valvar cardíaca pode ser percebida através de sopros cardíacos, o qual pode levar a uma função cardíaca debilitada. Na ocorrência de qualquer um desses sintomas, a medicação deve ser interrompida e o médico responsável imediatamente informado. Geralmente esses sintomas regridem com a suspensão do medicamento.

Posologia

Adultos

Prevenção da cefaléia:

Deve-se administrar oralmente 1 ou 2 drágeas, duas a três vezes ao dia, às refeições.

O tratamento deve ser iniciado com dose baixa (1 drágea), aumentado-se progressivamente até atingir-se a dose adequada.

Síndrome carcinóide:

Geralmente são necessárias doses elevadas. Na maioria dos casos relatados, a posologia variou de 12 mg a 20 mg por dia.

Crianças

Não se recomenda o uso de DESERILA em crianças.

Superdose

Apenas alguns casos de intoxicação com DESERILA foram relatados.

Sintomas - Cefaléia, agitação, hiperatividade; náusea, vômito, dor abdominal; midríase, taquicardia, cianose; vasoespasmo periférico com pulso diminuído, extremidades frias.

Tratamento - O tratamento é essencialmente sintomático e de apoio. É recomendada a administração de carvão ativado; no caso de ingestão muito recente, pode ser considerada lavagem gástrica. Para controlar a hiperatividade pode ser utilizado o diazepam.

No caso de reações vasoespásticas graves, recomenda-se a administração i.v. de um vasodilatador periférico como nitroprussiato, fentolamina ou diidralazina, aquecimento do local da aplicação e cuidados para prevenir danos teciduais. No caso de constrição coronariana, deve ser iniciado tratamento apropriado, como a administração de nitroglicerina.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

Reg. MS - 1.0068.0056

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 18.12.02 + MS 02/07/07 + MS 18/07/07