

**ZILARICINA<sup>®</sup>**

Brasterapica Pharmaceutica Ltda.

COMPRIMIDO

100 mg

## Zilaricina®

benzbromarona

### APRESENTAÇÃO

Comprimidos - 100 mg - Embalagem contendo 30 comprimidos.

### USO ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Zilaricina® contém 100 mg de benzbromarona.

Excipientes: celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal e amidoglicolato de sódio.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

#### 1. INDICAÇÕES

Hiperuricemia primária, secundária e gota de todas as etiologias.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Na tabela 1, consta uma compilação de estudos de média e longa duração com benzbromarona 100 mg comprimidos (Drugs 14:1977)<sup>1</sup>.

**Tabela 1** - Ensaios terapêuticos de média e longa duração de benzbromarona em pacientes com gota ou hiperuricemia e função renal normal.

| Autor                           | Número de pacientes | Dose diária                       | Período do ensaio (meses) | Média de ácido úrico sérico (mg/100mL) |         |                  | Efeitos Colaterais   |
|---------------------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------------|--|---------|------------------|--|
|                                 |                     |                                   |                           | Inicial                                | Final   | Diminuição (%)   |  |
| Bresnik e Muller (1974)         | 20                  | 600mg por 2 semanas, depois 100mg | 6                         | 8,8                                    | 4,9     | 44%              | Gastrintestinais (10%)   |
| Broll <i>et al.</i> (1975)      | 34                  | 100 a 200mg                       | 6                         | 7,1                                    | 4,2     | 41%              | Diarreia (9%)  |
| Famaey e Vandenabeele (1970)    | 40                  | 100 a 300mg                       | 2                         | 8,6                                    | 3,8     | 56%              | Gastrintestinais (7,5%)  |
| Hartung (1972)                  | 53                  | 100mg                             | 6-9                       | 7-14                                   | <6      | 50% <sup>1</sup> |  |
| Masbernard e Francoz (1969)     | 25                  | 50 a 200mg                        | 3,6                       | 8,2                                    | 3,4     | 58%              | Diarreia (3%)  |
| Masbernard e Giudiceli (1976)   | 143                 | 50 a 200mg                        | 30-48 <sup>2</sup>        | 8,4                                    | 3,7-4,0 | 52-56%           | Dores nas articulações (12%) <sup>3</sup><br>Diarreia (3,9%)                             |
| Masbernard <i>et al.</i> (1971) | 15 <sup>5</sup>     | 150 a 200mg                       | 12-36                     | 8,0                                    | 3,4-3,8 | 53-58%           | Dores nas articulações (23%) <sup>3</sup><br>Urina com areia (5%)<br>Cólicas renais (5%) |
| Stemon <i>et al.</i> (1967)     | 24                  | 50 a 300mg                        | 0,1-5                     | 8,4                                    | 3,8     | 55%              | Gastrintestinais   |
| Van Bogaert (1969)              | 23                  | 100 a 300mg                       | 6-7 <sup>4</sup>          | 7,2                                    | 3,3     | 54%              |  |

|                                 |    |               |    |   |   |   |  |
|---------------------------------|----|---------------|----|---|---|---|--|
| Zollner <i>et al.</i><br>(1971) | 85 | 50 a<br>150mg | 6+ | - | - | - | Gastrintestinais<br>(11%)<br>Cólicas renais<br>(5%)<br>Impotência<br>temporária (5%) |
|---------------------------------|----|---------------|----|---|---|---|--|

1. Redução percentual relatada para somente 5 pacientes.
2. Períodos médios de tratamento para pacientes hiperuricêmicos e gotosos, respectivamente.
3. Principalmente em pacientes que não receberam o tratamento inicial com colchicina.
4. Resultados apresentados após 4 meses de tratamento.
5. Esses pacientes também foram incluídos em Masbernard e Giudicelli (1976).

De forma semelhante, em outro estudo com indivíduos normais (30) usando benzbromarona, uma única dose oral de 100 mg reduziu o ácido úrico sérico de uma média de 5,28 – 3,51 mg/100 mL (redução de 34%) nas primeiras 24 horas. Ocorreu elevação gradual ao longo de vários dias, com níveis originais alcançados novamente no final do quarto dia. Os níveis reduzidos de ácido úrico sérico foram acompanhados por um aumento na excreção de urato urinário, que retornou para os níveis pré-teste depois de 4 a 5 dias. Doses repetidas de 100 mg por dia por 6 a 10 dias reduziram os níveis séricos de ácido úrico em até 60% nos primeiros 5 dias.<sup>2</sup>

Diante os resultados, comprova-se a eficácia de benzbromarona quanto à redução dos níveis séricos de ácido úrico.

#### Referências

1. Heel, R.C. Benzbromarone: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in gout and hyperuricemia. *Drugs* 14 : 349-366 (1977).
2. Zollner, N.; Dofel, W. e Grobner, W.: The uricosuric action of benzbromarone in healthy subjects. *Klinische Wochenschrift* 48 : 426 (1970).
3. Matindale 36ª Edition. p. 555.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

Benzbromarona é um fármaco uricosúrico que reduz concentrações plasmáticas de ácido úrico por bloqueio da reabsorção tubular renal. Em poucos dias obtém-se concentrações fisiológicas no plasma e na urina, que se estabilizam após uma semana de tratamento permanecendo então estáveis, regredindo os depósitos já existentes de ácido úrico nas articulações e tecido conjuntivo, evitando-se ainda novas deposições. As crises de gota tornam-se raras ou desaparecem após eliminação dos tofos.

Em casos de hiperuricemia assintomática, o tratamento precoce com **Zilaricina**<sup>®</sup> (benzbromarona) evita complicações e sequelas tardias, tais como gota e o rim gotoso.

**Zilaricina**<sup>®</sup> (benzbromarona) é muito bem tolerado e é especialmente indicado para a terapêutica a longo prazo.

Tem sido sugerido que benzbromarona também pode aumentar a eliminação intestinal de ácido úrico. É usada no tratamento de hiperuricemia, incluindo as que forem associadas à gota crônica.

Benzbromarona não é utilizada no tratamento de ataques de gota aguda e pode prolongar ou exacerbar a crise, caso seja administrado durante o ataque. O tratamento com benzbromarona não deve ser iniciado até ser resolvido o ataque agudo de gota.

Baixas dose de benzbromarona (20 mg) também têm sido utilizadas em combinação com alopurinol.

#### Farmacocinética

Benzbromarona é parcialmente absorvida pelo trato gastrointestinal, alcançando a concentração de pico plasmático aproximadamente entre 2 a 4 h após a dose oral. Benzbromarona possui extensiva ligação às proteínas plasmáticas. É metabolizada no fígado e excretada principalmente nas fezes. Uma pequena quantidade aparece na urina.

A duração da atividade da dose única de benzbromarona é de até 48 horas, provavelmente em função de uma lenta taxa de eliminação e/ou metabólitos ativos, bromobenzarona e benzarona, que demonstraram ter atividade uricosúrica.

A benzbromarona inibiu a xantina oxidase do fígado humano em uma base não competitiva com inibição constante cerca de 170 vezes a do alopurinol (inibição competitiva) e cerca de 17.000 vezes a do oxipurinol, um metabólito do alopurinol.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Insuficiência renal de média ou grave intensidade (filtração glomerular < 20 mL/min). Apesar de não terem sido evidenciados efeitos teratogênicos em animais, recomenda-se evitar o emprego de Zilaricina® (benzbromarona) durante a gestação e amamentação.**

Este medicamento é contraindicado para uso por gestantes e lactentes.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### Renal

Zilaricina® (benzbromarona) deve ser evitada em pacientes com insuficiência renal moderada a grave, em pacientes com cálculos de ácido úrico renal e naqueles com excreção urinária de ácido úrico maior que 700 mg por 24h.

Assim como em outros uricosúricos, o tratamento com benzbromarona não deve ser iniciado durante um ataque agudo de gota. Paralelamente, uma ingestão adequada de líquidos deve ser feita para reduzir os riscos de formação de cálculos renais. Adicionalmente, alcalinização da urina deve ser considerada.

Nos primeiros dias de tratamento com Zilaricina® (benzbromarona), recomenda-se a administração de colchicina ou outro antiflogístico para evitar o aparecimento de crise aguda de gota.

A ingestão adequada de fluidos e a manutenção do pH urinário entre 6,3 e 6,7 minimizará o risco de precipitação do urato na urina.

##### Porfíria

Benzbromarona é considerada ser insegura em pacientes com porfíria por causa de sua potencialidade porfirrogênica apresentada em sistemas *in vitro*.

##### Hepático

Raros casos de lesões hepáticas severas têm sido associados ao uso de benzbromarona. Pacientes com disfunções hepáticas devem evitar o uso do produto.

Teste de função hepática deve ser realizado periodicamente e pelo menos 6 meses após o início do tratamento.

##### Idosos

Até o momento não há informação relacionando a idade com os efeitos de benzbromarona em pacientes idosos. Entretanto, pacientes idosos são mais suscetíveis de apresentarem função renal diminuída, a qual pode requerer ajuste da dose e/ou de intervalo entre as doses, para pacientes recebendo alopurinol.

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Aspirina e outros salicílicos antagonizam o efeito de benzbromarona. Benzbromarona pode aumentar a atividade dos anticoagulantes cumarínicos de uso oral.

Os efeitos de benzbromarona no *clearance* do oxipurinol, o principal metabólito ativo do alopurinol, não são clinicamente significantes.

#### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Zilaricina® (benzbromarona) deve ser mantido na embalagem original até a sua total utilização. Conservar em temperatura ambiente (15-30°C). Proteger da luz e umidade. Zilaricina® (benzbromarona) é válido, se conservado nestas condições, por 60 meses após a data de fabricação impressa na embalagem externa do produto.

**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.**

Zilaricina® é um comprimido branco ou quase branco, redondo e sulcado ao meio.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

#### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

1 comprimido pela manhã, após o desjejum.

Esta posologia permite, na maioria dos casos, normalizar a uricemia dentro de 6 a 8 dias. Necessitando-se uma ação mais rápida, pode-se administrar, inicialmente, 2 comprimidos após o desjejum.

Nos primeiros dias de tratamento com **Zilaricina**<sup>®</sup> (benzbromarona) recomenda-se observar as precauções clássicas para evitar o aparecimento de crise aguda de gota, que é possível no princípio de terapias para redução da uricemia.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

#### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

**Pode ocasionalmente ocorrer diarreia, a qual se normaliza com a interrupção do tratamento ou com o uso de medicação corretiva. Pode precipitar um ataque agudo de gota e causar cálculos de ácido úrico e cólica renal. Muito raramente pode ocorrer toxicidade hepática, devendo ser feito rotineiramente acompanhamento hepático. Caso ocorra anorexia ou mal-estar geral, informe o médico imediatamente.**

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

#### **10. SUPERDOSE**

Em casos de ingestão excessiva, indução de emese, lavagem gástrica e medidas gerais de suporte são os procedimentos indicados.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

Registro 1.0038.0103

Responsável Técnico: Dr.<sup>a</sup> Juliana Dalla Pria  
CRF-SP n.º 22.725

Registrado por: **Brasterapica Pharmaceutica Ltda**  
Rua Professora Gina Lima Silvestre, 84 - Atibaia/SP  
CNPJ 46.179.008/0001-68  
Indústria Brasileira

**SAC 08000-177887**  
**sac@brasterapica.com.br**

Fabricado por: **Brasterapica Pharmaceutica Ltda**  
Rua Olegário Cunha Lobo, 25 - Atibaia/SP

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

| <b>Nº expediente</b> | <b>Assunto</b>  | <b>Data do expediente</b> | <b>Data de aprovação</b> | <b>Itens de bula</b> | <b>Versões</b> | <b>Apresentações relacionadas</b>   |
|----------------------|---|---------------------------|--------------------------|----------------------|----------------|---|
| 1849002/17-6         | 10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | 31/08/2017                | 31/08/2017               | Inclusão Inicial     | VP/VPS         | 100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20<br>100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30<br>100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 |
| 0367120/19-8         | 1808 - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula                            | 24/04/2019                | 24/04/2019               | DIZERES LEGAIS       | VP/VPS         | 100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20<br>100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30<br>100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 |
| 3959652/20-4         | 1808 - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula                            | 11/11/2020                | 11/11/2020               | DIZERES LEGAIS       | VP/VPS         | 100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20<br>100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30<br>100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 |
| 0307950/22-1         | 1808 - SIMILAR - Notificação da Alteração de Texto de Bula                            | 24/01/2022                | 24/01/2022               | DIZERES LEGAIS       | VP/VPS         | 100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20<br>100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30<br>100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 |

|   |  |   |   |                |        |  |
|---|--|---|---|----------------|--------|--|
| — | 1808 - SIMILAR -<br>Notificação da Alteração<br>de Texto de Bula | — | — | DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 100 MG COM CT BL AL<br>PLAS TRANS X 20<br><br>100 MG COM CT BL AL<br>PLAS TRANS X 30<br><br>100 MG COM CT BL AL<br>PLAS TRANS X 60 |
|---|--|---|---|----------------|--------|--|