

Prolift™

Reboxetina

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

PROLIFT™ (reboxetina) 4 mg é apresentado em caixas com 20 comprimidos.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido contém:

Reboxetina (como metanossulfonato)..... 4 mg*

Excipiente q.s.p. 1 comprimido

* Equivalente a 5,224mg de metanossulfonato de reboxetina.

O excipiente contém celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico diidratado, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

- Este medicamento é indicado para o tratamento agudo da doença depressiva e para a manutenção da melhora clínica em pacientes que respondem ao tratamento inicial. Com isso, ocorre melhora da qualidade de vida do paciente, em termos de adaptação social.
- O efeito clínico deste medicamento aparece após 14 dias do início do tratamento.
- PROLIFT™ (reboxetina) deve ser conservado em lugar fresco e seco.
- O prazo de validade de PROLIFT™ (reboxetina) está impresso no cartucho externo e é de 36 meses após a data de fabricação. Verifique sempre esse prazo e não utilize medicamentos com o prazo de validade vencido, pois pode ser prejudicial à sua saúde.
- Informe seu médico se ocorrer gravidez ou se existir intenção de engravidar durante ou após o tratamento com PROLIFT™ (reboxetina).
- Este medicamento não deve ser utilizado por mães que estejam amamentando. Informe seu médico se estiver amamentando.
- Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes alérgicos à reboxetina ou a qualquer outro componente da fórmula.
- Informe seu médico se sofrer de distúrbios convulsivos (crises epiléticas), se tem glaucoma (pressão intra-ocular alta, dor nos olhos), se sofre de retenção urinária ou se tem hipotensão (pressão arterial baixa).
- Utilize este medicamento apenas como indicado pelo seu médico. Siga apenas a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
- Se esquecer de tomar uma dose não se preocupe. Tome a próxima dose no horário normal.
- Não interrompa o tratamento com PROLIFT™ (reboxetina) sem o conhecimento de seu médico.
- Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações alérgicas ou qualquer reação desagradável como constipação (prisão de ventre), secura na boca, dificuldade para dormir, aumento na transpiração, aumento nos batimentos cardíacos, tonturas, impotência ou distúrbios urinários.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

- Informe a seu médico sobre qualquer outro medicamento que esteja utilizando, antes do início ou durante o tratamento.
- Raspe a face interna do cartucho com metal, para visualizar a marca de segurança Pharmacia.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS:

Propriedades farmacodinâmicas

A reboxetina é um inibidor altamente seletivo e potente da recaptação da noradrenalina. A inibição da recaptação e o conseqüente aumento da disponibilidade da noradrenalina na fenda sináptica e a alteração da transmissão noradrenérgica estão entre os mecanismos de ação mais importantes dos antidepressivos conhecidos. Estudos *in vitro* demonstraram que a reboxetina não possui afinidade significativa por receptores adrenérgicos (α_1 , α_2 , β) e muscarínicos. A ligação a estes receptores foi descrita como estando associada a efeitos colaterais cardiovasculares, anticolinérgicos e sedativos de outros medicamentos antidepressivos. Nas doses terapêuticamente eficazes, a reboxetina não apresenta ligação significativa aos receptores da histamina e dopamina. Em voluntários saudáveis, a administração de doses únicas de 1 mg e 3 mg de reboxetina foi acompanhada por efeitos no SNC dose-dependentes com alterações do EEG (diminuição da voltagem) das ondas teta e beta rápida na derivação fronto-central e melhora da *performance* (teste de *peg-board*).

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da reboxetina após doses orais, únicas ou múltiplas, foi estudada em voluntários saudáveis jovens ou idosos, em pacientes deprimidos e em indivíduos com insuficiência renal ou hepática. Após administração oral de dose única de 4 mg de reboxetina a voluntários saudáveis, alcançou-se pico de concentração plasmática de aproximadamente 130 ng/ml em um prazo de 2 h após a administração. Dados indicam que a biodisponibilidade absoluta é de no mínimo 90%. Os níveis plasmáticos de reboxetina decaem de forma monoexponencial, com meia-vida de aproximadamente 13 h. Observaram-se condições de estado de equilíbrio (*steady-state*) num prazo de 5 dias. Demonstrou-se linearidade da farmacocinética no intervalo de doses únicas orais nos intervalos de dose clinicamente recomendados. O fármaco parece distribuir-se na água corporal total. A taxa de ligação a proteínas plasmáticas da reboxetina é de 97% (com afinidade acentuadamente maior à glicoproteína α_1 -ácida do que à albumina), sem dependência significativa da concentração do fármaco.

A quantidade de radioatividade excretada na urina é de 78% da dose. Embora o fármaco inalterado seja predominante na circulação sistêmica (70% da radioatividade total, em termos de AUC), apenas 10% da dose é excretada na urina na forma inalterada.

A reboxetina é extensivamente metabolizada após administração oral. O fármaco é metabolizado predominantemente através de hidroxilação do anel etoxifenóxi e o-dealquilação e oxidação do anel morfolínico. Estudos *in vitro* indicam que a iso-enzima CYP3A4 do citocromo P-450 é a responsável primária pelo metabolismo da reboxetina. Estudos *in vitro* indicam que a reboxetina não interfere na atividade das seguintes iso-enzimas do citocromo P-450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2E1. Em concentrações elevadas, a reboxetina inibe CYP2D6, mas não se conhece a significância clínica dessa observação. Estudos *in vitro* mostram que a reboxetina é um inibidor muito fraco da CYP3A4.

O fármaco está disponível como composto racêmico (com os dois enantiômeros sendo ativos em modelos experimentais): não se observou inversão quiral nem interferências farmacocinéticas recíprocas entre os enantiômeros. Os níveis plasmáticos do enantiômero SS mais potente são aproximadamente duas vezes menores e a excreção urinária duas vezes maior que os do enantiômero correspondente. Não se observaram diferenças significativas nas meias-vidas terminais dos dois enantiômeros. Observou-se aumento de permanência e da meia-vida em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal ou com insuficiência hepática moderada a grave.

Dados de segurança pré-clínica

Estudos de segurança pré-clínica da reboxetina indicam ampla margem de segurança em humanos, bem como ausência de potencial teratogênico, genotóxico ou carcinogênico.

INDICAÇÕES:

PROLIFT™ (reboxetina) é indicado para o tratamento agudo da doença depressiva e para a manutenção da melhora clínica em pacientes responsivos ao tratamento inicial.

A remissão da fase aguda da doença depressiva está associada à melhora da qualidade de vida do paciente, em termos de adaptação social. O efeito clínico é observado após 14 dias do início do tratamento.

CONTRA-INDICAÇÕES:

Hipersensibilidade à reboxetina ou a qualquer outro componente da fórmula.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:

Devido ao relato de alguns raros casos de convulsões durante os estudos clínicos realizados, o uso da reboxetina deve ser acompanhado de estrita monitorização no caso de pacientes com antecedentes de distúrbios convulsivos; a administração do medicamento deve ser descontinuada se o paciente apresentar convulsões. Deve-se evitar o uso concomitante de inibidores da MAO e reboxetina, até que estejam disponíveis dados adicionais. Da mesma forma que com todos os antidepressivos, ocorreram alternâncias de mania/hipomania durante os estudos clínicos. Recomenda-se, portanto, a supervisão rigorosa de pacientes bipolares.

O risco de tentativa de suicídio é inerente à depressão e pode persistir até que ocorra remissão significativa: recomenda-se, portanto, supervisão rigorosa do paciente durante o período inicial da terapia medicamentosa. Deve-se supervisionar rigorosamente pacientes com retenção urinária e glaucoma. Acima da dose máxima recomendada, observou-se hipotensão ortostática com maior frequência. Deve-se ter cuidado especial ao administrar a reboxetina concomitantemente a outros medicamentos de conhecida ação hipotensora.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e operar máquinas: A reboxetina não é sedativa. Em estudos clínicos não se observou comprometimento cognitivo ou psicomotor com esse fármaco.

Uso pediátrico

Não foram avaliadas a segurança e a eficácia da reboxetina em crianças.

Uso na gravidez e lactação

Não foram realizados estudos adequados e bem-controlados em mulheres grávidas.

A reboxetina apenas deveria ser utilizada durante a gravidez se o benefício esperado justificar o risco potencial para o feto. Enquanto não estiverem disponíveis informações sobre a excreção da reboxetina no leite materno humano não se recomenda a administração da reboxetina a lactantes.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO:

Estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que a reboxetina não é metabolizada pelo citocromo P450 2D6. Portanto, não são necessárias precauções especiais no caso de pacientes que apresentam deficiência desta enzima. Da mesma forma, é improvável que inibidores dessa enzima, como a fluoxetina e a paroxetina, afetem a farmacocinética da reboxetina. Estudos de metabolismo *in vitro* mostraram que a reboxetina não inibe a atividade das seguintes iso-enzimas do citocromo P-450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 E CYP2E1. Em concentrações altas, a reboxetina inibe a CYP2D6, mas não se conhece a significância clínica dessa observação. Estudos *in vitro* mostram que a reboxetina é um inibidor muito fraco da CYP3A4.

Estudos *in vitro* indicam que a reboxetina é metabolizada pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450. Portanto, poder-se-ia esperar que compostos que modulam a atividade dessa isoenzima aumentem as concentrações plasmáticas da reboxetina. Não se observou interação farmacocinética recíproca significativa entre a reboxetina e o lorazepam. Em voluntários saudáveis, a reboxetina não parece potencializar o efeito do álcool sobre as funções cognitivas.

Não se avaliou em estudos clínicos o uso concomitante da reboxetina com outros antidepressivos (tricíclicos, inibidores da MAO, ISRSs e lítio). A extensão da absorção da reboxetina não é influenciada significativamente pela ingestão concomitante de alimentos.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO:

Uso em adultos

A dose terapêutica recomendada é de 4 mg, 2 vezes ao dia (8 mg/dia), por via oral. Após 3 semanas, pode-se aumentar esta dose para 10 mg/dia, caso a resposta clínica seja incompleta.

Uso em idosos (acima de 65 anos)

A dose terapêutica recomendada é de 2 mg, duas vezes ao dia (4 mg/dia), por via oral. Pode-se aumentar esta dose para 6 mg/dia caso a resposta clínica seja incompleta após 3 semanas do início da terapia.

Uso em pacientes com insuficiência renal ou hepática:

A dose inicial em pacientes com insuficiência renal ou insuficiência hepática moderada a grave deve ser de 2 mg duas vezes ao dia e pode ser aumentada de acordo com a tolerabilidade do paciente.

REAÇÕES ADVERSAS:

As reações adversas observadas nos pacientes tratados com reboxetina são de intensidade leve a moderada, aparecem no início do tratamento e tendem a diminuir com o passar do tempo. Nos estudos controlados com placebo foram relatados eventos adversos em cerca de 70% dos pacientes tratados com reboxetina e em aproximadamente 60% dos pacientes tratados com placebo. Os índices de descontinuação do tratamento devido a efeitos adversos foram similares entre os pacientes tratados com reboxetina e com placebo, sendo inferiores a 10%.

Eventos adversos com frequência estatística e significativamente maior em pacientes tratados com reboxetina em relação ao grupo placebo incluíram: secura na boca, constipação, insônia, aumento de sudorese, taquicardia, vertigem, dificuldades na micção, retenção urinária, impotência. Observou-se impotência principalmente em pacientes tratados com doses maiores que 8 mg/dia.

Em termos de incidência de evento adverso, a diferença mais importante entre os sexos foi relacionada à frequência de dificuldades na micção e retenção urinária, que ocorreu com maior frequência em pacientes do sexo masculino. A frequência global (aproximadamente 1%) de reações adversas graves em pacientes adultos tratados com reboxetina não foi diferente daquela observada na população tratada com placebo.

A única modificação observada nos sinais vitais foi um aumento na frequência cardíaca ortostática. Além da taquicardia, não foram relatadas alterações consistentes nos traçados de ECG durante o tratamento de pacientes adultos com reboxetina. Na população idosa, observaram-se distúrbios do ritmo cardíaco (principalmente taquicardia) e de condução, evidentes ao ECG, em aproximadamente 15% dos casos. Nos estudos com duração superior a 8 semanas, reações adversas emergentes foram relatadas em aproximadamente 30% dos pacientes tratados com reboxetina e em aproximadamente 25% dos pacientes tratados com placebo. Estes eventos adversos foram associados com índices de descontinuação de 4% e 1%, respectivamente. O único evento observado mais frequentemente no grupo tratado com reboxetina foi constipação. A partir

dos resultados dos estudos clínicos não se observaram indícios de síndrome de abstinência com a descontinuação da reboxetina: sinais e sintomas relatados sobre a descontinuação abrupta foram raros e menos freqüentes em pacientes tratados com reboxetina (4%) do que com os que receberam placebo (6%).

SUPERDOSAGEM:

Em alguns casos foram administradas doses maiores que as recomendadas (12 mg a 20 mg/dia) por um período que variou de alguns dias a algumas semanas durante os estudos clínicos. Os eventos adversos relatados incluíram hipotensão ortostática, ansiedade e hipertensão. Em estudos clínicos foram relatados dois casos de auto-intoxicação com doses de até 52 mg de reboxetina por paciente. Não se observaram eventos adversos importantes. No caso de doses tóxicas recomenda-se monitorização da função cardíaca e dos sinais vitais.

USO EM PACIENTES IDOSOS:

Observou-se aumento de permanência sistêmica e da meia-vida da reboxetina em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal ou com insuficiência hepática moderada a grave. Relatos de freqüência de reações adversas e recomendações específicas quanto à posologia de pacientes idosos estão descritos, respectivamente, nos itens "Reações adversas" e "Posologia e administração".

ATENÇÃO: Este produto é um novo medicamento e embora as pesquisas realizadas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ainda não descritas ou conhecidas. Em caso de suspeita de reação adversa, o médico responsável deve ser notificado.

Registro n° MS - 1.2389.0060

Responsável Técnica:

Farm. Bioq. Dra. F. Cutrupi - CRF-SP 7.562

Fabricado por:

Pharmacia & Upjohn S.p.A.
Ascoli, Piceno - ITÁLIA

Importado e distribuído por:

PHARMACIA BRASIL LTDA.
Av. Dr. Chucri Zaidan, 940 - 7º Andar - São Paulo - SP
CNPJ 71.699.490/0001-04

CAP - Central de Atendimento Pharmacia

Fone: 0800 55-1800

Marca sob licença de:

Pharmacia & Upjohn S.p.A. - Itália

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

Nº DE LOTE, DATA DE FABRICAÇÃO E VALIDADE: Vide cartucho.
B-01