

## MODELO DE BULA

### I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

#### NOME DO PRODUTO

**DIGEPLUS (cloridrato de metoclopramida + dimeticona + pepsina)**

#### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES:

Cápsulas gelatinosas duras com microgrânulos para uso oral em embalagem com 30.

#### USO ADULTO

#### USO ORAL

#### COMPOSIÇÃO:

Cada cápsula gelatinosa dura com microgrânulos contém:

cloridrato de metoclopramida (equivalente a 5,9 mg de metoclopramida base)...	7 mg
dimeticona .....	40 mg
pepsina 1:10.000 .....	50 mg

*Excipientes:* amido, talco, povidona, dióxido de silício, dióxido de titânio, metabissulfito de sódio, goma laca, cloreto de sódio, corante indigotina laca de alumínio, microgrânulo neutro de amido e sacarose .

#### QUANTIDADE DE UNIDADES:

Contém: 30 cápsulas.

### II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

#### - Como este medicamento funciona?

**DIGEPLUS** tem como substâncias ativas a metoclopramida, a dimeticona e a pepsina. Elas agem em colaboração entre si de modo a melhorar algumas etapas importantes do processo digestivo. A ação do produto se inicia cerca de meia hora após sua tomada, durando por 4 a 6 horas.

A metoclopramida é uma substância útil no tratamento e prevenção de náuseas (enjôos) e vômitos. Ela melhora a força com que o estômago se contrai durante a digestão, acelera o seu tempo de esvaziamento (reduzindo a sensação de peso no estômago após as refeições) e impede que o alimento volte pelo esôfago, o que, em geral, causa a sensação de refluxo (azia, regurgitação). Ela age muito pouco nos intestinos, não sendo causadora de diarreias.

A dimeticona tem como principal ação a destruição de bolhas de gás que se formam dentro do estômago e dos intestinos, reduzindo a sensação de estufamento e peso e os ruídos percebidos após refeições.

A pepsina é uma substância capaz de quebrar as proteínas da dieta (geralmente vindas de produtos de origem animal e de grãos como soja e feijão), ajudando a acelerar o

processo de digestão, reduzindo a sensação de desconforto que pode durar várias horas após uma refeição rica em proteínas.

**- Por que este medicamento foi indicado?**

**DIGEPLUS** é indicado para problemas digestivos funcionais, tais como: dificuldades de digestão, sensação de peso no estômago, formação excessiva de gases e arrotos.

**- Quando não devo usar este medicamento?**

**DIGEPLUS** é contra-indicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula e nos casos de hemorragia e obstrução ou perfuração gastrointestinal. **DIGEPLUS** também é contra-indicado em pacientes com doença de Parkinson e com história de epilepsia.

**DIGEPLUS** (particularmente a metoclopramida, por ter ação no sistema nervoso central) pode comprometer as habilidades mentais e/ou físicas nos pacientes com história de depressão, devendo ser utilizado com cautela neste caso.

**DIGEPLUS** em doses terapêuticas não afeta a capacidade de dirigir veículo automotor ou manipular máquinas.

Evitar o uso de **DIGEPLUS** no primeiro trimestre da gestação.

A classificação da metoclopramida pelo FDA americano em 2002 para risco na gravidez foi de categoria B (estudos em animais não indicaram riscos para o feto) com riscos remotos em humanos.

A dimeticona também foi classificada como categoria B. A Pepsina não apresenta tais riscos estudados.

**ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.**

**ESTE MEDICAMENTO É CONTRA-INDICADO PARA CRIANÇAS.**

**INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.**

**INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.**

**NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.**

**- Quando a administração de DIGEPLUS requer cuidados especiais?**

Como um dos principais efeitos colaterais da metoclopramida é a sonolência, pacientes que possuam algum tipo de risco para tal sintoma devem ter cuidados na utilização da mesma. Pacientes portadores de insuficiência renal devem ter suas doses corrigidas, o que não é necessário para pacientes em tratamento dialítico. Não há necessidade de correções de doses para portadores de insuficiência hepática.

**- Pacientes diabéticos podem fazer uso de DIGEPLUS?**

Sim, desde que devidamente compensados e a critério médico.

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

**- DIGEPLUS pode ser utilizado por períodos prolongados?**

O emprego da metoclopramida por períodos prolongados aumenta o risco de efeitos

colaterais, principalmente em pacientes idosos.

**- O que pode ocorrer se utilizar o medicamento por uma via de administração não-recomendada?**

O emprego por via não-recomendada comprometerá a segurança do paciente e a eficácia do produto.

**- DIGEPLUS pode ser utilizado com outros medicamentos?**

Deve ser evitada a ingestão concomitante de medicamentos antidepressivos durante o tratamento. **DIGEPLUS** também não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo cabergolina, cimetidina, ciclosporina, digoxina, kava-kava, levodopa, morfina, tacrolimus, sertralina, acarbose e miglitol.

**- Durante o tratamento com DIGEPLUS pode-se tomar bebida alcoólica?**

Deve ser evitada a ingestão concomitante com bebidas alcoólicas.

**- Como devo usar este medicamento?**

A dose recomendada é em média de 1 a 2 cápsulas após as principais refeições.

As cápsulas devem ser ingeridas, sem mastigar.

Duração do tratamento: A dose deverá ser individualizada e ajustada de acordo com a severidade da insuficiência enzimática ou gravidade da doença.

Não há limite intrínseco na duração do tratamento.

Cada cápsula gelatinosa dura com microgrânulos contém 7 mg de cloridrato de metoclopramida (equivalente a 5,9 mg de metoclopramida base); 40 mg de dimeticona e 50 mg de pepsina.

**SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.**

**NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.**

Somente ele poderá avaliar a evolução do tratamento e decidir quando e como este poderá ser interrompido.

**NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR, OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.**

**ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO OU MASTIGADO.**

**- Qual é o aspecto deste medicamento?**

As cápsulas gelatinosas de **DIGEPLUS** apresentam corpo e tampa amarela transparente contendo microgrânulos brancos e azuis claros.

**- Quais os males que este medicamento pode causar?**

As reações adversas que podem ser atribuídas ao uso do medicamento, são: tremores, dificuldade na realização de movimentos, tontura, depressão e/ou prisão de ventre. Ocasionalmente pode ocorrer leve efeito laxativo.

**ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO-CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.**

**- O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?**

Os sintomas de superdose ocorrem em decorrência do cloridrato de metoclopramida e incluem: hipertonia, agitação, confusão mental, irritabilidade e sintomas extrapiramidais. Pode ser administrado carvão ativado na tentativa de diminuir a absorção e 1 a 2 mg de benzotropina, via endovenosa, para o tratamento dos sintomas extrapiramidais, em ambiente hospitalar.

**- Onde e como devo guardar este medicamento?**

Mantenha **DIGEPLUS** à temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade, na sua embalagem original.

**- Qual o prazo de validade de DIGEPLUS?**

O medicamento se mantém estável, quando conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C), ao abrigo da luz e umidade, apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

### **III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**

**DIGEPLUS** tem como princípios ativos o cloridrato de metoclopramida, a dimeticona e a pepsina, os quais atuam sinergicamente de modo sequencial em todos os níveis do processo de digestão. O cloridrato de metoclopramida é um princípio ativo com ação no sistema nervoso central e no tubo gastrointestinal. No sistema nervoso central age como antagonista dopaminérgico, o que explica sua ação antiemética central e, em parte, suas reações adversas centrais. No tubo gastrointestinal, age liberando acetilcolina dos plexos mioentéricos, o que resulta em contração da musculatura lisa e nas seguintes ações: aumento do tônus de relaxamento do esfíncter esofageano; aumento do tônus e da peristalse gástrica e duodenal e relaxamento do esfíncter pilórico. Essas ações diminuirão o tempo de esvaziamento gástrico e o tempo de trânsito alimentar através do duodeno, jejuno e íleo. O cloridrato de metoclopramida é absorvido pelo trato gastrointestinal. A metoclopramida é rapidamente absorvida após ingestão oral, com muitos pacientes apresentando concentrações plasmáticas terapêuticas após a ingestão de uma única dose. O pico de concentração plasmática oral é de 40 a 120 minutos e a biodisponibilidade apresenta variações individuais que vão de 32 a 97%. O volume de distribuição é de 2 a 4 l/kg. Sua metabolização é hepática e todos os metabólitos são inativos. A excreção é urinária em 80% em 24 horas, como droga inalterada em 20% ou como conjugados sulfato ou glucoronida. Sua meia-vida de eliminação é de 2,5 a 5 horas.<sup>5,6</sup>

A dimeticona é um dióxido de silicone capaz de alterar a tensão superficial dos gases e das bolhas mucosas, favorecendo sua coalescência e dispersão. Desta maneira, é empregada para distúrbios gastrointestinais ligados à flatulência, como dispepsia funcional. Em muitas situações costuma ser empregada em associações com outros ativos. A dimeticona não é absorvida, sendo eliminada nas fezes.<sup>3,4</sup>

A pepsina é uma enzima proteolítica do estômago, sendo efetiva na lise e digestão de diferentes compostos protéicos. Sua suplementação foi eficaz em diversos sintomas de dispepsias, particularmente nos ligados a empachamento pós-prandial e sensação de má digestão.<sup>7</sup>

### **RESULTADOS DE EFICÁCIA:**

Por apresentar um mecanismo de ação central e gastrocinético, os resultados de eficácia nos estudos realizados com a metoclopramida foram relacionados quanto à eficiência do esvaziamento gástrico para situações que determinavam sintomas dispépticos. Em estudos comparativos com outros procinéticos, demonstraram que a eficácia da metoclopramida nos sintomas dispépticos decorrentes de situações clínicas variadas foi de 59% a 65%.<sup>1,2</sup>

A dimeticona se mostrou eficaz em diferentes estudos de dispepsia funcional, principalmente no alívio da flatulência.<sup>3,8</sup>

A suplementação de pepsina mostrou-se, em diferentes estudos, favorável na redução de sintomas dispépticos funcionais.<sup>7,9,10</sup>

Recente estudo multicêntrico brasileiro evidenciou, em portadores de dispepsia funcional, segundo os critérios de Roma – III, melhora clínica e estatisticamente significativa em relação à satisfação geral com o tratamento ao longo do acompanhamento dos pacientes, atingindo as maiores diferenças ao final do acompanhamento (90.1% contra 84.7%;  $p=0.033$ ).

Diferentes aspectos avaliados no mesmo protocolo demonstraram, segundo os autores, clara superioridade clínica em favor de **DIGEPLUS**, embora em muitas das situações a significância estatística não tenha sido claramente atingida. Pela clareza de tais tendências, estudos com populações mais numerosas poderão elucidar também de forma estatística as diferenças clinicamente relevantes encontradas, como superioridade geral de resposta de 73.2% contra 65.2%; e melhora da dor abdominal de 63.7% contra 55.0%, ambos em relação à Metoclopramida isolada.

Quando avaliada a qualidade de vida, o **DIGEPLUS** também mostrou-se clinicamente superior à Metoclopramida isolada no quesito domínio mental, com indicativos de atingimento de diferenças estatisticamente significativas em estudos de maiores populações ( $p=0.051$ ).<sup>11</sup>

### **INDICAÇÕES:**

**DIGEPLUS** é indicado em patologias dispépticas funcionais, manifestadas como: eructações, flatulência, empachamento pós-prandial, distensão abdominal epigástrica e dor abdominal. Indicado na melhoria de qualidade de vida em pacientes dispépticos funcionais.

### **CONTRA-INDICAÇÕES:**

**DIGEPLUS** é contra-indicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula e nos casos de hemorragia e obstrução ou perfuração gastrintestinal.

**DIGEPLUS** também é contra-indicado em pacientes com doença de Parkinson e com história de epilepsia.

### **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO:**

A via de administração é oral.

O medicamento se mantém estável, quando conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C), ao abrigo da luz e umidade, apresenta validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto.

**POSOLOGIA:**

Em média 1 a 2 cápsulas após as principais refeições.

As cápsulas devem ser ingeridas sem mastigar.

Não há limite intrínseco na duração do tratamento. A dose deverá ser individualizada e ajustada de acordo com a severidade da insuficiência enzimática ou gravidade da doença. Cada cápsula gelatinosa dura com microgrânulos contém 7 mg de cloridrato de metoclopramida (equivalente a 5,9 mg de metoclopramida base); 40 mg de dimeticona e 50 mg de pepsina.

**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:**

A pré-medicação com metoclopramida antes da anestesia local ou regional deve ser evitada em crianças, jovens e pacientes idosos, pois o medicamento pode causar depressão do sistema nervoso central e provocar reações extrapiramidais.

Nas doses preconizadas não são referidos fenômenos de intolerância ou efeitos adversos.

Evitar o uso no primeiro trimestre da gestação.

A classificação da metoclopramida pelo FDA americano em 2002 para risco na gravidez foi de categoria B (estudos em animais não indicaram riscos para o feto, não havendo, entretanto, estudos bem controlados em mulheres grávidas ou estudos animais mostraram efeitos adversos ao feto, mas estudos bem controlados em humanos não obtiveram os mesmos resultados. Apesar de achados em animais, os riscos em humanos parecem remotos na gestação).

A dimeticona também foi classificada como categoria B. A pepsina não apresenta tais riscos estudados.

**ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.**

**DIGEPLUS** pode comprometer as habilidades mentais e/ou físicas nos pacientes com história de depressão, devendo ser utilizado com cautela neste caso.

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

Os ajustes de doses de metoclopramida para pacientes renais crônicos obedecem os seguintes números: Taxa de Filtração Glomerular (TFG) ml/min abaixo de 10, redução de 50% da dose; entre 10 e 50, emprego de 75% da dose usual; acima de 50, empregar dose usual.

Não há necessidade de correção de doses para pacientes em diálise, assim como para hepatopatas.

**USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO:**

As mesmas orientações dadas aos adultos devem ser seguidas para os pacientes idosos e outros grupos de risco, observando-se as recomendações específicas para grupos de pacientes descritos nos itens "Contra-indicações" e "Advertências".

**DIGEPLUS** é contra-indicado para o tratamento pediátrico.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:**

As interações medicamentosas que ocorrem devido ao componente cloridrato de metoclopramida:

**Cabergolina:** diminuição do efeito terapêutico de ambas as drogas.

**Cimetidina:** redução da biodisponibilidade da cimetidina.

**Ciclosporina:** aumento do risco da toxicidade por ciclosporina.

**Digoxina:** diminuição do efeito terapêutico da digoxina.

**Kava-kava:** aumento dos efeitos antagonistas dopaminérgicos da kava-kava.

**Levodopa:** elevação da biodisponibilidade da levodopa.

**Morfina:** aumento da ação sedativa da morfina.

**Tacrolimus:** elevação da toxicidade pelo tacrolimus.

**Sertralina:** aumento do risco do desenvolvimento de sintomas extrapiramidais.

Deve ser evitada a terapia concomitante do **DIGEPLUS** com antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e tricíclicos e com aminas simpaticomiméticas.

#### **REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS:**

**Sistema nervoso central:** sintomas parkinsonianos como discinesias, tremores, coréia e bradicinesia podem ocorrer com o uso prolongado de **DIGEPLUS** e o desaparecimento dos sintomas pode levar meses após a interrupção do tratamento. Outros sintomas incluem tontura, depressão e ataxia.

**Endócrino-metabólicas:** retenção hídrica, galactorrêia, porfiria, hiperprolactinemia podem ocorrer e desaparecem com a interrupção do tratamento.

**Gastrintestinais:** constipação intestinal e diarreia.

**Dermatológicas:** urticária.

**ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO-CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.**

#### **SUPERDOSE:**

**Sintomas:** os sintomas de superdose ocorrem em decorrência do cloridrato de metoclopramida e incluem hipertonia, agitação, confusão mental, irritabilidade e sintomas extrapiramidais.

**Tratamento:** pode ser administrado carvão ativado na tentativa de diminuir a absorção e 1 a 2 mg de benzotropina, via endovenosa, para o tratamento dos sintomas extrapiramidais, em ambiente hospitalar.

#### **ARMAZENAGEM:**

**DIGEPLUS** deve ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C), ao abrigo da luz e umidade.

#### **IV) DIZERES LEGAIS**

MS – 1.0573.0365

Farmacêutico Responsável: Dr. Wilson R. Farias CRF-SP n°. 9555

Produzido por Valpharma S.A. – Serravalle – República de San Marino

Importado e embalado por **Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Via Dutra, km 222,2 - Guarulhos - SP

CNPJ 60.659.463/0001-91 - Indústria Brasileira

Número de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem externa

## **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

### **Logo CAC**

---

#### **Referências Bibliográficas:**

1. Blasi, A. Studio multicentrico dell'efficacia di bromopride nel trattamento dell'ulcera duodenale: confronto con metoclopramide e placebo. Clin Ter; 101:167-177, 1982
2. Karp, J.M., Perkel, M.S., Hersh, T. et al. Metoclopramide treatment of tardive dyskinesia. JAMA; 246:1934-1935, 1981
3. Arienti, V. et al. Valutazione del dimeticone sul sintomo (meteorismo): La Clinica Terapeutica: 108: 291-296, 1984
4. Brewer, R.A. A Study of gastrointestinal gas in the aged. Clin Med; 80:18, 1973
5. Schulze-Delrieu, K. Metoclopramide. N.Engl. J. Med.; 305(1): 28-33, 1981
6. Lauristen, K., Laursen, L., Rask-Madsen, J. Clinical pharmacokinetics of drugs used in the treatment of gastrointestinal diseases -1. Clin. Pharmacokinet.; 19(1): 11-31, 1990
7. Chevrel, B. Interêt du spasmenzyme en gastroenterology. MCD; 5(1): 63-66, 1976
8. Asante, A. Optimal management of patients with non-ulcer dyspepsia. Drugs Aging; 18(11): 819-26, 2001
9. Nizzo, M.C., Mavillo, R., Lepore, R. Sperimentazione clinica sull'impiego in gastroenterologia di un preparato di associazione. Cl. Terap.; 84: 491-500, 1978
10. Perez, M.G. Tratamiento de los syndromes dispépticos con Diskilene. Rev. Esp. Ap. Digest., 44: 187-192, 1974
11. Quilici, F.A., Cordeiro, F., Francisconi, C.F.M., Mazzoleni, L.F., Eisig, J.N., Moraes, J.P.F., Meneguelli, U., Aprille, L.O.R. Dispepsia Funcional: Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, comparativo entre metoclopramida + dimeticona + pepsina e a metoclopramida isolada. Arquivos Aché Laboratórios Farmacêuticos, 2006