

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1 NOME DO MEDICAMENTO

Nausefe (10 mg + 10 mg + 10 mg) Comprimidos Revestidos

2 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém:

Succinato de doxilamina	10 mg
Cloridrato de diciclomina	10 mg
Cloridrato de piridoxina	10 mg

Excipientes com efeitos conhecidos:

Sacarose - 45,36 mg + 101,06 mg

Glucose líquida - 1,59 mg

Óleo de rícino - 0,14 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3 FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos Revestidos

4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Prevenção e tratamento das náuseas e vômitos da gravidez no primeiro e segundo trimestres de gravidez.

Enjoo associado às viagens, enjoos após radioterapia e outros estados nauseosos.

Para adultos e crianças com mais de 12 anos.

4.2. Posologia e modo de administração

Posologia

Salvo indicação médica, a posologia aconselhada é a seguinte:

Na prevenção e tratamento das náuseas e vômitos da gravidez:

2 comprimidos revestidos ao deitar mais um comprimido revestido ao levantar.

Em caso de persistência dos sintomas poderá administrar-se mais um comprimido revestido a meio da tarde.

Apenas pode ser tomado no primeiro e segundo trimestres de gravidez, não sendo recomendado durante o terceiro trimestre da gravidez (ver secção 4.6).

Em enjoos associados às viagens, após radioterapia e outros estados nauseosos:

Em adultos e crianças com idade superior a 12 anos, 1 a 2 comprimidos revestidos, 4 horas antes do início do acontecimento.

A suscetibilidade para o enjoo pode variar com a idade do doente, exposição prévia, tipo, severidade e duração do evento causal.

Modo de administração
Administração por via oral.

4.3 Contraindicações

Nausefe está contraindicado nas seguintes situações:

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;

Glaucoma de ângulo fechado;

Hipertrofia prostática;

Uropatia obstrutiva;

Doença obstrutiva do trato gastrointestinal (acalasia e estenose primária);

Íleo paralítico, atonia intestinal dos doentes idosos ou debilitados;

Úlcera péptica estenosante;

Situação cardiovascular instável em hemorragias agudas;

Colite ulcerosa grave;

Megacólon tóxico que complica a colite ulcerativa;

Miastenia grave;

Asma, sempre que existam antecedentes de efeitos adversos broncopulmonares induzidos por anti-histamínicos.

Na presença de complicações na patologia do trato biliar ou em doentes com problemas respiratórios como o enfisema e bronquite crónica.

Crianças com menos de 12 anos

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Nausefe deve utilizar-se com precaução em doentes com:

Doença cardiovascular (incluindo doença cardíaca congestiva, hipertensão arterial, doença coronária, arritmias cardíacas)

Neuropatia do sistema nervoso autónomo;

Doença hepática ou renal;

Colite ulcerativa;

Hipertiroidismo;

Hérnia do hiato associada com esofagite, uma vez que os fármacos anticolinérgicos podem agravar esta patologia;

Asma ou doença pulmonar obstrutiva crónica em que exista deficiência na eliminação das secreções pulmonares.

Nausefe deve ser utilizado com precaução em idosos.

O Cloridrato de piridoxina não deve ser administrado em doses superiores a 5 mg diários a doentes aos quais está a ser administrada Levodopa isoladamente.

Nausefe contém sacarose e glucose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Nausefe contém óleo de rícino, que pode causar distúrbios no estômago e diarreia.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

O Cloridrato de dicitlomina interfere com os fármacos simpático e parassimpaticomiméticos, acidificantes e alcalinizantes, antidepressores tricíclicos, corticosteroides, guanetidina, reserpina, histamina, IMAO, nitratos e nitritos, procainamida, quinidina, tranquilizantes fenotiazínicos e haloperidol.

O Succinato de doxilamina interfere com acidificantes, alcalinizantes, álcool, anestésicos, tranquilizantes, brometos, fenotiazinas, reserpina, barbitúricos, anfetaminas, colinérgicos e anticolinérgicos, corticosteroides, hormonas sexuais, difenilhidantoína, griseofulvina, beta-bloqueantes, betazol, IMAO, simpaticomiméticos, parassimpaticolíticos, dilatadores coronários e procarbazina.

Os anti-histamínicos em geral podem interferir com testes cutâneos com antigénios e inalatórios com histamina, pelo que Nausefe deve ser descontinuado 4 dias antes destes testes.

O Cloridrato de piridoxina reverte o efeito terapêutico da levodopa por aceleração do metabolismo periférico da mesma. A administração concomitante de carbidopa e levodopa evita este efeito inibitório da piridoxina. Num estudo realizado utilizando a dose de 200 mg/dia de piridoxina verificou-se uma redução de 50% nas concentrações séricas de fenobarbital e fenitoína.

O Cloridrato de piridoxina pode originar falsas reações positivas na determinação de urobilinogénios, usando o reagente de Ehrlich.

O tratamento com Nausefe deve ser interrompido 4 dias antes da realização de testes para diagnóstico de alergia ou asma, pois pode influenciar os resultados dos mesmos.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Em vários estudos epidemiológicos em que a combinação de Succinato de doxilamina e Cloridrato de piridoxina, com ou sem Cloridrato de diclomina, foi administrada durante a gravidez, foi evidenciada a inexistência de relação entre o uso desta combinação de fármacos e o aparecimento de efeitos adversos fetais. Embora não seja possível excluir a possibilidade de o medicamento apresentar uma reduzida teratogenicidade, num pequeno número de estudos foi sugerida uma fraca relação entre o uso desta combinação de fármacos durante a gravidez e o aparecimento de anomalias fetais específicas como é o caso da estenose pilórica, defeitos cardíacos e fenda palatina. No entanto, não se estabeleceu uma relação causal efetiva com estes fármacos, nem confirmação por parte de outros autores.

Num estudo realizado durante o primeiro trimestre de gestação de 2.218 mulheres sujeitas à administração do medicamento as anomalias detetadas foram 11 contra 21 situações observadas num grupo de controlo com o mesmo número de pacientes observadas em paralelo.

Num outro estudo, realizado entre 1959 e 1966, após observações sobre 628 mulheres utilizadoras do produto e sobre mulheres não tratadas, conclui-se não haver teratogenicidade resultante do uso do medicamento.

Num estudo multicêntrico realizado em 1977, em dois centros clínicos norte-americanos (Universidade de Boston e Escola de Saúde Pública de Harvard), as observações sobre 41.337 mães, conclui-se não haver evidência de uma relação entre a exposição ao Succinato de doxilamina e ao Cloridrato de diclomina durante os primeiros 4 meses de gravidez e as malformações congénitas, taxa de mortalidade perinatal, peso à nascença ou QI dos descendentes.

Estes resultados são apoiados por um outro estudo realizado em 1978 em Inglaterra, na Universidade de Leeds, que envolveu 2.298 mulheres medicadas com uma mistura comercial de Succinato de doxilamina, Cloridrato de diclomina e Cloridrato de piridoxina (1:1:1). Após comparação da incidência de malformações neste grupo com as ocorridas na restante população, concluiu-se não haver evidência de teratogenicidade com estes fármacos.

Experiências semelhantes foram desenvolvidas no Hospital de Boston em 1979 por Morelock, S et al. e na Universidade de Sydney em 1984 por McCredie J. et al., nas quais foi possível demonstrar a inexistência de associação entre estes fármacos e a idade gestacional, malformações congénitas, desenvolvimento da criança, no caso do primeiro estudo, e o aparecimento de defeitos límbicos congénitos, no segundo.

A estenose pilórica consequente à exposição in utero a estes fármacos tem sido abordada por vários autores, havendo quem defenda um aumento no risco do aparecimento desta patologia. Neste sentido, em 1983 foi levado a cabo um estudo por Allen A. et al., em Boston, que teve como objetivo testar esta hipótese através da análise das taxas de exposição pré-natais em 325 crianças com estenose pilórica relativamente a um grupo controlo. Os resultados não atribuíram qualquer relação entre o medicamento e a referida doença.

O uso de anti-histamínicos durante o terceiro trimestre da gravidez não é recomendado, devido aos riscos de uma reação ao fármaco dos neonatos e prematuros. Existe alguma controvérsia quanto ao potencial efeito teratogénico do Succinato de doxilamina, no entanto, após avaliação dos dados existentes e da informação sobre a possível teratogenicidade deste fármaco, a FDA concluiu ser improvável a sua teratogenicidade, mas reconhece que, apesar do elevado número de gravidezes analisadas, não deve ser excluída a hipótese de este fármaco apresentar um fraco efeito teratogénico.

O uso de doses elevadas de Cloridrato de piridoxina durante a gravidez (80 mg/dia) tem sido associado ao aparecimento de convulsões no recém-nascido por dependência da piridoxina.

Amamentação

Devido aos potenciais efeitos secundários, tanto dos anti-histamínicos como dos anti muscarínicos, nas crianças durante a lactação, não é aconselhável a utilização de Nausefe durante este período.

A decisão sobre continuar/descontinuar a amamentação durante a toma do medicamento deve ser discutida com o médico tendo em conta o benefício da amamentação para o bebé e o benefício do tratamento para a mãe.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Succinato de doxilamina e o Cloridrato de diclomina podem causar sonolência e turvação da visão em alguns indivíduos. Os doentes devem ser advertidos para não realizarem atividades que requeiram atenção especial como conduzir veículos a motor, manejar máquinas ou executar trabalhos perigosos durante o tratamento com este medicamento.

Deverá ser evitada a ingestão de álcool durante o tratamento, pelo risco de potenciação dos efeitos sobre o SNC.

4.8. Efeitos indesejáveis

O Cloridrato de diclomina e os anti-histamínicos, nas doses terapêuticas usuais, não provocam o aparecimento de efeitos indesejáveis. Contudo, em doses elevadas podem produzir transtornos similares aos produzidos pela atropina.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes associados ao Cloridrato de diclomina e ao Succinato de doxilamina podem incluir xerostomia, tenesmo vesical, retenção urinária, disúria, vertigens, turvação da visão, diplopia, tinnitus, labirintite aguda, insónia, tremor, nervosismo, irritabilidade, disquinesia facial, taquicardia, palpitações, alterações no ECG, arritmias, hipotensão e hipertensão, midríase, cicloplegia, aumento da pressão ocular, perda do sentido do gosto, dor de cabeça, sonolência, astenia, náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, impotência, supressão da lactação, obstipação, sensação de inchaço, reações alérgicas graves ou manifestações iatrogénicas clássicas como a anafilaxia, urticária e outras manifestações

dérmicas, certo grau de confusão mental e/ou excitação especialmente em pessoas idosas e diminuição da sudação.

A psicose anticolinérgica tem sido referida como consequência da utilização, em indivíduos sensíveis, de fármacos anticolinérgicos. Os sinais e sintomas centrais incluem confusão, desorientação, perda de memória a curto prazo, alucinações, disartria, ataxia, coma, euforia, diminuição da ansiedade, fadiga, insónias, agitação e manerismo. Estes efeitos centrais desaparecem 12- 24 horas após descontinuação do fármaco.

Registaram-se casos de indivíduos com tórax em quilha, engrossamento das secreções brônquicas, respiração ofegante, entupimento nasal, sudação, arrepios, fraqueza e parestesia, associados aos anti-histamínicos.

Têm ocorrido reações de fotossensibilidade, principalmente dermatite fotoalérgica, caracterizadas por eczema, prurido, erupções cutâneas do tipo papulares e eritema, após a administração tópica ou sistémica de anti-histamínicos em geral, podendo verificar-se sensibilidade cruzada com fármacos similares.

Nalguns doentes com terapêutica anti-histamínica surge raramente agranulocitose, anemia hemolítica, leucopénia, trombocitopénia e pancitopénia.

O Succinato de doxilamina pode causar incapacidade de concentração, dificuldade na coordenação e debilidade muscular.

O Cloridrato de piridoxina é normalmente não tóxico, no entanto, foram registados, para além de alguns efeitos anteriormente mencionados, um aumento dos níveis séricos de AST e diminuição das concentrações séricas de ácido fólico. A administração crónica de doses elevadas pode provocar neuropatia sensorial ou síndrome neuropática resultando em efeitos neurológicos como alterações no sentido da posição e vibração.

A gravidade destes efeitos depende da idiosincrasia do doente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9. Sobredosagem

Em caso de sobredosagem podem surgir os seguintes sintomas: secura da boca, dilatação pupilar, insónia, vertigens, retenção urinária, obstipação e taquicardia. Nos adultos pode ocorrer depressão do SNC com sonolência e coma que podem ser seguidos, posteriormente, de excitação. Tanto nas crianças como nos adultos pode ocorrer edema cerebral, nefrite, coma profundo, prolongamento do intervalo QRS no ECG, bloqueio cardíaco, colapso cardiorrespiratório e morte.

A rabdomiólise tem sido associada a efeitos de sobredosagem por Succinato de doxilamina.

Tratamento: O tratamento consiste numa terapêutica sintomática e de suporte, incluindo, se necessário, a respiração artificial. Quando o doente permanece consciente deve-se induzir o vômito. Caso isto não seja possível, considera-se mais indicada a lavagem gástrica e a administração de carvão ativado.

Caso seja indicado, poderá usar-se um agente colinérgico parentérico, tal como o betanecol, estimulantes respiratórios e antídoto universal. É possível recorrer ao sulfato de magnésio como catártico e a fármacos vasopressores como a norepinefrina e a fenilefrina.

5 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: – 2.7 Antieméticos e antivertiginosos
Código ATC: A04AD

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Cloridrato de dicitlomina

O Cloridrato de dicitlomina é um agente anticolinérgico com efeitos periféricos semelhantes aos da atropina, embora menos acentuados. Os efeitos da atropina são principalmente os que podem deduzir-se considerando as funções do sistema nervoso autónomo. Nos órgãos que recebem inervação pelos sistemas simpático e parassimpático, o bloqueio do parassimpático pelos fármacos atropínicos permite que predomine o simpático.

O Cloridrato de dicitlomina utiliza-se no tratamento de alterações funcionais da motilidade gastrointestinal, como o síndrome do cólon irritável, uma vez que este tipo de fármaco provoca uma diminuição prolongada do tónus e dos movimentos do aparelho digestivo desde o estômago até ao reto. Também diminuem os efeitos estimulantes das colinesterases e dos fármacos parassimpaticomiméticos.

Como outros antiespasmódicos, o Cloridrato de dicitlomina tem uma eficácia limitada no tratamento destas alterações e deveria ser utilizado unicamente em situações nas quais a aplicação de tratamentos alternativos como a dieta, a sedação ou a melhoria das condições ambientais, falhem ou se revelem pouco eficazes.

O Cloridrato de dicitlomina inibe diretamente o centro bulbar do vômito, mediante a redução da excitabilidade dos recetores do labirinto e por inibição da condução através da via cerebelo-vestibular.

O Cloridrato de dicitlomina é moderadamente útil como agente anticolinérgico, sendo menos ativo que a atropina.

Devido ao facto de poder ser administrado por via oral, o Cloridrato de dicitlomina utiliza-se para o alívio dos espasmos gastrointestinais em geral (por ex.: espasmos do piloro).

Succinato de Doxilamina

O Succinato de Doxilamina é um anti-histamínico com ação de inibição sobre o centro bulbar do vômito, por depressão dos reflexos labirínticos ao atuar sobre a acetilcolina, neurotransmissor químico que incide ao nível dos centros labirínticos, inibindo, por consequência, a condução através da via cerebelo-vestibular.

O Succinato de doxilamina atua assim, inibindo as manifestações de hipersecreção e hipermotilidade gástrica, e possui efeitos sedativos que contribuem para aliviar o vômito.

O Succinato de Doxilamina tem os mesmos usos e ações de outros anti-histamínicos.

Cloridrato de piridoxina

Durante a gravidez pode ocorrer défice em vitamina B6 devido a alterações no seu metabolismo que se demonstram pela acumulação e excreção urinária de ácido xanturenico, um metabolito intermédio do triptofano e por atividade reduzida da transaminase oxaloacética glutâmica nos eritrócitos. A administração de Cloridrato de Piridoxina constitui um suplemento necessário para compensação desta deficiência, embora existam várias teorias quanto à relação da falta desta vitamina e as náuseas e vômitos durante o primeiro trimestre da gravidez, o que realçaria o seu eventual efeito antiemético.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Cloridrato de dicitlomina

O Cloridrato de dicitlomina é absorvido pelo trato gastrointestinal. A comparação das áreas abaixo da curva (AUC) de uma dose única de 40 mg de Cloridrato de Dicitlomina em solução, administrada por via oral e intramuscular, indicam que a biodisponibilidade relativa do fármaco é de cerca de 67%. O fármaco é absorvido com uma velocidade ligeiramente superior depois de uma injeção intramuscular do que depois de uma administração oral. As biodisponibilidades (determinadas em função das AUC) do Cloridrato de dicitlomina em forma de solução oral, cápsulas e comprimidos são equivalentes.

O volume de distribuição aparente do Cloridrato de dicitlomina é de 3,65 L/kg.

As concentrações plasmáticas do Cloridrato de dicitlomina diminuem de uma forma bifásica. A semivida biológica do fármaco na fase inicial ($t_{1/2 \alpha}$) é de cerca de 1,8 horas e a semivida biológica da fase terminal ($t_{1/2 \beta}$) é de 9-10 horas.

Embora o metabolismo do Cloridrato de dicitlomina não tenha sido estudado, cerca de 50% da dose é eliminada na urina, sendo o restante eliminado nas fezes.

Succinato de doxilamina

O Succinato de doxilamina é rapidamente absorvido através do trato gastrointestinal. Estudos em ratas e cães indicam que só 10 a 30% da dose administrada é excretada. Depois de uma administração oral única de 25 mg de Succinato de doxilamina, em adultos saudáveis, as concentrações plasmáticas máximas situam-se à volta de 100 ng/ml ao fim de 2-3 horas após a administração. O fármaco tem uma semivida de eliminação de 10 horas em adultos saudáveis.

Cloridrato de piridoxina

Após administração oral, o Cloridrato de piridoxina é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal, no entanto esta absorção pode diminuir em caso de síndrome de malabsorção ou após ressecção gástrica. A concentração sérica normal de piridoxina é de 30-80 ng/ml. A vitamina B6 acumula-se fundamentalmente no fígado, encontrando-se em menores quantidades no músculo e cérebro. A acumulação corporal total estima-se em 16-27 mg. O piridoxal e o fosfato de piridoxal, principais formas da vitamina presentes no sangue, ligam-se fortemente às proteínas. O piridoxal atravessa a placenta, atingindo concentrações fetais 5 vezes superiores às concentrações plasmáticas maternas. Após administração diária de 2,5 – 5 mg de vitamina B6, as concentrações no leite materno são de aproximadamente 240 ng/ml. A semivida biológica da piridoxina é de 15 – 20 dias. O piridoxal é convertido no fígado em ácido 4-piridóxico, o qual é posteriormente excretado na urina.

5.3. Dados de Segurança Pré-Clínica

O Succinato de doxilamina, o Cloridrato de piridoxina e o Cloridrato de dicitlomina, individualmente ou em associação, não afetam a fertilidade, concepção, manutenção da gravidez e peso fetal nos ratos. Apesar de ocasionalmente se terem verificado malformações fetais, estas foram consideradas fortuitas. Estudos em macacos confirmam a não evidência de teratogenicidade, de toxicidade embrionária, fetal ou materna.

Os resultados de estudos disponíveis sobre o potencial mutagénico, utilizando o teste de AMES e o teste de troca de cromátides irmãs em embriões de rato, sugerem que a utilização clínica de Succinato de doxilamina e Cloridrato de dicitlomina não está associada a risco de mutagenicidade.

O Succinato de doxilamina não se mostrou carcinogénico num estudo com ratos F344. No entanto, em murganhos B6C3F1 o resultado foi positivo para a determinação da

carcinogenicidade, tendo-se verificado a ocorrência de adenoma hepatocelular e adenoma das células foliculares da tiroide.

6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Sacarose, Fosfato dicálcico di-hidratado, Amido de milho, Gelatina, Glucose, Estearato de magnésio, Shellac, Óleo de rícino, Talco, Carbonato de cálcio, Goma arábica, Dióxido de titânio, Opaglos 6000.

6.2. Incompatibilidades

Nausefe é incompatível com soluções alcalinas, sais de ferro, agentes oxidantes, iodo, sais mercuriais, brometos e ácido tânico.

6.3. Prazo de validade

3 anos

6.4. Precauções especiais de conservação

Não guardar acima de 25°C.
Proteger da luz.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Nausefe apresenta-se em blisters de 10 comprimidos revestidos de PVC incolor termoselado com alumínio impresso.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Italfarmaco, Produtos Farmacêuticos, Lda
Rua Dom António Ribeiro, n° 9
1495-049 Algés
Portugal

8 NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Embalagem de 20 comprimidos revestidos - 9159335
Embalagem de 60 comprimidos revestidos - 9159301

9 DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de Novembro de 1966

10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO