

# METADOXIL<sup>®</sup>

## pidolato de piridoxina

### FORMAS FARMACÊUTICAS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES COMERCIALIZADAS

Comprimidos revestidos de 500 mg para uso oral - cartucho com 30 comprimidos revestidos.

#### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de METADOXIL contém:

Pidolato de piridoxina..... 500,00 mg  
Excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido  
Excipientes: celulose microcristalina, talco, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, polietilenoglicol, dióxido de titânio, hipromelose e corante azul brilhante laca.

#### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

##### Ação do medicamento

O pidolato de piridoxina acelera a remoção do álcool nos tecidos e no sangue, para facilitar a eliminação do acetaldeído residual, ajudando a restabelecer a função hepática normal.

##### Indicações

O pidolato de piridoxina está indicado para o tratamento de alterações hepáticas, decorrentes da intoxicação alcoólica aguda e crônica, em particular fígado gorduroso e hepatite alcoólica. Também é apropriada para completar protocolos terapêuticos referentes ao "desmame" inicial e manutenção na abstinência de indivíduos alcoólicos.

##### Contra-indicações

**Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula. Não deve ser usado durante a gravidez e lactação.**

##### Precauções

**Administrar com cautela em pacientes com doença de Parkinson em tratamento com L-Dopa, pois o pidolato de piridoxina pode antagonizar o efeito do fármaco.**

##### Interações medicamentosas

**O pidolato de piridoxina pode aumentar a descarboxilação periférica da L-Dopa, reduzindo a sua eficácia.**



**Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao seu médico 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.**

#### Modo de uso

Etilismo agudo: 1 a 4 comprimidos ao dia a critério do médico.

Etilismo crônico: 2 a 3 comprimidos ao dia por via oral com duração mínima de 30 a 90 dias ou enquanto permanecer a ingestão excessiva de álcool ou à critério médico.

**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.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

#### Reações adversas

**Não foram relatadas reações adversas específicas com o pidolato de piridoxina. Porém, eventos adversos específicos podem ocorrer ocasionalmente, como com qualquer outro medicamento. Os mais comuns são: transtornos gástrico e erupção cutânea.**

**"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".**

#### Superdosagem

Não ocorreram casos de superdosagem com este medicamento. Caso ocorra ingestão acidental, recomenda-se o uso de lavagem gástrica e controle das enzimas hepáticas.

#### Cuidados de conservação

Conservar na sua embalagem original, em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

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





## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### Características

O pidolato de piridoxina é o resultado da reação das moléculas de piridoxina e ácido carboxílico pirrolidona. A piridoxina também é conhecida como Vitamina B6 e o carboxilato pirrolidona (também conhecido como piroglutamato) é um derivado cíclico do ácido glutâmico. Ambas as substâncias ocorrem na natureza. São componentes da dieta humana, sendo encontrados nos tecidos humanos. Portanto, não deve ser esperada nenhuma toxicidade imprópria. Os sais do ácido piroglutâmico ou carboxilatos pirrolidona são facilmente hidrolisados no organismo, tornando disponível o ácido cíclico para os processos metabólicos. Esta combinação está fisiologicamente presente em vários tecidos corpóreos, inclusive no tecido nervoso, sendo obtido da dieta ou da ciclicação fisiológica do ácido glutâmico.

O piroglutamato é rapidamente metabolizado para glutamato pela enzima oxoprolinase. Além de ser um precursor do glutamato, o piroglutamato exerce alguns efeitos diretos, principalmente sobre o sistema nervoso central, onde entra com maior facilidade devido a que, representando uma variância em relação ao glutamato, atravessa a barreira hematoencefálica. As ações sobre as funções cognitivas e memória mediada pela ativação do sistema colinérgico são definitivamente importantes e clinicamente relevantes para facilitar a recuperação das funções superiores normais prejudicadas pela intoxicação, principalmente pela intoxicação alcoólica.

Nas condições de hiperamoniemia com os conseqüentes sintomas neurológicos - a assim denominada encefalopatia hepática característica da cirrose alcoólica terminal - o suporte às funções do sistema nervoso central podem ser úteis. Porém, o principal papel do piroglutamato está nas ações metabólicas que o mesmo pode exercer, principalmente sobre a função hepática.

Em primeiro lugar, o piroglutamato é um intermediário no ciclo  $\gamma$ -glutamil, um sistema de transporte de aminoácidos dentro da célula, através da membrana celular. O glutamato formado pelo metabolismo do piroglutamato exerce outras funções metabólicas importantes.

O derivado N-acetilglutamato, obtido de forma

similar pela metabolização, desempenha um papel essencial na manutenção do equilíbrio de nitrogênio, devido à ativação da enzima carbamoil sintetase I, uma das enzimas chaves no ciclo da uréia. Adicionalmente, pela reação com o oxaloacetato - um intermediário do ciclo de Krebs - participa da biosíntese do aspartato, um elemento essencial do ciclo da uréia.

O glutamato também pode reagir com a amônia para formar glutamina, contribuindo desta forma para a desintoxicação e para a fixação do nitrogênio pelo organismo. Esta via é importante em muitos tecidos e, particularmente, no sistema nervoso central. É um dos principais mecanismos de transporte de amônia para o fígado. Realmente, no fígado, a enzima glutaminase libera amônia que entra no ciclo da uréia, e glutamato.

Portanto, torna-se evidente que, em condições de hiperazotemia, como aquelas verificadas na intoxicação aguda e, em maior extensão, na intoxicação crônica, torna-se necessária a presença adequada de glutamato, o que justifica a presença de sua forma cíclica - mais adequada para ambos, o fígado e as atividades do SNC do que a forma aberta - no preparado previsto para o tratamento da doença hepática alcoólica e de suas conseqüências psicopatológicas.

O contra-íon no par de íons do pidolato de piridoxina é a piridoxina, também conhecida como Vitamina B6. Na forma de fosfato piridoxal, a piridoxina age como uma co-enzima em muitas reações relevantes do metabolismo dos aminoácidos, carboidratos, esfingolípídeos, heme; na formação dos sais do ácido biliar, resultando na eliminação de sua característica tóxica, e em muitas outras reações metabólicas diversas.

No caso de uma intoxicação, as concentrações hepáticas de fosfato piridoxal são diminuídas, provavelmente por causa do catabolismo aumentado da vitamina. Realmente, no paciente cirrótico, a taxa da síntese de fosfato piridoxal a partir da piridoxina exógena aparenta permanecer normal.

O significado clínico exato de tal diminuição ainda não está completamente esclarecido. Porém, é conhecido que a disponibilidade reduzida de piridoxina prejudica os mecanismos de deaminação e decarboxilação do fígado, as principais reações metabólicas que controlam a biosíntese dos aminoácidos, biotransformação e catabolismo pelo ciclo da uréia, além de prejudicar vários passos do ciclo de Krebs.





Adicionalmente, a disponibilidade insuficiente de piridoxina reduz a síntese de taurino, necessário para conjugar e eliminar a característica tóxica dos ácidos biliares.

Portanto, a disponibilidade insuficiente da piridoxina pode prejudicar facilmente as funções hepáticas, ao contrário, o fornecimento exógeno de piridoxina biologicamente disponível é útil em todos aqueles casos de metabolismo hepático prejudicado e hiperamoniemia, como as intoxicações agudas e crônicas.

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

##### **Farmacologia Experimental:**

O pidolato de piridoxina reduz a alcoolemia e o tempo de exposição do tecido à ação lesiva do álcool, facilitando o metabolismo e aumentando a eliminação do álcool e do seu metabólito tóxico na urina, o acetaldeído. Ele promove uma ação de proteção nas células, prevenindo alterações devido ao desequilíbrio redox, facilita a oxidação do excesso NADH e mantém níveis altos de glutathione, assim contribuindo com a proteção das membranas dos danos lipoperoxidativos. O pidolato de piridoxina também antagoniza a redução dos níveis hepáticos e cerebrais de ATP, estimulando a síntese "de novo". Além disso, atua nos neurotransmissores, aumentando a liberação de GABA e acetilcolina.

##### **Farmacologia clínica:**

O tratamento com pidolato de piridoxina no alcoolismo agudo revelou a eficácia e a ação rápida nos componentes excitomotores da intoxicação alcoólica aguda. Nos casos de alcoolismo crônico, sem a síndrome de abstinência durante o tratamento, há uma tendência estatisticamente significativa em direção a normalização dos parâmetros bioquímicos séricos, como a  $\gamma$ GT (o principal marcador que é alterado no alcoolismo crônico), bilirrubina e GOT. Finalmente, uma cinética de eliminação do álcool no sangue mais rápida foi encontrada nas curvas de cargas alcoolêmicas em pacientes saudáveis, junto com a prevenção do aumento dos níveis de ornitil-carbamil-transferase (OCT), a enzima a qual revela, sobre todas as demais dos níveis hepáticos, danos nos aparatos mitocondriais que são o gerador de energia química.

#### **Propriedades farmacocinéticas**

O perfil farmacocinético em humanos encontra-se bem de acordo com aquele previsto em animais experimentais. A absorção após a administração oral é rápida e com alta biodisponibilidade absoluta

e reprodutiva (60%-80%). A farmacocinética e, conseqüentemente, o perfil de distribuição é peculiar para o pidolato de piridoxina, e não pode ser imitado pela administração de piridoxina somente. Apesar de não ter sido realizado o mesmo estudo com carboxilato de pirrolidona, este achado isoladamente é suficiente para excluir que a administração extemporânea das duas moléculas pode resultar na mesma farmacocinética, e portanto no mesmo efeito farmacodinâmico, como o pidolato de piridoxina. O pico de concentração, a meia-vida plasmática e área sob a curva (biodisponibilidade relativa) do pidolato de piridoxina administrado como comprimido ou solução são as mesmas. Porém, a solução proporciona absorção mais rápida. A administração intravenosa fornece uma quantidade maior da substância disponível. A ligação do pidolato de piridoxina às proteínas é relativamente baixa, aproximadamente 50%. A distribuição das moléculas de piridoxina e de carboxilato de pirrolidona ocorre em quase todos os tecidos, em proporções geralmente próximas daquelas do pidolato de piridoxina. Quantidades bastante maiores são absorvidas pelo fígado, rins e cérebro. O metabolismo é consistente com a informação bioquímica conhecida sobre o metabolismo da piridoxina e do piroglutamato. A excreção é distribuída de forma quase igual entre a urina (40% e 50% em 24 horas) e fezes (35% e 50% em 96 horas), sendo mais rápida aquela da urina. A informação combinada do perfil da concentração plasmática sanguínea, distribuição e excreção, recomendam não exceder a programação de dosagem de duas a três vezes ao dia para administração de dose repetida em humanos, com finalidades terapêuticas.

#### **Dados de segurança pré-clínica**

Foi descoberta que a toxicidade do produto é bastante baixa. A DL50 pela via intravenosa é 3480 mg/kg (ratos), enquanto pela via i.p. a DL 50 é mais alta do que 6 g/kg. A toxicidade sub-aguda foi avaliada em 3 espécies animais por 40 dias em 2 níveis de dosagem, sendo que a mais alta das duas foi 1,5 mg/kg por via oral. Os achados no nível humoral e uma análise de autópsia não revelaram alterações. A toxicidade crônica foi avaliada em cães e ratos por 26 semanas. Foram observados efeitos na motilidade de cães em doses correspondentes a 0,5 g/kg do peso corpóreo.





#### **Mutagenicidade:**

O pídolato de piridoxina não demonstrou nenhuma atividade mutagênica com o teste de AMES ou nas culturas de células mamárias.

#### **Teratogenicidade:**

Não foram observados efeitos nocivos em ratas e coelhas grávidas e também não foi encontrada nenhuma atividade teratogênica em fetos e animais recém-nascidos.

#### **Indicações**

O pídolato de piridoxina está indicado para o tratamento de alterações hepáticas, decorrentes da intoxicação alcoólica aguda e crônica, em particular fígado gorduroso e hepatite alcoólica. Também é apropriada para completar protocolos terapêuticos referentes ao "desmame" inicial e manutenção na abstinência de indivíduos alcoólicos.

#### **Contra indicações**

Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula. Não deve ser usado durante a gravidez e lactação.

#### **Modo de usar**

O medicamento Metadoxil deve ser usado por via oral.

#### **Posologia**

Etilismo agudo: 1 a 4 comprimidos ao dia a critério do médico.

Etilismo crônico: 2 a 3 comprimidos ao dia por via oral com duração mínima de 30 a 90 dias ou enquanto permanecer a ingestão excessiva de álcool ou à critério médico.

#### **Advertências**

Administrar com cautela para pacientes com doença de Parkinson em tratamento com L-Dopa, pois o pídolato de piridoxina pode antagonizar o efeito do fármaco.

#### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

Não existem restrições para pacientes idosos. Mantenha o medicamento longe do alcance das crianças.

#### **Interações medicamentosas**

O pídolato de piridoxina pode aumentar a descarboxilação periférica da L-Dopa, reduzindo a sua eficácia.

#### **Reações adversas a medicamentos**

**Não foram relatadas reações adversas específicas com o pídolato de piridoxina. Porém, eventos adversos específicos podem ocorrer ocasionalmente, como com qualquer outro medicamento. Os mais comuns são: transtorno gástrico e erupção cutânea.**

**"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**

Não ocorreram casos de superdosagem com este medicamento. Devido a baixa toxicidade deste produto, é improvável que ocorra uma superdosagem acidental. Estudos em animais, doses de 60 a 120 vezes acima da dose terapêutica oral diária causa o aparecimento de sintomas tóxicos (taquipnéia e convulsão). Porém, caso ocorra ingestão acidental, recomenda-se o uso de lavagem gástrica e controle das enzimas hepáticas.

#### **Armazenagem**

Conservar na sua embalagem original, em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

Nº DO LOTE, DATA DE FABRICAÇÃO E PRAZO DE VALIDADE: Vide cartucho.

Reg. M.S. Nº 1.0146.0087

Farm. Resp.:

Maria Isilda Neves Torres - CRF-SP 14.820



**LABORATÓRIOS BALDACCIS.A.**

Rua Pedro de Toledo, 520 - São Paulo - SP

CNPJ 61.150.447/0001-31

Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

lbaldacci@lbaldacci.com.br

☎ 0800-133 222

3104

