Irosê (nitazoxanida)

Althaia S.A. Indústria Farmacêutica.

Pó para Suspensão oral

20 mg/mL

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

nitazoxanida

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Pó para suspensão oral 20 mg/mL: embalagem contendo frasco com 45 mL ou 100 mL após reconstituição. Contém 1 seringa dosadora.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da suspensão reconstituída contém:

nitazoxanida ..... 20 mg

Excipientes* q.s.p ..... 1 mL

*Excipientes: sorbitol, dióxido de silício, sucralose, ácido adípico, citrato de sódio di-hidratado, benzoato de sódio, goma xantana, celulose microcristalina, carmelose sódica, amido, maltodextrina, aroma de morango e corante vermelho 33.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Irosê é indicado no tratamento das seguintes infecções:

- gastroenterites virais provocadas por rotavírus e norovírus;
- helmintíases provocadas por nematódeos, cestódeos e trematódeos, como: *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides, Strongyloides stercolaris, Ancylostoma duodenale, Necator americanus, Trichuris trichiura, Taenia sp e Hymenolepis nana;*
- amebíase, para tratamento da diarreia por amebíase intestinal aguda ou disenteria amebiana causada pelo complexo *Entamoeba histolytica/díspar*;
- giardíase, para tratamento da diarreia causada por *Giardia lamblia* ou *Giardia intestinalis*;
- criptosporidíase, para tratamento da diarreia causada por *Cryptosporidium parvum*;
- blastocistose, balantidíase e isosporíase, causadas, respectivamente, por *Blastocistis hominis*, *Balantidium coli* e *Isospora belli.*

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Diarreia causada por Giardia lamblia em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

Em um estudo duplo-cego controlado, conduzido em adultos e adolescentes com diarreia causada por *Giardia lamblia*, um esquema de três dias de tratamento com nitazoxanida comprimido 500 mg, duas vezes ao dia, foi comparado com um comprimido de placebo por três dias. Um outro estudo duplo-cego controlado, conduzido em adultos e adolescentes com diarreia causada por *Giardia lamblia*, comparou comprimidos de nitazoxanida 500 mg, duas vezes ao dia, por três dias com um comprimido de placebo. As taxas de resposta clínica, quatro a sete dias após o tratamento, foram superiores a 83% em ambos os estudos. [(1)]

Diarreia causada pela Giardia lamblia em pacientes pediátricos com 1 a 11 anos de idade

Em um estudo randomizado controlado, conduzido no Peru com cento e dez pacientes pediátricos com diarreia causada por *Giardia lamblia*, um curso de três dias de tratamento com nitazoxanida suspensão oral (100 mg, duas vezes ao dia em crianças de 24 a 47 meses; 200 mg, duas vezes ao dia em crianças de 4 a 11 anos) foi comparado com um curso de cinco dias de tratamento com metronidazol (125 mg, duas vezes ao dia em crianças de 2 a 5 anos; 250 mg, duas vezes ao dia em crianças de 6 a 11 anos). A resposta clínica, avaliada três a sete dias após o início do tratamento, foi de 85% no grupo nitazoxanida versus 80% no grupo metronidazol. [(2)]

Diarreia causada por Cryptosporidium parvum em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

Em um estudo duplo-cego controlado, conduzido no Egito em adultos e adolescentes com diarreia causada por *Cryptosporidium parvum*, um curso de tratamento de três dias com nitazoxanida comprimido 500 mg, duas vezes ao dia, foi comparado a um comprimido de placebo por três dias. Um segundo grupo de pacientes recebeu, em regime aberto, uma suspensão oral de nitazoxanida 500 mg/25 mL, duas vezes ao dia, por três dias. As taxas de resposta clínica foram 96% e 87%, respectivamente, para nitazoxanida comprimido e suspensão oral, versus 41% para o grupo que recebeu o placebo. [3]

Diarreia causada por Cryptosporidium parvum em pacientes pediátricos com 1 a 11 anos de idade

Em dois estudos duplo-cegos controlados, em pacientes pediátricos com diarreia causada por *Cryptosporidium parvum*, um curso de três dias de tratamento com nitazoxanida suspensão oral (100 mg, duas vezes ao dia em crianças de 12 a 47 meses; 200 mg, duas vezes ao dia em crianças de 4 a 11 anos) foi comparado com um placebo. As taxas de resposta clínica, três a sete dias pós-tratamento, foram 88% no grupo tratado com a suspensão oral de nitazoxanida e 38% no grupo placebo. [4]

Em um estudo realizado em Zâmbia com crianças desnutridas e internadas, com idade entre 12 a 35 meses, a taxa de resposta clínica à nitazoxanida foi de 56% versus 23% para o grupo de pacientes tratados com placebo. [5]

Diarreia causada por rotavírus

Um estudo clínico duplo-cego randomizado e controlado por placebo, em pacientes pediátricos com idade de 5 meses a 7 anos (idade mediana =11 meses), internados com grave diarreia, tendo o rotavírus como único agente etiológico da gastroenterite, avaliou a nitazoxanida suspensão oral 7,5 mg/kg e o placebo, duas vezes ao dia, por três dias. Todos os pacientes permaneceram hospitalizados por sete dias após o início do tratamento. O desfecho primário foi o tempo desde a primeira dose até a resolução da doença, sendo usada a análise por intenção-de-tratar modificada. A análise de sobrevivência mostrou que o tempo mediano para a resolução da doença foi de trinta e uma horas (IQR: 22-73) para o grupo tratado com a nitazoxanida, comparado com setenta e cinco horas (IQR; 51-124) para o grupo placebo (p=0,0137), mostrando que o curso com nitazoxanida reduziu significativamente a duração da doença pelo rotavírus em pacientes pediátricos hospitalizados. Não foram relatados eventos adversos. [6]

Diarreia causada por vírus em adolescentes e adultos

Cinquenta pacientes ambulatoriais com idade igual ou superior a 12 anos (média 33,5 anos), apresentando diarreia e exame de fezes positivo (ELISA) para norovírus, rotavírus e adenovírus, foram inscritos em um ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo para avaliar a nitazoxanida no tratamento de gastroenterites virais. Os pacientes foram randomicamente designados para o tratamento com nitazoxanida comprimidos 500 mg ou placebo, duas vezes ao dia, por três dias. O desfecho primário foi o tempo, a partir da primeira dose, até a resolução dos sintomas. A análise foi por intenção-de tratar para quarenta e cinco pacientes, excluindo-se cinco pacientes com outros enteropatógenos no período basal. Os resultados mostraram que o tempo mediano de resolução dos sintomas, a partir da primeira dose, foi 1,5 dias (IQR: 0.5-2,5) para os pacientes tratados com nitazoxanida e 2,5 dias (IQR: 1,5-4,5) para o grupo placebo. Significantes reduções no tempo de resolução dos sintomas foram observadas em todos os pacientes analisados (p<0,0001) e nos subgrupos de pacientes com rotavírus (p=0,0052) e norovírus (p=0,0295). Não se observaram eventos adversos. [7]

Infecções parasitárias mistas

Um estudo para avaliar a eficácia e a segurança da nitazoxanida como agente único para tratamento de um amplo espectro de infecções parasitárias mistas por protozoários e helmintos, foi conduzido no México. Três amostras fecais de 1.824 adultos e crianças foram rastreadas para presença de oocistos, cistos, trofozoítas, ovos ou larvas de protozoários ou helmintos intestinais. Duzentos e quarenta e seis adultos e crianças infectadas com pelo menos um protozoário e dois helmintos receberam 7,5 mg/kg de nitazoxanida (500 mg para adultos e 200 mg para crianças com menos de 12 anos de idade) a cada doze horas, por três dias consecutivos. Amostras de fezes foram examinadas nos dias 6, 7, 8, 13, 14 e 15 (± 1) após o início do tratamento, usando a técnica de formalina-éter de concentração e de Kato-Katz de contagem de ovos. O tratamento com nitazoxanida foi eficaz em 71-100% na eliminação da evidência de infecção por *Entamoeba histolytica/E. díspar, Giardia duodenalis, Bastocystis hominis, Isospora belli, Enterobius vermicularis, Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura* e *Hymenolepis nana*. Os valores químicos clínicos e hematológicos obtidos antes e após o tratamento não foram afetados pela nitazoxanida. O medicamento foi bem tolerado e apenas quinze pacientes (6,1%) relataram leve dor abdominal que cedeu em menos de vinte e quatro horas. [8]

1 – Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of Diarrhea Caused by *Giardia intestinalis* and *Entamoeba histolytica* or *E. dispar*: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Nitazoxanide. Journal of *Infectious Diseases*. 2001; 184:381-4.

2 - Ortiz JJ, Ayoub A, Gargala G, Chegne N L & Favennec L. Randomized clinical study of nitazoxanide compared to metronidazole in the treatment of symptomatic giardiasis in children from Northern Peru. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1409±1415. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1409-1415.
3 - Rossignol JF, Kabil SM, El-Gohary Y and Younis AM. Effect of Nitazoxanide in Diarrhea and Enteritis Caused by Cryptosporidium Species. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2006;4:320-324.
4- Rossignol JF, Ayoub A and Ayers MS. Treatment of Diarrhea Caused by *Cryptosporidium parvum*: A Prospective Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled study of Nitazoxanide. The Journal of Infectous Diseases 2001;184:103-6.
5 – Amadi B, Mwiva M, Musuku J, Watuka A, Sianongo S, Ayoub A and Kelly P. Effect of nitazoxanide on mobility and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomized controlled trial. Lancet 2002 Nov2;360(9343): 1375-80.
6 – Rossignol JF, Abu-Zekry M and Santoro MG. Effect of nitazoxanide for treatment of severe rotavirus diarrhea: randomized double-blind placebo-controlled trial. Lancet 2006 June 13; 368(9530):124-129.
7 – Rossignol JF and El-Gohary M. Nitazoxanide in treatment of viral gastroenteritis: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 1423-1430.
8 – Cabello RR et al. Nitazoxanide for the treatment of intestinal protozoan and helmintic infections in Mexico. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1997; 91: 701-703.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A nitazoxanida é um antiparasitário sintético, de amplo espectro, derivado da nitrotiazolil-salicilamida, para administração oral. É um pó cristalino amarelo brilhante, pouco solúvel em etanol e praticamente insolúvel em água. Quimicamente é a 2-acetiloxi-N-(5-nitro-2-tiazolil) benzamida. A fórmula molecular é $C_{12}H_9N_3O_5S$ e seu peso molecular, 307,3.

FARMACODINÂMICA

Acredita-se que a atividade antiprotozoário da nitazoxanida seja devida a sua interferência na reação de transferências de elétrons dependente da enzima piruvato-ferredoxina oxidorredutase (PFOR) no parasita, a qual é essencial para o seu metabolismo energético anaeróbico. No entanto, é possível que este não seja o único meio através do qual a nitazoxanida exerça a sua atividade antiprotozoário.

O mesmo parece ocorrer em relação aos vermes, embora outros mecanismos, ainda não totalmente esclarecidos, possam estar envolvidos.

A ação sobre vírus se dá através da inibição da síntese da estrutura viral, bloqueando a habilidade do vírus em se replicar.

O tempo médio de início de ação do medicamento está estimado entre duas a quatro horas após a sua administração.

FARMACOCINÉTICA

Absorção

Após administração oral da nitazoxanida, em comprimidos ou suspensão oral, as concentrações plasmáticas máximas dos seus metabólitos ativos tizoxanida e tizoxanida glicuronídeo são observadas dentro de uma a quatro horas. Sendo assim, a nitazoxanida não é detectada no plasma. A biodisponibilidade relativa da suspensão oral, comparada à do comprimido, é de 70%.

Efeito do alimento

Quando a nitazoxanida em comprimidos é administrada com alimento, a AUC da tizoxanida e da tizoxanida glicuronídeo no plasma aumenta quase duas vezes e a Cmax, quase 50%.

Quando a nitazoxanida em suspensão oral é administrada com alimento, a AUC da tizoxanida e tizoxanida glicuronídeo aumenta cerca de 45-50% e a Cmax, ≥10%.

Distribuição

No plasma, mais de 99% da tizoxanida estão ligados às proteínas.

Metabolismo

Após administração oral em humanos, a nitazoxanida é rapidamente hidrolisada a um metabólito ativo, a tizoxanida (desacetil-nitazoxanida), que, então, sofre conjugação, primariamente glicuronização. In vitro, estudos de metabolismo demonstraram que a tizoxanida não tem efeito inibitório significativo sobre as enzimas do sistema citocromo P450.

Eliminação

A tizoxanida é excretada na urina, bile e fezes e a tizoxanida glicuronídeo é excretada na urina e na bile.

Aproximadamente dois terços da dose oral de nitazoxanida são excretados nas fezes e um terço, na urina.

A farmacocinética da nitazoxanida após a sua administração na forma de comprimidos em pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade não foi estudada. Também não se estudou a farmacocinética da nitazoxanida após a sua administração na forma de suspensão oral em crianças com menos de 1 ano de idade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Irosê não deve ser administrado nas seguintes situações:

- doenças hepáticas ou doença renal;
- hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Instruir o paciente quanto às medidas de higiene recomendadas para combater as parasitoses:

- lavar bem as frutas e verduras;
- lavar bem os utensílios domésticos;
- manter os alimentos e depósitos de água cobertos;
- manter as mãos sempre limpas e as unhas cortadas, evitar levá-las a boca e lavá-las antes das refeições e após ir ao banheiro;
- utilizar água tratada, filtrada ou fervida e não beber água em recipientes impróprios;
- manter local adequado para depósito de fezes humanas ou de animais (fossas e latrinas), evacuar em local apropriado (vaso sanitário) e manter as instalações sanitárias limpas;
- não utilizar fezes humanas como adubo;
- não comer carne suína e/ou bovina crua ou mal-cozida;
- não adquirir carne de procedência duvidosa;
- não andar descalço em locais possivelmente infectados.

Lactação

Não se sabe se a nitazoxanida é excretada no leite humano. Portanto, este medicamento somente deve ser utilizado durante a lactação se os benefícios justificarem o risco potencial para o lactente.

Gravidez

Estudos de reprodução foram realizados com doses de até 3.200 mg/kg/dia em ratos (aproximadamente 26 vezes a dose clínica para adultos, ajustada à área de superfície corporal) e 100 mg/kg/dia em coelhos (aproximadamente 2 vezes a dose clínica para adultos, ajustada à área de superfície corporal) e não evidenciaram dano ao feto devido à nitazoxanida. No entanto, como não há estudos controlados avaliando o uso em mulheres grávidas. Este medicamento somente deve ser utilizado durante a gravidez se os benefícios justificarem o risco potencial para o feto.

Categoria B de risco na gravidez: Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento-medicamento

A nitazoxanida não tem efeitos significativos na inibição do citocromo P450 e, portanto, não são esperadas interações medicamentosas. No entanto, a nitazoxanida possui alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas e, por isso, deve-se ter cautela no caso de coadministração com outros fármacos com elevada taxa de ligação proteica, como os anticoagulantes cumarínicos (por ex., varfarina) e o anticonvulsivante fenitoína.

Interação medicamento-alimento

A ingestão da nitazoxanida com alimento aumenta a área sob a curva (AUC) de concentração plasmática em relação ao tempo e também a Cmax.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 ºC). Proteger da umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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.

Após preparo, manter a suspensão oral guardada na embalagem original firmemente fechada por até sete dias.

Características do medicamento:

Antes da reconstituição: Pó homogêneo branco a amarelado.

Após reconstituição: Suspensão homogênea de coloração rosa, podendo haver formação de espuma de coloração branca. Livre de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8- POSOLOGIA E MODO DE USAR

Irosê deve ser administrado com alimentos, o que garante uma elevada absorção do medicamento. Prepare a suspensão imediatamente antes de usá-la pela primeira vez, conforme instrução abaixo:



1. Agite vigorosamente o frasco ainda fechado, para soltar o pó do fundo.



2. Adicione água fervida ou filtrada, até a marcação indicada no rótulo.



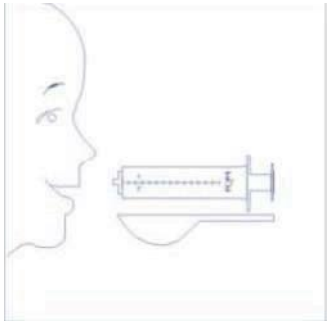
3. Coloque o adaptador para seringa no frasco.



4. Tampe o frasco e agite vigorosamente para obtenção de uma suspensão homogênea. Se necessário, adicione novamente água filtrada, até a marcação indicada no rótulo e agite para homogeneizar.



5. O volume da suspensão deve ser medido com a seringa. Ajuste a seringa no orifício da tampa interna do frasco, vire-o de cabeça para baixo e puxe o êmbolo até o volume prescrito pelo médico.



6. A suspensão pode ser administrada diretamente da seringa à boca ou, se desejado, pode ser transferida para a colher antes da administração.

Qualquer quantidade não utilizada da suspensão oral, após o período máximo de armazenamento de sete dias, deve ser descartada.
Atenção: Seringa dosadora para uso exclusivo de nitazoxanida suspensão. Após o uso, lave-a em água corrente e guarde-a para a próxima dosagem.

Antes de cada administração, a suspensão deve ser bem agitada.

Posologia

Indicação	Dosagem	Duração
Gastroenterites virais causadas por rotavírus e norovírus	0,375 mL (7,5 mg) por kg, duas vezes por dia (a cada 12 horas)	3 dias consecutivos
Helmintíases, amebíase, giardíase, isosporíase, balantidíase, blastocistose	0,375 mL (7,5 mg) por kg, duas vezes por dia (a cada 12 horas)	3 dias consecutivos
Criptosporidíase em pacientes sem imunodepressão	0,375 mL (7,5 mg) por kg, duas vezes por dia (a cada 12 horas)	3 dias consecutivos
Criptosporidíase em pacientes imunodeprimidos, se a contagem de CD4 for superior a 50 células/mm^3	0,375 mL (7,5 mg) por kg, duas vezes por dia (a cada 12 horas)	14 dias consecutivos
Criptosporidíase em pacientes imunodeprimidos, se a contagem de CD4 for inferior a 50 células/mm^3	0,375 mL (7,5 mg) por kg, duas vezes por dia (a cada 12 horas)	Deve-se manter a medicação por, no mínimo, oito semanas ou até a resolução dos sintomas e negativação dos oocistos

9- REAÇÕES ADVERSAS

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): dor abdominal do tipo cólica, diarreia, náusea, vômito e dor de cabeça.
Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): reação alérgica, aumento dos níveis sanguíneos de transaminase glutâmica pirúvica, anemia, aumento do apetite, aumento da creatinina no sangue, hiperidrose, tontura, coloração amarelo claro no olho, febre, flatulência, hipertensão, prurido, rinite, aumento das glândulas salivares, taquicardia, coloração amarelada ou amarelo-esverdeada da urina ou esperma.

Irosê pode produzir alteração da cor dos fluidos fisiológicos (por ex., urina e esperma) para amarelo esverdeado, sem qualquer significado clínico. Isto se deve à coloração de alguns dos componentes da fórmula.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VIGIMED, disponível no Portal da Anvisa.

10- SUPERDOSE

No caso de uso de uma grande dose, os sintomas e sinais podem se limitar a dores abdominais, náusea, vômito e diarreia. Lavagem gástrica pode ser eficaz, se realizada logo após a ingestão de Irosê.
Os pacientes devem ser cuidadosamente observados e receber suporte sintomático.

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

III - DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Farmacêutica Responsável: Dra. Carolina Sommer Mazon
CRF-SP nº 30.246
MS 1.3517.0073

Althaia S.A Indústria Farmacêutica
Av. Tégula, 888, Módulo 15
Ponte Alta, Atibaia-SP
CEP 12952-820
CNPJ 48.344.725/0007-19
Indústria Brasileira





Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 09/11/2021.

Bula Profissional de Saúde

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
20/09/2023	Gerado no momento do protocolo	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	09/11/2021 (Annita)	4429483213 (Annita)	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/11/2021 (Annita)	Dados iniciais	VP/VPS	Descritas acima