

Sygen[®]

TRB Pharma

Solução Injetável

100mg/5ml

SYGEN[®]

monossialogangliosídeo sódico - GM₁

APRESENTAÇÃO

Solução injetável

Embalagem contendo 1 ampola com 100 mg/5mL

USO INRAMUSCULAR E INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 5 mL contém: monossialogangliosídeo sódico 100 mg Excipientes: fosfato dibásico de sódio - 12H₂O, fosfato monobásico de sódio - 2H₂O, cloreto de sódio e água para injetáveis q.s.p. 5 mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Sygen[®] está indicado em estágios iniciais ou adiantados de lesões vasculares traumáticas ou agudas do sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A administração do produto, tendo como base as evidências clínicas, tem aplicação terapêutica como coadjuvante no tratamento e prevenção das sequelas pós-ictais e pós-traumáticas do sistema nervoso central. Resultados de estudo multicêntrico publicado por Geisler e colaboradores (2001), na revista Spine, demonstraram significância na aceleração da melhora de pacientes com trauma raquimedular (TRM), sobretudo naqueles com classificação “C” ou “D” na escala ASIA (American Spinal Injury Association). O produto demonstrou também capacidade de contribuir com a melhora de sensibilidade a dor e função vesical. Neste estudo, os pacientes com TRM que não necessitaram ser operados apresentaram melhora mais acentuada, quando comparado a terapêutica padrão, do que aqueles submetidos a intervenção cirúrgica. Apesar do exposto, não existem evidências acerca de sua eficácia em casos de TRM provocadas por armas de fogo.

Estudo multicêntrico, controlado, duplo-cego e randomizado, realizado com 287 pacientes que sofreram acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico, avaliou a eficácia da administração gangliosídeo GM1 (GM1). Os pacientes receberam injeção de 100 mg/dia (i.m.) de gangliosídeo GM1 ou solução salina (placebo) por 28 dias. A frequência de eventos adversos, as causas e o número de mortes foram semelhantes entre os dois grupos. Todavia, os pacientes tratados com GM1 apresentaram melhora neurológica, do déficit motor e da capacidade funcional nas atividades de vida diária durante os 84 dias após o AVC. Como a terapia com GM1 melhorou a independência do paciente em realizar suas atividades cotidianas, os autores afirmaram que isso poderia reduzir o tempo de alta hospitalar, e, consequentemente, diminuir os gastos econômicos com essa patologia (The SASS Investigators, 1994).

Em outro estudo multicêntrico, controlado, duplo-cego e randomizado, realizado por Lenzi e equipe (1994), 792 pacientes com AVE isquêmico foram submetidos ao seguinte esquema de tratamento – grupo tratado: 1º dia: GM1 200 mg (i.v.) em até 5 horas após o AVE, e GM1 100 mg (i.v.) após 12 horas; 2º ao 10º dia: GM1 100mg/dia (i.v.); 11º ao 21º dia: GM1 100 mg/dia (i.m.), ou grupo controle: solução salina (placebo) durante os 21 dias. Não foram registradas diferenças estatisticamente significantes na mortalidade e na frequência de reações adversas entre os dois grupos de pacientes durante os 120 dias de estudo. O tratamento com GM1 melhorou a condição neurológica (segundo Escala Neurológica Canadense) dos pacientes após 120 dias do AVE. Além disso, análise *post-hoc* do subgrupo de pacientes tratados nas primeiras 4 horas após o AVE, mostrou diferença estatisticamente significativa e favorável ao GM1 na Escala Neurológica Canadense.

Angeleri e colaboradores, em 1992, realizaram estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado e randomizado. Foram recrutados 112 pessoas com AVE isquêmico. Esses pacientes receberam tratamento com GM1 300 mg (i.v.) no primeiro dia (200 mg + 100 mg), 100 mg (i.v.) diariamente do 2º ao 21º dia, ou solução salina (placebo). Não foi observado diferença significativa nos casos de fatalidade entre os 2 grupos de pacientes (GM1 e placebo), durante os 180 dias de avaliação. O grupo tratado com GM1 apresentou melhora neurológica (segundo escala de Mathew, modificada por Frithz-Werner 1975) e da capacidade funcional nas atividades de vida diária (índice de Barthel) durante os dias 21º a 180º de avaliação após o tratamento com GM1.

Em estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado e randomizado, também foi investigada a eficácia do uso do GM1 na terapia do AVE isquêmico. Quinhentos e dois pacientes com AVE supratentorial isquêmico foram tratados com GM1 100 mg (i.v.) nas primeiras 12 horas do após o AVE, repetidos diariamente por 15 dias; GM1 100 mg (i.v.) combinado com hemodiluição diariamente por 15 dias; solução salina (placebo) ou solução salina com hemodiluição diariamente por 15 dias. Não foi observado diferença significativa nos casos de fatalidade entre os grupos de pacientes durante os 120 dias de avaliação. Os pacientes tratados com GM1 100mg apresentaram melhora neurológica (segundo Escala Neurológica Canadense) significativa durante os 15 primeiros dias de tratamento, coincidindo com o tempo de tratamento com o fármaco (Argentino e cols, 1989).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os dados experimentais demonstraram que o monossialogangliosídeo GM1 é capaz de influenciar favoravelmente a retomada de funções por estruturas do sistema nervoso central acometidas por danos de natureza diversa. O mecanismo básico desse efeito é a atuação do gangliosídeo GM1 no fenômeno de neuroplasticidade (sobrevivência neuronal, neuritogênese e sinaptogênese).

O GM1 exógeno incorpora-se de forma estável à membrana celular, sendo encontrado, também, como molécula íntegra na membrana das células do sistema nervoso central. O pico plasmático de radioatividade não-volátil é alcançado em cães após administração i.m. à oitava hora, diminuindo pela metade na quadragésima oitava hora. O gangliosídeo se distribui amplamente após administração parenteral e são encontradas concentrações elevadas no fígado, rim e cérebro. Foi demonstrada uma rápida elevação pelo tecido nervoso, os nervos danificados mostrando uma elevação maior do que os não danificados. Uma vez incorporado ao tecido nervoso, o gangliosídeo parece estar estável e é capaz de produzir modificações funcionais. A metabolização do gangliosídeo GM1 exógeno é semelhante a do endógeno, ocorrendo a remoção consequente de unidades sacarídeas da porção hidrofílica da molécula por glicohidrolase, levando à formação de ceramida, que então é dividida, por ceramidase, para formar esfingosina e um ácido graxo. Todas estas enzimas possuem uma localização principalmente lisossomal. A excreção é lenta e principalmente por via urinária.

A DL50 do fármaco está compreendida entre 872 mg/kg (i.v.) e 8 g/kg (s.c.) conforme a espécie animal e a via de administração consideradas. O fármaco não demonstrou efeitos tóxicos nos estudos de toxicidade subaguda, crônica e teratogênese em várias espécies animais. Além disso, foi comprovado que o GM1 é isento de atividade sobre a fertilidade, nos períodos peri e pós-natal, de efeito anafilatogênico e de poder mutagênico.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Sygen[®] não deve ser utilizado por pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de sua formulação, doença de Tay-Sachs, síndrome de Bielschowsky, síndrome de Spielmeyer, síndrome de Guillain-Barré e insuficiência renal e/ou hepática grave.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Sygen[®] é bem tolerado. Entretanto, deverá ser administrado sob prescrição médica. Estudos desenvolvidos em animais não evidenciaram efeito algum prejudicial durante a gravidez e o aleitamento. Apesar disso, não é recomendado o uso do produto durante a gestação e lactação.

Categoria de risco “B” na gravidez; ou seja, os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos controlados em mulheres grávidas.

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

Em se tratando de pacientes adultos, não há contra-indicação relativa a faixas etárias. Não há qualquer tipo de relato sobre limitações ou precauções específicas inerentes ao uso de Sygen[®] em pacientes idosos. Também não foram observadas diferenças nos perfis de eficácia e segurança relacionados à idade do paciente.

Medicamento a base de tecido nervoso que pode desencadear a Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

O Centro Brasileiro de Informações de Medicamentos registra que, desde 1985, foram relatados espontaneamente casos de Síndrome de Guillain Barre (SGB) na Alemanha, Itália e Espanha. No início da década de 90, o Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) recomendou a suspensão, como medida de precaução, da licença de mercado para todas as associações de gangliosídeos e a suspensão de autorização e comercialização para o monossialogangliosídeo, até finalização da avaliação em desenvolvimento por esse comitê. Apesar deste fato, em estudo desenvolvido por Govoni e colaboradores (1997), verificou-se que o risco de ocorrência da SGB em indivíduos expostos ao fármaco é baixo e não estatisticamente superior àquele inferido à população em geral. Estudo caso-controle publicado por Conceição e colaboradores (1999) não demonstrou risco aumentado de síndrome de Guillain-Barré relacionado com a administração parenteral de gangliosídeos. Alter (1998) afirmou que relatos isolados que culminaram na suspensão da distribuição dos referidos medicamentos na Europa foram mitigados pelo fato de que, após análise, verificou-se que relatos de SGB referiam-se a pacientes que receberam GM1 após início dos referidos sintomas e que existiam condições previas ao uso do GM1 como diarreia, talvez devida a *Campylobacter jejuni*, que poderia ter sido a causa da Síndrome (Alter, 1998). Complementarmente, considerando-se bases teóricas, GM1 é pobre em propriedades imunogênicas. Além disso, em 2003, distrito de saúde local de Ferrara/Itália, estudiosos verificaram que a incidência de SGB não reduziu após a retirada dos medicamentos à base de gangliosídeos do mercado. Este fato reforça a falta de relação causal entre SGB e gangliosídeo GM1 (Govoni e cols, 2003).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até o momento, não foram detectadas interações de Sygen[®] com outros medicamentos. Provas de compatibilidade físico-química do Sygen[®] com os principais fluidos de infusão, evidenciaram completa compatibilidade do fármaco com tais soluções.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter Sygen[®] em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação impressa na parte externa da embalagem.

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.

Sygen[®] é um líquido límpido e incolor ou levemente amarelado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Antes de cada aplicação é aconselhável rigorosa assepsia do local de aplicação.

Acidente Vascular Encefálico (não hemorrágico):

As ampolas de 100mg de Sygen[®] podem ser administradas por via intramuscular ou intravenosa, a critério médico.

Trauma Raquimedular Agudo:

Recomenda-se a utilização de 300 mg, por via intravenosa, como dose de ataque, seguidos de 100 mg (intravenoso ou intramuscular), por dia, durante o período de 8 semanas, ou conforme prescrição médica.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A reação mais comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento) consiste em dor no local da aplicação, que pode estar relacionado ao procedimento de aplicação ou ao volume injetado.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não foram observados fenômenos de superdosagem. O produto é bem tolerado até a dosagem de 600mg ao dia, que é nitidamente superior à dose terapêutica.

Caso necessário, proceder a tratamento sintomático e de suporte.

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

Referências Bibliográficas

Alter M. GM1 ganglioside for acute ischemic stroke. Trial design issues. Ann N Y Acad Sci, v. 845, p. 391-401, 1998.

Angeleri, F., Scarpino, O., Martinzazo, C., Mauro, A., Magi, M., Pellicioni, G., Rapes, G., Bruno, R. GM1 ganglioside therapy in acute ischemic stroke. Cerebrovasc Dis, v. 2, p. 163-168, 1992.

Argentino, C., Sacchetti, M.L., Toni, D., Savoini, G., D'Arcanuelo, E., Herminio, F., Federico, F., Ferro Milone, F., Gallari, V., Gambi, D., Mamoli, A., Ottonello, G.A., Ponari, O., Rebucci, G., Senin, U., Fieschi, C. GM1 ganglioside therapy in acute ischemic stroke. Stroke, v. 20(9), p. 1143-9, 1989.

Conceicao I, Carvalho M, Alves M, Parreira E, Martins A, Ferro J and Sales-Luis ML. [Relationship between parenteral gangliosides administration and the Guillain-Barre syndrome]. Rev Neurol, v. 28, p. 1033-1035, 1999.

Geisler FH, Coleman WP, Grieco G. The Sygen multicenter acute spinal cord injury. Spine, v.26, n. 24, p. S87-S98, 2001.

Govoni V, Granieri E, Tola MR, Paolino E, Casetta I, Fainardi E and Monetti VC. Exogenous gangliosides and Guillain-Barre syndrome. An observational study in the local health district of Ferrara, Italy. Brain, v. 120, p. 1123-1130, 1997.

Govoni, V.; Granieri, E.; Mammoni, M.; Capone, J.; Casetta, I. Is there a decrease in Guillain-Barré syndrome incidence after bovine ganglioside withdrawal in Italy? A population-based study in the Local Health District of Ferrara, Italy. Journal of the Neurological Sciences, v. 216(1), p. 99-103, 2003.

Lenzi, G.L., Grigoletto, F., Gent, M., Roberts, R.S., Walker, M.D., Easton, D., Carolei, A., Dorsey, F.C., Rocca, W.A., Bruno, R., Patarnello, F., Fieschi, C., Early Stroke Trial Group. Early treatment of stroke with monosialoganglioside GM-1. Efficacy and safety results of the Early Stroke Trial. Stroke, v. 25(8), p. 1552-8, 1994.

The SASS Investigators. Ganglioside GM1 in acute ischemic stroke. The SASS trial. Stroke, v. 25, p. 1141-1148, 1994.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0341.0003.006-1

Farmacêutico responsável: Dawerson Rodrigues - CRF-SP 12370

Venda sob prescrição médica



trb pharma

Ciência e Saúde como Princípio

TRB PHARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA

Rua Hildebrando Siqueira, 149 - Americanópolis

São Paulo – SP – CEP 04334-150

Fone: (55-11) 5588-2500 – Fax: (55-11) 5588-1339

CNPJ: 61.455.192/0002-04

Indústria Brasileira

SAC – Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800-105588

Esta bula foi aprovado pela Anvisa em 30/06/14



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/14		10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2010	994416/10-8	10271 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula – Adequação à RDC 47/2009	30/06/2014	✓ QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? ✓ RESULTADOS DE EFICÁCIA ✓ REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	100 MG SOL INJ CX 1 AMP VD INC X 5 ML