

Anexo A**Folha de rosto para a bula**

Miocardil

(nimodipino)

Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido

30mg

Miocardil

nimodipino

APRESENTAÇÃO

Comprimido 30mg: Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

nimodipino30mg

Excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido

Excipientes: lactose, povidona, estearato de magnésio, talco, amido, dióxido de titânio, metilcelulose, glicerol, macrogol, álcool isopropílico* e cloreto de metileno*.

*Evaporam durante o processo.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

É um medicamento que age nas células nervosas (é um agente terapêutico cerebral antagonista do cálcio), utilizado para profilaxia e tratamento das deficiências neurológicas isquêmicas causadas por espasmos dos vasos cerebrais, após hemorragia subaracnóidea consequente a aneurisma.

Tratamento das alterações orgânicas cerebrais decorrentes do envelhecimento, como alterações de memória, comportamento e concentrações e da labilidade emocional.

Antes de iniciar o uso de Miocardil estabelecer se os sintomas não são causados por doença que necessite de tratamento específico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

REDUÇÃO DO VASO ESPASMO NA HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA (HSA) E DEFICIÊNCIAS NEUROLÓGICAS ISQUÊMICAS CAUSADAS POR ESPASMOS DOS VASOS CEREBRAIS:

Meta-análise envolvendo 8 estudos com um total de 1514 pacientes avaliou a eficácia e a segurança do nimodipino na prevenção do vasoespasmo cerebral em pacientes com hemorragia subaracnóide aneurismática. Comparado com o grupo placebo, o uso de nimodipino resultou aumento de 64% na recuperação clínica total dos pacientes, aumento de 79% na recuperação clínica parcial, diminuição de 74% dos óbitos e redução de 46% de vasoespasmo cerebral sintomático, além da diminuição de 48% na ocorrência de infarto cerebral. As diferenças entre hemorragia recorrente e reações adversas entre os grupos placebo e nimodipino não foram estatisticamente significativas. A conclusão da meta-análise foi que nimodipino pode melhorar significativamente os critérios clínicos de avaliação, assim como reduzir a ocorrência de vasoespasmo cerebral sintomático, déficits de função neurológica tardia (todos os casos), bem como infarto cerebral. Outro estudo defende resultados semelhantes, favoráveis ao uso de nimodipino em HSA.

O aumento de cálcio intracelular livre é relacionado à mediação de morte neuronal durante o envelhecimento normal e na doença de Alzheimer. Provavelmente o processo de morte celular se dá através da ativação de sistemas enzimáticos destrutivos e da interrupção de processos intracelulares vitais.

Estudos têm demonstrado o efeito do Miocardil na melhoria dos sintomas cognitivos e comportamentais em pacientes com síndromes cerebrais orgânicas crônicas ou na doença de Alzheimer.

A melhora clínica na memória e na atenção foi observada em cerca de 70% de pacientes com demência em estudos de vigilância após comercialização do produto na Europa.

Bula do Profissional

DEMÊNCIAS DEGENERATIVAS:

Em pacientes com Demência de Alzheimer (DA) mais severa, com pontuação total no Mini Exame do Estado Mental (MEEM) entre 12 e 18, o uso de nimodipino 180mg por dia foi significativamente maior que o placebo em 13 dos 17 estudos avaliados em relação à pontuação total da escala ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale) ($p=0,01$) e escores de cognição ($p=0,035$), bem como para pontuação total do MEEM ($p=0,006$).

Em 12 desses estudos de demência, principalmente relacionadas a processos cerebrais degenerativos, envolvendo cerca de 400 pacientes em cada grupo de tratamento, 58% dos doentes tratados com nimodipino foram classificados como "muito a melhorou muito, 20% como melhorou ligeiramente, e 22% não apresentaram alteração. Os resultados do placebo foram de 17%, 11% e 72%, respectivamente.

Seis estudos que utilizaram a escala "Sandoz Clinical Assessment Geriatric" (SCAG) demonstraram maior benefício do uso de nimodipino sobre o placebo. Outro estudo que comparou nimodipino com um derivado de ergot (co-dergocrine; ergoloid mesylates) também sugeriu superioridade do nimodipino. O efeito adverso potencial mais preocupante com o uso de longo prazo do nimodipino seria sintomas extrapiramidais induzidos pela utilização do antagonista do cálcio, o que mais comumente ocorre com o uso de flunarizina ou cinarizina, mas também com verapamil. Evidências em animais sugerem que esses efeitos são menos prováveis com nimodipino, um bloqueador de canal de cálcio tipo L desprovido da atividade bloqueadora do receptor D-2. Estudo com 30 pacientes e um grupo-controle com placebo com síndromes cerebrais orgânicas mostrou superioridade do nimodipino. A resposta ao tratamento com nimodipino não foi afetada pela etiologia da degeneração cerebral. Nimodipino foi bem tolerado até a dose de 180mg por dia. Outro estudo com 352 pacientes com síndromes cerebrais orgânicas demonstrou resultado semelhante a favor do uso de nimodipino.

DEMÊNCIAS VASCULARES:

O uso de nimodipino associado a outros tratamentos anti-hipertensivos resultou em melhora na função cognitiva em um pequeno ($n = 25$) ensaio aberto de nimodipino. A amostra foi composta por pacientes ambulatoriais com idade de 70 a 80 anos, com doença vascular cerebral crônica, deterioração cognitiva leve, leve a moderada hipertensão arterial (sistólica maior que 160 mmHg, diastólica superior a 95 mmHg), e aterosclerose vaso cerebral. Após 24 semanas verificou-se melhora da função neuropsicológica em 72% dos pacientes.

Outro estudo demonstrou eficácia do nimodipino no tratamento de demência degenerativa primária ou demência multi-infarto em 178 pacientes idosos com declínio cognitivo leve a moderado. Os indivíduos que receberam nimodipino apresentaram melhora estatisticamente significativa em todas as medidas de resultados. O número e a gravidade de efeitos adversos eram insignificantes.

DEPRESSÃO:

Pacientes que apresentam doença cerebrovascular ou fatores de risco vascular, associados ao início tardio de depressão, se beneficiam da terapia adjuvante com nimodipino oral, 90 mg por dia a longo prazo, podendo otimizar o tratamento com antidepressivos dos episódios de depressão maior e diminuir recaídas. (DSM- IV).

REFERÊNCIAS:

1. Wadworth AN, McTavish D. Nimodipine. *Drugs & Aging*. 1992; 2 (4): 262-286.
2. Liu GJ, Luo J, Zhang LP, Wang ZJ, Xu LL, He GH, Zeng YJ, Wang YF. Meta-analysis of the effectiveness and safety of prophylactic use of nimodipine in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011; 10(7):834-44.
3. Tomassoni D, Lanari A, Silvestrelli G, Traini E and Amenta F. Nimodipine and Its Use in Cerebrovascular Disease: Evidence from Recent Preclinical and Controlled Clinical Studies. 2008; 30(8): 744-766.
4. Fritze J & Walden J: Clinical findings with nimodipine in dementia: test of the calcium hypothesis. *J Neural Transm* 1995; 46(suppl):439-453.
5. Morich FJ, Bieber F, Lewis JM, et al. Nimodipine in the treatment of probable Alzheimer's disease: results of two multicentre trials. *Clin Drug Invest* 1996; 11:185-195.
6. Schneider LS & Tariot PN. Emerging drugs for Alzheimer's disease. *Med Clin N Am* 1994; 78:911-934.
7. Davidson M & Stern RG. The treatment of cognitive impairment in Alzheimer's disease: beyond the cholinergic approach. *Psychiatr Clin North Am* 1991; 14:461-482.
8. Bernhardt T, Kubler J, & Erzigkeit H. Impairment of cerebral function in old age: nimodipine in general practice. *Eur J Clin Res* 1995; 7:205-215.
9. Parnetti L, Senin U, Carosi M, et al: Mental deterioration in old age: results of two multicenter, clinical trials with nimodipine. *Clin Ther* 1993; 15:394-406.

Bula do Profissional

10. Pittera A, Basile GM, & Ciancitto S. Effect of nimodipine on chronic organic brain syndrome: analysis of performance tests during medium-term treatment with the calcium antagonist. *Curr Ther Res* 1990; 48:707-715.

11. Tedeschi D. Calcium regulation in brain aging by nimodipine: a multicenter trial in Italy. *Curr Ther Res* 1991; 50:553-563.

12. Melina D, Guerrera G, Colivicchi F, et al. Antihypertensive effect of nimodipine in elderly patients with chronic cerebrovascular disease: a preliminary report. *Curr Ther Res* 1990; 48:52-57.

13. Ban TA, Morey L, Aguglia E, et al. Nimodipine in the treatment of old age dementias. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1990; 14:525-551.

14. Taragano FE, Allegri R, Vicario, et al. A double blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of augmenting standard antidepressant therapy with nimodipine in the treatment of „vascular depression“. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2001; 16(3): 254-260.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O nimodipino, princípio ativo do Miocardil, tem efeito fundamentalmente antivasoconstritor e antiisquêmico cerebral. As vasoconstrições provocadas *in vitro* por várias substâncias vasoativas (p. ex. serotonina, prostaglandinas e histamina) ou por sangue ou produtos da degradação sanguínea podem ser evitadas ou eliminadas com nimodipino.

Os estudos realizados em pacientes com transtornos agudos da perfusão cerebral mostraram que o nimodipino dilata os vasos sanguíneos cerebrais, aumentando o fluxo sanguíneo cerebral. Em geral, o aumento na perfusão é mais acentuado na região cerebral lesada ou subperfundida do que nas regiões sadias. O nimodipino reduz significativamente a lesão neurológica isquêmica e a mortalidade em pacientes com hemorragia subaracnóidea. O nimodipino protege os neurônios e estabiliza suas funções, promove o fluxo sanguíneo cerebral e amplia a tolerabilidade isquêmica agindo nos receptores neuronais e vasculares cerebrais ligados ao canal de cálcio. Outros pesquisadores demonstram que isso não leva a fenômeno de roubo. Demonstrou-se clinicamente que o nimodipino melhora os transtornos de memória e a concentração em pacientes com comprometimento da função cerebral.

Outros sintomas típicos também foram favoravelmente influenciados, tendo-se demonstrado os efeitos benéficos na avaliação da impressão clínica global e dos transtornos individuais, pela observação do comportamento e por testes psicométricos de desempenho.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O nimodipino deve ser utilizado desde que os benefícios em potencial sejam maiores que os riscos em potencial causados pelo medicamento.

Para uma cuidadosa avaliação de possíveis contraindicações, o médico deve estar informado de todas as enfermidades e tratamentos anteriores e simultâneos, assim como das circunstâncias específicas e hábitos. Contraindicações impedem o início do uso da droga, devendo o médico ser informado.

Para o tratamento de alteração orgânicas cerebral de idosos, Miocardil comprimido revestido não deve ser administrado àqueles com insuficiência hepática grave (cirrose) para hemorragia subaracnóidea, vide posologia.

Não se recomenda o uso concomitante de nimodipino via oral com fenobarbital, fenitoína ou carbamazepina quando do uso anterior crônico desses antiepilépticos, por reduzirem acentuadamente a biodisponibilidade da nimodipino administrada oralmente.

Este medicamento é contraindicado para crianças e adolescentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Recomenda-se muita cautela com pacientes idosos com insuficiência de múltiplos órgãos: insuficiência renal grave (clearance < 20 mL/min) e insuficiência cardíaca grave, considerando-se cuidadosamente a necessidade do uso do nimodipino e o posterior acompanhamento regular.

Nos casos de edema cerebral generalizado ou de nítido aumento da pressão intracraniana, o nimodipino deve ser utilizado com o cuidado necessário. Cuidado também no uso por pacientes com hipotensão (pressão arterial sistólica < 100mm Hg).

Em princípio, a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas pode ser alterada devido ao aparecimento de tontura.

Bula do Profissional

Gravidez: nimodipino não é usado durante a gravidez ou a lactação, tendo-se em vista o tipo de indicação.

Como a toxicidade de nimodipino infusão durante a gravidez ainda não foi estudada, deve-se ponderar rigorosamente seu emprego durante a gravidez, devendo ser bem avaliados os riscos e as vantagens de uma eventual administração.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

Idosos

Recomendações especiais para a indicação em comprometimento cerebral em idosos.

Recomenda-se muita cautela com pacientes idosos com insuficiência múltipla de órgãos, ou seja, em insuficiência renal grave (depuração inferior a 20 mL/min) a insuficiência cardíaca grave, considerando-se cuidadosamente a necessidade do uso de nimodipino e o posterior acompanhamento regular.

Crianças e adolescentes

A experiência clínica referente ao uso de nimodipino em crianças e adolescentes é insuficiente, portanto, não se recomenda o seu uso nessa faixa etária.

Gravidez e lactação.

O Miocardil comprimido revestido não é usado durante a gravidez ou a lactação, tendo-se em vista o tipo de indicação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Neurolépticos e antidepressivos: houve um aumento de cerca de 50% da concentração plasmática do nimodipino, quando administrado concomitantemente com fluoxetina. Houve redução acentuada da fluoxetina, enquanto o seu metabólito ativo, a norfluoxetina, não foi afetado. A administração concomitante de nortriptilina e nimodipino causou um leve aumento desta, sem afetar a concentração plasmática de nortriptilina.

Não há indicação de interação quando da administração concomitante de nimodipino a pacientes em tratamento de longo prazo com haloperidol.

A administração simultânea intravenosa de zidovudina e nimodipino em estudos resultou na elevação das concentrações de zidovudina no sangue.

O nimodipino é metabolizado através do sistema citocromo P450 3A4; portanto, drogas que inibam ou induzam este sistema enzimático podem alterar a primeira passagem (administração oral) ou o clearance de nimodipino. Nos pacientes em uso de drogas anti-hipertensivas, nimodipino pode potencializar o efeito anti-hipertensivo.

Experiências relatadas com outro antagonista do cálcio análogo à nifedipina levam a crer que a rifampicina deva acelerar o metabolismo de Miocardil comprimido revestido por indução enzimática.

Portanto, a administração concomitante da rifampicina pode reduzir a eficácia de Miocardil comprimido revestido.

O suco de toranja (grapefruit) inibe o metabolismo oxidativo das diidropiridinas. Portanto, a ingestão concomitante de suco de toranja e Miocardil comprimido revestido não é recomendada, pois pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de nimodipino.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade do Miocardil é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Miocardil é um comprimido circular, revestido, de coloração alaranjado, isento de material estranho.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Recomenda-se tomar 1 comprimido revestido de Miocardil três vezes por dia.

Os comprimidos revestidos de Miocardil devem ser ingeridos com um pouco de líquido. O intervalo entre as administrações ao longo do dia deve ser uniforme.

Os efeitos desejados e indesejados, por exemplo, reduções da pressão arterial, podem ser mais acentuados em pacientes com disfunção renal grave. Nesses casos, seu médico decidirá se deve reduzir a dose, dependendo do eletrocardiograma e da avaliação da pressão arterial.

Não é necessário tomar o medicamento junto às refeições.

A duração do tratamento é determinada pelo médico. Após alguns meses, o médico decidirá se deve manter o tratamento com Miocardil.

Bula do Profissional

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer os seguintes efeitos adversos:

Efeitos sobre o sistema gastrointestinal: desconforto gastrointestinal;

Efeitos sobre o sistema nervoso, tontura, cefaléia e sensação de fraqueza; em casos raros, podem ocorrer sintomas de hiperatividade do SNC, tais como insônia, agitação motora, excitação, agressividade e sudorese.

Hipercinesia e depressão, em casos isolados;

Efeitos sobre o sistema cardiovascular. Queda da pressão arterial (hipotensão), particularmente em pacientes com níveis iniciais elevados, rubor facial, sudorese, sensação de calor, queda da frequência cardíaca (bradicardia) ou, mais raramente, aumento da frequência cardíaca (taquicardia).

Efeitos sobre o sangue, muito raramente, trombocitopenia;

Outros efeitos: sensação de calor, avermelhado da pele e edema periférico.

Em casos de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Superdosagem: nos casos de intoxicação aguda, pode-se esperar queda acentuada da pressão arterial, acompanhada de taquicardia ou de bradicardia e, quando administrado por via oral, desconforto gastrointestinal e náuseas.

O tratamento com Miocardil deve ser descontinuado imediatamente. Medidas de suporte devem ser tomadas de acordo com os sintomas apresentados.

Sa a intoxicação for decorrente de administração oral, recomenda-se lavagem gástrica imediata, acrescida de carvão ativo. Para tratamento da hipotensão arterial, administrar dopamina ou noradrenalina. Não existe antídoto específico.

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

DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.0392.0104

Farm. Resp.: Dra. Angelina Fernandes
CRF-GO nº 16016

Vitamedic Ind. Farmacêutica Ltda.

Rua VPR 01 - Qd. 2 A - Mód. 01

DAIA - Anápolis - GO

CNPJ: 30.222.814/0001-31

Indústria Brasileira

XXXXXX-04/18A



www.vitamedic.ind.br



Bula do Profissional

Bula do Profissional

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bulas	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
22/03/2019	-	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Alteração do Responsável Técnico - Reações Adversas	VPS	30mg COM REV CT BL AL PLAS AMB X 30
22/07/2016	2109090/16-4	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Correção no Item IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	30mg COM REV CT BL AL PLAS AMB X 30

Bula do Profissional

15/07/2016	2083008/16-4	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Mudança da Razão Social da Empresa	VP/VPS	30mg COM REV CT BL AL PLAS AMB X 30
06/08/2015	0697230/15-6	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Correção do item 4 - “O que devo saber antes de usar este medicamento?”	VP	30mg com REV CT BL AL PLAS AMB X 30
16/12/2014	1124234/14-5	10457 - SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Atualização de Texto de Bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	30mg com REV CT BL AL PLAS AMB X 30