

## **ETNA® INJETÁVEL**

fosfato dissódico de citidina  
trifosfato trissódico de uridina  
acetato de hidroxocobalamina  
cloridrato de lidocaína

## **APRESENTAÇÕES**

Pó liofilizado para solução injetável: fosfato dissódico de citidina 5,0 mg, trifosfato trissódico de uridina 3,0 mg e acetato de hidroxocobalamina 2,0 mg e solução diluente com 2 mL.  
Caixa com 3 frascos-ampola + 3 ampolas de diluente.

## **VIA INTRAMUSCULAR.**

## **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

## **COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de pó líofilo contém:

fosfato dissódico de citidina ..... 5,0 mg  
trifosfato trissódico de uridina (expresso em uridinas totais) ..... 3,0 mg  
acetato de hidroxocobalamina ..... 2,0 mg  
Excipiente: manitol.

Cada ampola do diluente contém:

cloridrato de lidocaína ..... 20 mg  
Excipiente q.s.p ..... 2,0 mL  
Excipientes: cloreto de sódio e água para injetáveis.

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

### **1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é destinado ao tratamento de distúrbios traumato-compressivos neurais periféricos: compressão extrínseca (fraturas, síndromes vertebrais), lesões por estiramento neural (entorses), lesões por laceração (seccionamento por fragmento ósseo, lesão por objeto perfurocortante), lesões por vibração [uso de máquinas (LER/DORT)] e procedimentos cirúrgicos neurais ou em estruturas contíguas.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em um ensaio clínico randomizado e duplo-cego, Goldberg et al. avaliaram a eficácia e a tolerância da administração oral da associação dos nucleotídeos UTP e CMP com hidroxocobalamina, em pacientes apresentando alterações ortopédicas degenerativas em coluna vertebral e quadril complicadas com compressão neural e dor neuropática. Uma amostra foi dividida em dois braços com 40 pacientes cada, esquemas de 30 dias de duração, respectivamente: (1) grupo A - 2 cápsulas de UTP 1,5 mg, CMP 2,5 mg e hidroxocobalamina 1000 mcg três vezes ao dia, e (2) grupo B - 2 cápsulas de hidroxocobalamina 1000 mcg três vezes ao dia. Os resultados finais ao D30 de estudo são resumidos por variável de eficácia estudada, como se segue: (1) EAV (Escala Analógica Visual), favorável ao grupo A ( $p < 0,0001$ ) (2) questionário de funcionalidade do paciente, favorável ao grupo A ( $p = 0,0007$ ), (3) avaliação do paciente, favorável ao grupo A ( $p < 0,0001$ ), (4) avaliação da condição global pelo médico, favorável ao grupo A ( $p < 0,0001$ ), (5) avaliação final de eficácia geral pelo médico, favorável ao grupo A ( $p < 0,0001$ ), e (6) avaliação final de tolerabilidade pelo médico, favorável ao grupo B ( $p = 0,0009$ ). Os autores concluíram que a associação dos nucleotídeos UTP e CMP com hidroxocobalamina, foi segura e eficaz no tratamento de neuralgias decorrendo de alterações traumato-compressivos de origem ortopédica.

Referência:

1. GOLDBERG, H.; SCUSSEL JUNIOR, A. B.; COHEN, J. C.; RZETELNA, H.; MEZITIS, S. G. E.; NUNES, F. P.; OZERI, D.; DAHER, J. P.; NUNES, C. P.; OLIVEIRA, L.; GELLER, M. Neural compression-induced neuralgias: clinical evaluation of the effect of nucleotides associated with vitamin B12. RBM. Revista Brasileira de Medicina (Rio de Janeiro), v. 66, p. 380-385, 2009.

Em um estudo auto-pareado, Nunes et al. avaliaram os efeitos da administração intramuscular da associação dos nucleotídeos UTP e CMP com hidroxocobalamina em 120 pacientes por 6 dias. Durante este período, ocorreram eventos adversos em 6,7% dos indivíduos. Náuseas, cefaleia e dor no local da injeção foram as ocorrências mais comuns, não tendo havido exclusão do estudo de nenhum paciente por problemas de tolerabilidade.

Referência:

1. NUNES, C. P.; SCUSSEL JUNIOR, A. B.; GOLDBERG, H.; GOLDWASSER, G.; OLIVEIRA, L.; REZETELNA, H.; MIBIELLI, M. A.; SANTOS, A.; GELLER, M. Alcoholic Polyneuropathy: Clinical Assessment of Treatment Outcomes following therapy with nucleotides and Vitamin B12. IBIMA Publishing, v. 2013, p. 1, 2013.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Etna<sup>®</sup> Injetável é composto pelos ribonucleotídeos pirimidínicos CMP e UTP ligados a radicais de sódio, tornando-se portanto um sal. Seu papel farmacológico consiste na sua integração às vias metabólicas de síntese da bainha de mielina e da membrana celular neuronal como molécula de transferência, como precursores do RNA neuronal e como agonistas de receptores P2Y neuronais, principalmente em situações de síntese bioquímica intensificada, como por exemplo, durante processos regenerativos. À desintegração mecânica do binômio axônio-gliá se seguirá um processo degenerativo-regenerativo, no qual a velocidade das vias anabólicas mielínicas e axolemais, bem como a taxa de transcrição e tradução genômicas, estarão aceleradas. Como elemento integrante destes processos e juntamente a outros metabólitos importantes, os nucleotídeos deverão ser utilizados em uma quantidade superior àquela basal. Como fato adicional, sabe-se que neurônios não são autossuficientes quanto à reciclagem e síntese de nucleotídeos a partir de seus precursores metabólicos fundamentais, dependendo em grande parte do aporte externo de nucleosídeos, mesmo em condições basais (dados experimentais). Seria necessário, portanto, o seu suplemento em condições de anabolismo acelerado, quer fisiologicamente ou sob a forma de reposição farmacológica. A ação agonista dos nucleotídeos sobre receptores P2Y neuronais leva a um aumento da síntese de fosfatidilcolina de membrana celular neuronal.

Os nucleotídeos administrados oralmente são degradados em nucleosídeos e bases nitrogenadas no tubo digestivo, antes de serem captados pelo epitélio intestinal.

A vitamina B12, sob a forma de hidroxocobalamina, apresenta os seguintes mecanismos de ação, em nível neurológico: (1) síntese de MBP (Myelin Basic Protein) e de tubulinas axonais - conversão de homocisteína em metionina pela metionina sintase, (2) produção alternativa de energia de ligação química celular - oxidação de ácidos graxos de cadeia uniforme através da conversão de metilmalonil CoA em succinil CoA, (3) modulação epigenética glial - controle dos níveis intracelulares de PrP (Prion Particle<sup>cellular</sup>) e (4) otimização da vascularidade em nervo periférico - diminuição dos níveis sanguíneos de homocisteína.

A lidocaína é um anestésico local do tipo amida, que tem a função de aliviar a dor provocada pela injeção intramuscular de Etna<sup>®</sup> Injetável. Seu mecanismo de ação se baseia em seu bloqueio aos canais rápidos de sódio das terminações nervosas locais, impedindo assim a transmissão do impulso nervoso. Metabólitos da lidocaína menos potentes e com menor toxicidade do que a droga parental são: monoetilglicinexilidida (posteriormente metabolizado a monoetilglicina e N-etilglicina) e glicinexilidida.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Etna está contraindicado em:

- (1) fase aguda de AVE isquêmico: sob condições de anóxia cerebral experimental aguda, a CMP pode, através da reversão da via de síntese da fosfatidilcolina de membrana celular neuronal, promover a degradação deste lipídeo em 1,2-diacilglicerol e ácidos graxos livres, agravando a decomposição tissular aguda, própria deste distúrbio (este fenômeno não se estenderia à fase crônica do AVE isquêmico);
- (2) distúrbios proliferativos: células hiperproliferativas apresentam uma taxa anabólica acelerada, o que gera um grau de demanda elevado por todos os elementos metabólicos celulares, inclusive nucleotídeos;
- (3) diagnóstico de doenças genéticas específicas do metabolismo dos nucleotídeos pirimidínicos (deficiência de diidropirimidino desidrogenase, deficiência de ornitina carbamoiltransferase e deficiência de diidropirimidinase);
- (4) história de hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

**Este medicamento é contraindicado para pacientes com alergia a um ou mais componentes da fórmula.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A administração de Etna® a pacientes portadores de anemia megaloblástica por carência de vitamina B12, concomitante à neuropatia periférica, pode causar hipopotassemia, devido ao efeito terapêutico da hidroxocobalamina sobre a hematopoiese. Pode surgir anticorpo inibidor do complexo hidroxocobalamina-transcobalamina II em pacientes tratados com hidroxocobalamina

Devido à presença do cloridrato de lidocaína no diluente do liofilizado, quando da aplicação de Etna® Injetável, deve-se levar em conta as seguintes situações: (1) cuidar para que a agulha hipodérmica não penetre em nenhum vaso sanguíneo, aspirando antes de injetar; (2) pacientes geriátricos podem ser mais sensíveis ao uso do produto; (3) a relação risco/benefício deve ser avaliada em situações clínicas como: insuficiência cardíaca, comprometimento renal ou hepático, redução do fluxo sanguíneo hepático, hipovolemia e choque, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome de Adams-Stokes e síndromes de bloqueio sinoatrial e AV; e (4) recomenda-se a monitoração periódica da pressão arterial, eletrocardiograma, concentrações plasmáticas de eletrólitos e de lidocaína (concentração sanguínea associada a toxicidade: > 4 mcg/mL).

CATEGORIA DE RISCO ÀS MULHERES GRÁVIDAS: C.

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

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Interação medicamento-medicamento

- Antivirais análogos dos nucleosídeos pirimidínicos (por ex. estavudina, lamivudina, ribavirina, zalcitabina e zidovudina): Etna® pode interagir por mecanismo de competição, devido à semelhança estrutural, provocando diminuição da eficácia dos antivirais e de Etna®.
- Citicolina: Etna® pode diminuir a eficácia da citicolina em condições de hipóxia cerebral, devido ao fato de a CMP reverter a via de síntese da fosfatidilcolina da membrana celular neuronal nestas circunstâncias.
- Alopurinol: alopurinol pode reduzir a eficácia de Etna®. O alopurinol diminui os níveis plasmáticos de uridina através de depleção de PRPP (PhosphoRibosyl PyroPhosphate) da via de síntese “de novo” de nucleotídeos pirimidínicos, e de inibição enzimática da OMPd (Orotidine 5'-MonoPhosphate decarboxylase) e da OPT (Orotate Phosphoribosyltransferase) pertencentes à mesma via de síntese.
- Pentobarbital: pentobarbital tem seu efeito diminuído devido ao mecanismo de competição com a Uridina presente na formulação de Etna®.
- Medicamentos que podem apresentar interação com a lidocaína presente na formulação de Etna® Injetável:

Associações desaconselhadas:

- Diidroergotamina: a administração concomitante de diidroergotamina com Etna® Injetável pode ocasionar elevação extrema da pressão sanguínea;
- Saquinavir: aumento da exposição da lidocaína e aumento do risco de arritmia ventricular;
- Dronedarona: pode resultar no aumento do risco de torsades de pointes.

Precauções de uso:

- Propranolol, metoprolol, nadolol, delavirdina, cimetidina: aumento da toxicidade da lidocaína;
- Arbutamina: aumenta o risco de arritmia cardíaca;
- Cobicistate, darunavir, indinavir: aumento da concentração de lidocaína;
- Hialuronidase: aumento da incidência da reação sistêmica a anestésicos;
- Etravirina, telaprevir, nevirapina: resulta em diminuição das concentrações de lidocaína no plasma;
- Penbutolol: pode resultar em aumento no volume de distribuição e prolongamento da meia-vida de lidocaína;
- Tocainida: pode resultar em toxicidade do sistema nervoso central;
- Amprenavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, ritonavir: podem aumentar os níveis sanguíneos da lidocaína presente na formulação de Etna® Injetável e, assim, aumentar sua toxicidade;
- Cisatracúrio: potencialização do efeito bloqueador neuromuscular deflagrado pela lidocaína.

- Succinilcolina: pode resultar em toxicidade da succinilcolina (depressão respiratória, apneia);
- Eritromicina: pode potencializar os efeitos tóxicos da lidocaína que são mediados pela monoetilglicinexilidida;
- Fenitoína: a administração concomitante de fenitoína e Etna® Injetável pode resultar em efeitos aditivos depressivos cardíacos e diminuição dos níveis de lidocaína no sangue;
- Óxido nitroso: a administração concomitante de óxido nitroso e Etna® Injetável pode resultar em aumento da toxicidade do óxido nitroso (asfixia);
- Agentes antiarrítmicos classe I (por ex.: propafenona) e agentes antiarrítmicos classe III (por ex., amiodarona): a administração concomitante com Etna® Injetável pode aumentar o risco de cardiotoxicidade;
- Propofol: potencialização dos efeitos hipnóticos do propofol pela lidocaína;
- Erva-de-São-João: pode resultar em aumento do risco de colapso cardiovascular e/ou atraso do efeito anestésico.

#### **Interação Medicamento-Substância química**

Álcool interfere na quantidade no sangue de UTP, um dos componentes de Etna®, devido ao aumento do consumo celular de ATP. Este fenômeno está associado à diminuição da disponibilidade desta última aos processos de resgate da uridina sanguínea.

#### **Interação Medicamento-Exame Laboratorial**

Etna® pode interferir nas dosagens sanguínea e urinária de alguns exames laboratoriais: elevação do VHS, diminuição do hematócrito, aumento de creatinina, aumento de ácido úrico e aumento de CPK. A alteração laboratorial descrita para lidocaína é interferência na mensuração de creatinina.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Proteger Etna® Injetável da luz. Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30 °C). O prazo de validade do produto é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Etna® Injetável deve ser injetado imediatamente por via intramuscular após a diluição do conteúdo do frasco-ampola pelo diluente.

**Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### **Características físicas e organolépticas**

Etna® Injetável é composto por um frasco-ampola de cor âmbar com pó de coloração rosa e uma ampola incolor com líquido diluente também incolor. Após reconstituição, o produto apresenta-se como uma solução límpida de cor rosa.

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

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

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

#### **Modo de preparo**

Para reconstituição, utilizar somente o diluente que compõe o produto Etna® Injetável.

Após a reconstituição, reaspirar o todo o conteúdo da ampola e administrar imediatamente, por via intramuscular, utilizando técnica de injeção apropriada.

A concentração dos componentes de Etna® Injetável depois de diluído é: CMP 5,0 mg, UTP 3,0 mg, acetato de hidroxocobalamina 2,0 mg e cloridrato de lidocaína 20 mg / frasco-ampola.

#### **Posologia**

A posologia recomendada de Etna® Injetável é:

Uso adulto: 1 ampola de Etna® Injetável, por via IM, uma vez ao dia por 3 dias.

Uso pediátrico: ½ ampola de Etna® Injetável, por via IM, uma vez ao dia ou 1 ampola a cada dois ou três dias.

O limite máximo diário de administração de Etna Injetável® é de uma ampola.

Caso Etna® Injetável seja administrado inadvertidamente por via endovenosa, esperam-se efeitos medicamentosos e reações adversas da lidocaína (depressão da função miocárdica e alterações neurológicas), próprias desta via de administração e da quantidade injetada.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Os principais eventos adversos relacionados a Etna® Injetável estão relacionados por ordem de frequência:

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): náusea moderada, náusea leve, dor e eritema no sítio da injeção, insônia, perda de apetite, vômitos, dor de cabeça, pirose e epigastralgia.

Reação incomum (> 1/1000 e < 1/100): distensão abdominal, agitação, ansiedade, dor em mamas, constipação, tosse, diarreia, flatulência, hemorroidas e câibras musculares.

Podem ocorrer fenômenos de alergia associados aos componentes de Etna®.

Outras possíveis reações adversas são: prurido, rinite, urticárias, arritmias, parestesias e convulsões (reações mais comuns em pessoas que já tenham história de hipersensibilidade ao produto, de distúrbios cardíacos e/ou neurológicos); diminuição do inotropismo, metemoglobinemia, hipotensão, letargia, distúrbios visuais.

**Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/cadastro.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

Não são conhecidas as complicações de superdose com o uso de Etna® Injetável. Devido à via de administração, é improvável a ocorrência de superdose com Etna® Injetável.

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

## DIZERES LEGAIS

MS 1.0444.0050

FARM.RESP.: Marcio Machado CRF-RJ: 3045

Registrado por: LABORATÓRIO GROSS S.A.

Rua Padre Ildefonso Peñalba, Nº. 389. CEP: 20775-020

Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.145.194/0001-72

Indústria Brasileira

[www.gross.com.br](http://www.gross.com.br)

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 709 7770 [sac@gross.com.br](mailto:sac@gross.com.br)

Fabricado por: EUROFARMA LABORATÓRIOS SA.

Liofilizado: Av. Ver. José Diniz, 3465, Campo Belo - São Paulo – SP

Diluyente: Rod. Castelo Branco, 3565, Itapevi – São Paulo - SP

Venda sob prescrição médica.

