

# Permeat<sup>®</sup>

MARJAN INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA.

Comprimidos revestidos 300mg

BULA DO PROFISSIONAL DA SAÚDE

*Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn.

---

## MEDICAMENTO FITOTERÁPICO

**Nomenclatura botânica:** *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn.

**Família:** *Pedaliaceae*

**Nomenclatura popular:** Garra do diabo

**Parte da planta utilizada:** Raízes

## APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de liberação retardada de 300 mg em embalagem com 30 comprimidos.

## VIA ORAL

## USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

**Cada comprimido revestido de liberação retardada contém:**

Extrato seco de *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn.\* (padronizado em 22% de harpagosídeo)..... 300mg

\*equivalente a 66 mg de teor médio de harpagosídeo por comprimido.

Excipientes: croscarmelose sódica, estearato de magnésio, sílica, povidona, lactose monoidratada, celulose microcristalina, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, simeticona, macrogol, álcool polivinílico, talco, copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila, bicarbonato de sódio, laurilsulfato de sódio.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1 - INDICAÇÕES

Permear<sup>®</sup> é destinado ao alívio sintomático de dores articulares moderadas e lombalgia baixa aguda.

O uso de *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn. permite frequentemente reduzir as doses de corticosteroides e anti-inflamatórios não hormonais necessários em desordens do aparelho locomotor. Alivia a dor, melhorando a funcionalidade e mobilidade das articulações e tendões.

### 2 – RESULTADOS DE EFICÁCIA

Há diversos estudos clínicos demonstrando a eficácia de *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn. no tratamento do alívio das dores articulares devido sua ação anti-inflamatória e analgésica para os pacientes com quadros de dores articulares de diversas etiologias<sup>1-5</sup>.

Estudos pré-clínicos realizados com ratos sugerem necessidade de preparações galênicas com proteção às condições gástricas, visto que, os resultados demonstraram que efeitos analgésicos e anti-inflamatórios foram reduzidos com a acidez estomacal<sup>6-9</sup>.

Chrubasik *et al.* em um estudo duplo-cego, placebo-controlado, para avaliar a efetividade no tratamento de dores lombares, administrou doses de 50 e 100 mg de harpagosídeo, comparado com placebo. A duração do tratamento foi de 4 semanas. Dos 183 pacientes que permaneceram no estudo durante as 4 semanas, 6 do grupo de 50 mg e 10 do grupo de 100 mg relataram ausência de dor e sem a necessidade de usar outras medicações concomitantes como tramadol. Quando se avalia em conjunto a intensidade e radiação da dor e déficit neurológico, o grupo que recebeu a dose de 50mg apresentou mais benefícios ao longo do estudo<sup>3</sup>. O mesmo autor em 2003, em um estudo randomizado, duplo-cego, avaliou comparativamente tratamentos com um extrato de *H. procumbens* na dose correspondente de 60 mg de harpagosídeo e um anti-inflamatório não hormonal, o rofecoxib na dose de 12,5 mg ao dia em pacientes com quadros de dores lombares agudizadas. Quarenta e quatro pacientes no grupo do *H. procumbens* e 36 do grupo do rofecoxib completaram o estudo. Dez pacientes do grupo do *H. procumbens* e 5 do rofecoxib relataram ausência de dor por pelo menos 5 dias da sexta semana de tratamento. Observou-se uma redução nos escores de dor entre a primeira e sexta semana de tratamento em 18 e 12 pacientes dos grupos de *H. procumbens* e rofecoxib respectivamente<sup>4</sup>.

Diversas revisões sistemáticas, nível 1 de evidência científica, concluem que há evidência suficiente para a utilização de **60 mg de harpagosídeo** ao dia para o tratamento das crises agudas de lombalgia, além das dores causadas por processos degenerativos e inflamatórios articulares da coluna, joelho e quadril<sup>1,2,5</sup>.

### **Referências bibliográficas:**

1. Vlachojannis J, Roufogalis BD, Chrubasik S. Systematic review on the safety of Harpagophytum preparations for osteoarthritic and low back pain. *Phytother Res* 2008; 22:149-152
2. Gagnier, J.J., Chrubasik, S., Manheimer, E. Harpagophytum procumbens for osteoarthritis and low back pain: a systematic review. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2004; 4:13
3. Chrubasik S, Junck H, Breitschwerdt H, Zappe H: Effectiveness of harpagophytum extract WS 1531 in the treatment of exacerbation of low back pain: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Eur J Anaesth* 1999; 16:118-129
4. Chrubasik, S., Model, A., Black, A., Pollak, S. A randomized double-blind pilot study comparing Doloteffin® and Vioxx® in the treatment of low back pain. *Rheumatology* 2003; 42(1):141-8
5. Gagnier JJ, van Tulder MW, Berman B, Bombardier C. Herbal medicine for low back pain: a Cochrane review. *Spine* 2007;32:82-92
6. Alonso, Jorge. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. Monografías – Harpagofito. 1º Ed. Corpus. 2007. 551-554;
7. Soulmani R *et al.* The role stomachal digestion on the pharmacological activity of plant extracts of Harpagophytum procumbens. *Can J Physiol Pharmacol* V 72, 1994; p.1532- 1536
8. Lanhers MC *et al.* Anti-inflammatory and analgesic effects of Harpagophytum procumbens and Harpagophytum zeyheri. *Planta medica*, v. 58, 1992; p.:117-123
9. Mills, S.; Bone, K. Principles and practice of phytotherapy. Modern herbal medicine. Devil's Claw. StLouis, USA:Elsevier Churchill Livingstone, 1999; 345p

### 3- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

*Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn. é uma planta da família *Pedaliaceae*, nativa da África do Sul. É constituída por glicosídeos iridoídeos: principalmente o harpagosídeo e pequenas quantidades de procumbídeo e harpagídeo; glicosídeos fenólicos e açúcares.

#### Farmacocinética

Tal como quase todos os extratos vegetais, o *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn. é um composto complexo. Portanto, dados farmacocinéticos do extrato total não são disponíveis. No entanto há alguns dados referentes ao principal marcador, o harpagosídeo. No sangue coletado de um indivíduo após a ingestão de extrato de *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn. com 44 mg de harpagosídeo, o nível de harpagosídeo após 2 horas foi de 15,4 ng/mL. Em seis voluntários, após a administração de 600 mg de extrato de *Harpagophytum procumbens* contendo 25% harpagosídeo (equivalente a 150 mg harpagosídeo), o  $C_{máx}$  de 32,2 ng/mL foi observado após 1,3 horas, seguido de rápida queda no nível plasmático. O segundo pico observado após 8 horas indica circulação enterohepática. O tempo de meia-vida de eliminação foi 5,6 horas. Em porcos, após a administração de 2g de extrato de *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn. com 400 mg de harpagosídeo por incisão gástrica, os picos das concentrações de harpagosídeo de 52ng/mL (em 20 min) e 29 ng/mL (em 60 min) foram detectados nos vasos mesentéricos e femorais, respectivamente.

Existem algumas controvérsias sobre a ação do estômago ou da hidrólise ácida sobre o extrato e seus ingredientes ativos, como sugerem alguns estudos. Alguns autores sugerem que as substâncias obtidas após a hidrólise ácida, especialmente da harpagogenina, são os componentes ativos responsáveis pela propriedade anti-inflamatória, porém outros estudos sugerem que o extrato, em particular o harpagosídeo, pode ser parcialmente inativado através da acidez do estômago.

Estudos recentes sugerem que o harpagosídeo e outros glicosídeos iridoídeos, e talvez outros componentes do extrato, são mais ativos do que os produtos gerados da hidrólise ácida da harpagogenina.

Além disso, alguns estudos realizados confirmaram que a acidez gástrica diminui a atividade anti-inflamatória do extrato de *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn, devido à degradação ácida do harpagosídeo. Por este motivo, sugerem preparações galênicas apropriadas para a proteção do ativo contra o suco gástrico.

O harpagosídeo é biotransformado em aucubina B através da flora fecal e das bactérias isoladas da flora.

#### Farmacodinâmica

O extrato de *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn. é utilizado há muito tempo para inúmeras condições clínicas, principalmente como anti-inflamatório, analgésico, antirreumático, para o tratamento de dores articulares moderadas e lombalgia baixa aguda.

As atividades anti-inflamatórias, analgésica e antirreumática do extrato de *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn. e do harpagosídeo foram muito investigadas através de diversos estudos *in vitro* e *in vivo*.

O principal constituinte químico contido no extrato de *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn., e o principal responsável pelos efeitos terapêuticos, é o harpagosídeo, que mostrou ter ação na inibição da síntese de leucotrienos e parece estar relacionado com a inibição da lipooxigenase.

No entanto, alguns estudos sugerem que o extrato total de *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn. possui maior atividade que o extrato com harpagosídeo isolado, pois os vários constituintes presentes no extrato podem agir sinergicamente ao harpagosídeo para exercer as atividades terapêuticas. Há dados de que o efeito sinérgico dos betasitosteróis, presentes no extrato, exerce inibição da síntese de prostaglandina.

Estudos relatam diminuição da atividade anti-inflamatória do extrato ao passar pelo estômago, portanto sugerem a necessidade de preparações galênicas com proteção à ação gástrica.

Autores relatam que produtos a base de *Harpagophytum* têm sido utilizados como alternativa ao uso de analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais (AINHs), por possuir igual ou superior eficácia e por acarretar menos efeitos adversos. Estes estudos indicam que *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn. provavelmente não atua por um mecanismo similar aos AINHs, inibindo a biossíntese de prostaglandinas, e isto sugere, portanto, que *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn. não possui os efeitos irritativos gastrointestinais comuns aos AINHs.

### **Toxicologia**

O extrato aquoso e etanólico de *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn e os compostos isolados harpagosídeo e harpagídeo demonstram toxicidade muito baixa em estudos de toxicidade aguda e subaguda realizados com ratos. Em camundongos macho e fêmea o DL<sub>50</sub> oral do *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn foi maior que 13,5 g/kg. O DL<sub>50</sub> intraperitoneal dos compostos isolados em camundongos foi 1g/kg para harpagosídeo e maior que 3,2g/kg para harpagídeo.

Há relatos que o harpagosídeo seja altamente tóxico por via intravenosa.

Em estudos de toxicidade subaguda não foram encontrados achados patológicos significantes, hematológicos ou macroscópicos, após 21 dias de tratamento oral com 7,5 g/kg de *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn.

Não foram observados efeitos hepatotóxicos com respeito ao peso do fígado ou aos níveis de proteína microsomal e enzimas hepáticas após 7 dias de tratamento oral com 2,0g/kg.

Devido à ausência de estudos de toxicidade crônica e uma possível cardioatividade, deve-se evitar o uso excessivo.

Toxicidade sobre a reprodução: Não há dados disponíveis.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade: Não há dados disponíveis.

### **4- CONTRAINDICAÇÕES**

Permeal<sup>®</sup> é contraindicado em caso de úlceras gástricas e duodenais, cálculos e obstruções de vias biliares, gravidez e lactação e em casos de hipersensibilidade a algum componente da fórmula.

**Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.**

#### **Gravidez e Lactação**

Devido a evidências de atividade ocitóxica em animais este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

**Categoria de risco na gravidez: C**

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

#### **Pacientes Idosos**

Não existem restrições ou cuidados especiais quanto ao uso do produto por pacientes idosos.

## 5- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A tecnologia de revestimento dos comprimidos de Permear® proporciona uma proteção contra o suco gástrico, permitindo uma dissolução programada para o duodeno para que não haja diminuição da eficácia pela acidez estomacal, conforme demonstrado em estudos recentes.

Doses excessivas de *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn podem interferir no tratamento de doenças cardíacas e em terapias hipo e hipertensivas devido à possibilidade de efeito antiarrítmico de *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn.

Para patologias inflamatórias reumatológicas recomenda-se pelo menos 2 a 3 meses de tratamento.

Devido a evidências de atividade ocitóxica em animais este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

### **Categoria de risco na gravidez: C**

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

## 6- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

*Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn pode potencializar o efeito da varfarina.

Doses excessivas de *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn podem interferir em tratamentos antiarrítmicos e anti-hipertensivos a nível cardiovascular. A possibilidade de interação com drogas antiarrítmicas não pode ser excluída devido ao efeito antiarrítmico de *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn observado em animais.

## 7- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e 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 prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Os comprimidos revestidos de Permear® são oblongos de coloração marrom avermelhada e superfície lisa.

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

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

## 8- POSOLOGIA E MODO DE USAR

Permear® deve ser ingerido entre as refeições, via oral, com o auxílio de quantidade suficiente de líquido.

Adultos: Ingerir 1 comprimido, 1 vez ao dia.

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

## 9- REAÇÕES ADVERSAS

Distúrbios gastrointestinais leves podem ocorrer em indivíduos sensíveis especialmente com doses mais elevadas.

Pode causar leve efeito laxante no início do tratamento que regride espontaneamente.

Devido à ausência de efeitos inibitórios do *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meissn na biossíntese dos prostanoides, não são esperados os efeitos adversos associados preferencialmente aos AINEs e glicocorticoides, mesmo durante o tratamento em longo prazo.

Casos de náuseas, cefaleia, zumbidos, perda de paladar e anorexia severa foram relatados em um único estudo. Nenhum efeito adverso foi relatado pelos outros pacientes do estudo.

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

#### **10- SUPERDOSE**

Não há relatos de reações por superdosagem, não sendo conhecido o padrão das reações.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

Reg M.S.: 1.0155.0232

Farmacêutico Responsável: Regina Helena Vieira de Souza Marques

CRF-SP nº 6.394

Marjan Indústria e Comercio Ltda

Rua Gibraltar, 165

Santo Amaro - São Paulo – SP

CEP 04755-070

CNPJ nº 60.726.692/0001-81

SAC 0800 055 45 45

Indústria Brasileira

**Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/08/2022.**



Ref. Bula PA 407812

## HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA DO PROFISSIONAL DA SAÚDE

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
24/08/2022	NA	10453 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Apresentação Dizeres Legais	(VP/VPS)	300 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS INC X 30
16/12/2021	7269073/21-0	10453 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Identificação	(VP/VPS)	300 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS INC X 10 300 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS INC X 20 300 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS INC X 30
28/09/2021	3831034/21-4	10453 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Identificação	(VP/VPS)	300 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS INC X 10 300 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS INC X 20 300 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS INC X 30
25/11/2020	4162178/20-6	10453 - MEDICAMENTO	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Identificação 9- Reações adversas	(VP/VPS)	300 MG COM REV LIB

		FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12					Dizeres legais		RETARD CT BL AL PLAS INC X 10 300 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS INC X 20 300 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS INC X 30
06/03/2020	0683464/20-7	10453 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9- Reações adversas	VPS	300 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS INC X 10 300 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS INC X 20 300 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS INC X 30
19/10/2018	1013174/18-4	1769 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Identificação	(VP/VPS)	300 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS INC X 10 300 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS INC X 20 300 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS INC X 30
23/01/2015	0065215/15-6	1769 - MEDICAMENTO	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	1 – Indicações 2 – Resultados de eficácia	(VP/VPS)	300 MG COM REV LIB RETARD CT

		FITOTERÁPICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula						3- Características farmacológicas: 4- Contraindicações 8- Posologia e modo de usar 9- Reações adversas		BL AL PLAS INC X 10 300 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS INC X 20 300 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL PLAS INC X 30
--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--