



donaduzzi

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

besilato de anlodipino

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimido de 5 mg e 10 mg em embalagem com 20 ou 30 comprimidos.

USO ORAL USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 5 mg contém:

besilato de anlodipino.....6,9 mg*

*equivalente a 5 mg de anlodipino base

excipiente q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, amidoglicolato de sódio e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 10 mg contém:

besilato de anlodipino.....13,8 mg*

*equivalente a 10 mg de anlodipino base

excipiente q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, amidoglicolato de sódio e estearato de magnésio.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é indicado como medicamento de primeira escolha no tratamento da hipertensão (pressão alta) e angina de peito (dor no peito, por doença do coração) devido à isquemia miocárdica (falta de sangue no coração). Este medicamento pode ser usado isoladamente ou em combinação com outros medicamentos para tratar as mesmas indicações acima.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O anlodipino, princípio ativo deste medicamento, interfere no movimento do cálcio para dentro das células cardíacas e da musculatura dos vasos sanguíneos. Como resultado dessa ação, o anlodipino relaxa os vasos sanguíneos que irrigam o coração e o resto do corpo, aumentando a quantidade de sangue e oxigênio para o coração, reduzindo a sua carga de trabalho e, por relaxar os vasos sanguíneos, permite que o sangue passe através deles mais facilmente. A pressão arterial alta impõe ao coração e às artérias (vasos sanguíneos) uma sobrecarga de trabalho que, a longo prazo, faz com que o coração e as artérias não funcionem adequadamente. Isto pode causar danos nos vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins, resultando em acidentes cérebro-vasculares (derrames), insuficiência cardíaca e renal (alteração na função do coração e dos rins). Pressão alta também pode aumentar o risco de infarto (ataque cardíaco). Se a pressão arterial for controlada, esses problemas podem não ocorrer ou pode haver menor possibilidade de que ocorram. O início da ação anti-hipertensiva deste medicamento se dá em 24 a 96 horas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use este medicamento se você tem hipersensibilidade às di-hidropiridinas (classe de medicamentos a que pertence o anlodipino, princípio ativo do medicamento), ao anlodipino ou a qualquer componente da fórmula.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Não utilize este medicamento durante a amamentação sem orientação médica. Avise ao seu médico ou cirurgião-dentista se você estiver amamentando ou vai iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

O anlodipino é um bloqueador do canal de cálcio di-hidropiridino.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você tem insuficiência hepática (falência da função do fígado), o anlodipino deve ser administrado com cuidado. Se você tem insuficiência cardíaca (incapacidade do coração bombear a quantidade adequada de sangue) de origem não isquêmica (ou seja, não relacionada ao fluxo de sangue reduzido), o anlodipino deve ser administrado com cuidado. Para indivíduos com insuficiência cardíaca, existe um aumento do número de casos de edema pulmonar (acúmulo de líquido nos pulmões).

Efeitos na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas: é improvável o comprometimento da sua habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Gravidez e Amamentação: a segurança do anlodipino na gravidez humana ou amamentação não está estabelecida.

Utilize este medicamento apenas pela via de administração indicada, ou seja, somente pela via oral.

Interações medicamentosas

O anlodipino tem sido administrado com segurança com diuréticos tiazídicos (medicamentos que aumentam a eliminação de urina), alfa-bloqueadores (medicamentos para pressão alta e doenças da próstata), beta-bloqueadores (medicamentos para pressão alta e angina de peito), inibidores da enzima conversora da angiotensina (medicamentos para pressão alta), nitratos de longa ação nitroglicerina sublingual (medicamentos para angina de peito), anti-inflamatórios não esteroides (drogas que bloqueiam a inflamação e que não são derivadas de hormônios), antibióticos e hipoglicemiantes orais (medicamentos para o tratamento do diabetes). Foi demonstrado em estudos que o anlodipino não afeta a ligação da digoxina, fenitoína, varfarina ou indometacina às proteínas sanguíneas.

A dose de sinvastatina deve ser avaliada pelo seu médico caso você utilize 20 mg deste medicamento diariamente, uma vez que doses múltiplas deste medicamento aumentaram a exposição à sinvastatina.

A administração deste medicamento com *grapefruit* ou suco de *grapefruit* não é recomendada uma vez que os efeitos deste medicamento podem ser reduzidos.

A cimetidina, antiácidos contendo alumínio e magnésio e sildenafil não interferem neste medicamento. Da mesma forma, este medicamento não interfere na ação da atorvastatina, digoxina, etanol (álcool), varfarina.

Este medicamento em associação com medicamentos inibidores (por ex. cetoconazol, itraconazol e ritonavir) ou indutores (por ex. rifampicina, *Hypericum perforatum*) de CYP3A4 (enzima envolvida no metabolismo de algumas substâncias) deve ser feita com cautela.

Deve-se considerar o monitoramento dos níveis de ciclosporina em pacientes com transplante renal que recebem anlodipino.

A interação com exames laboratoriais é desconhecida.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

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.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Você deve manter este medicamento em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), em lugar seco, fresco e ao abrigo da luz. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar da data de fabricação.

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.

Besilato de anlodipino apresenta-se na forma de um comprimido circular, branco e não sulcado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento deve ser ingerido com quantidade de líquido suficiente para deglutição, com ou sem alimentos.

Posologia

No tratamento da hipertensão e da angina, a dose inicial

usual deste medicamento é de 5 mg 1 vez ao dia, podendo ser aumentada pelo seu médico para a dose máxima de 10 mg, dependendo da resposta individual do paciente.

Seu médico provavelmente não fará ajuste de dose deste medicamento na administração concomitante com diuréticos tiazídicos (medicamentos que aumentam a eliminação de urina), beta-bloqueadores (medicamentos para pressão alta e angina de peito), e inibidores da enzima conversora da angiotensina (medicamentos para pressão alta), porque não há interferência desses medicamentos na ação do besilato de anlodipino.

Idosos: não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos. As mesmas orientações dadas aos adultos jovens devem ser seguidas para os pacientes idosos.

Crianças: a eficácia e a segurança deste medicamento não foram estabelecidas em crianças.

Pacientes com insuficiência hepática: a administração deste medicamento deve ser feita com cuidado (vide **O que devo saber antes de usar este medicamento?**).

Pacientes com insuficiência renal: este medicamento pode ser empregado em tais pacientes nas doses habituais. O anlodipino não é dialisável.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso você esqueça de tomar este medicamento no horário estabelecido pelo seu médico, tome-o assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, pule a dose esquecida e tome a próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo seu médico. Neste caso, não tome o medicamento em dobro para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Em casos de dúvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico, ou de seu médico ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Este medicamento é bem tolerado. Em estudos clínicos envolvendo pacientes com hipertensão ou angina, os efeitos colaterais mais comumente observados foram:

Sistema nervoso: dores de cabeça, tontura, sonolência.

Cardíaco: palpitações. **Vascular:** rubor (vermelhidão).

Gastrointestinal: dor abdominal, náusea (enjoo).

Geral: edema (inchaço), fadiga (cansaço). Nestes estudos clínicos não foram observadas anormalidades nos exames laboratoriais relacionados ao anlodipino.

Os efeitos colaterais menos comumente observados com o uso do produto no mercado incluem:

Sistema Sanguíneo e Linfático: leucopenia (redução de células de defesa no sangue), trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue, as plaquetas). **Metabolismo e Nutrição:** hiperglicemia (aumento de glicose no sangue).

Psiquiátrico: insônia (dificuldade para dormir) e humor alterado. **Sistema Nervoso:** hipertonia (aumento da contração muscular), hipoestesia (diminuição da sensibilidade), parestesia (dormência e formigamento), neuropatia periférica (doença que afeta um ou vários nervos), síncope (desmaio), disgeusia (alteração do paladar), tremor. **Olhos:** deficiência visual. **Ouvido e Labirinto:** tinido (zumbido no ouvido).

Vascular: hipotensão (pressão baixa), vasculite (inflamação da parede de um vaso sanguíneo). **Respiratório, Torácico e Mediastinal:** tosse, dispneia (falta de ar), rinite (inflamação da mucosa nasal). **Gastrointestinal:** mudanças nos hábitos intestinais, boca seca, dispepsia (má digestão), incluindo gastrite (inflamação do estômago), aumento das gengivas, pancreatite (inflamação do pâncreas), vômito. **Pele e Tecido Subcutâneo:** alopecia (perda de cabelo), hiperidrose (aumento de sudorese/transpiração), púrpura (manchas causadas por extravasamento de sangue na pele), alteração da cor da pele, urticária (alergia da pele). **Músculo-esquelético e Tecido Conjuntivo:** artralgia (dor nas articulações), dor nas costas, espasmos musculares, mialgia (dor muscular). **Renal e Urinário:** poliúria (aumento da frequência urinária), distúrbios urinários, noctúria (aumento da frequência urinária à noite). **Sistema Reprodutivo e Mamas:** ginecomastia (aumento da mama em homens), disfunção erétil (impotência). **Geral:** astenia (fraqueza), mal estar, dor. **Investigações:** aumento/redução de peso.

Raramente foram relatados eventos, incluindo prurido

(coceira), rash (vermelhidão da pele), angioedema (inchaço das partes mais profundas da pele ou da mucosa, geralmente de origem alérgica) e eritema multiforme (manchas vermelhas, bolhas e ulcerações em todo o corpo).

Foram raramente relatados casos de hepatite (inflamação do fígado), icterícia (coloração amarelada da pele e mucosas por acúmulo de pigmentos biliares) e elevações da enzima hepática (do fígado), a maioria compatível com colestase (parada ou dificuldade da eliminação da bile). Alguns casos graves requerendo hospitalização foram relatados em associação ao uso do anlodipino. Em muitos casos, não se sabe se foram realmente devidos ao princípio ativo deste medicamento.

O anlodipino, princípio ativo deste medicamento, assim como outros medicamentos que agem bloqueando os canais de cálcio pode, raramente, apresentar efeitos colaterais que não são diferentes dos que ocorrem com pacientes hipertensos ou com angina que não são tratados: infarto do miocárdio (morte de células do músculo cardíaco por falta de sangue), arritmia (alteração do ritmo do coração), incluindo bradicardia (diminuição dos batimentos cardíacos), taquicardia ventricular (aceleração dos batimentos cardíacos), fibrilação atrial (tipo de alteração do ritmo cardíaco) e dor torácica.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Se você tomar uma dose excessiva deste medicamento, pode ocorrer uma grande vasodilatação periférica (dilatação dos vasos sanguíneos) e possível taquicardia reflexa (batimento rápido do coração). Em função dessa vasodilatação poderá surgir hipotensão (diminuição da pressão arterial) prolongada e acentuada, incluindo choque (queda importante da pressão arterial) com resultado fatal. A administração de carvão ativado imediatamente ou até 2 horas depois com o objetivo de reduzir a absorção do anlodipino é uma medida inicial que pode ajudar significativamente. Dependendo do caso, o médico pode proceder a uma lavagem gástrica (do estômago). A hipotensão devido à superdose de anlodipino requer medida ativa de suporte cardiovascular, incluindo monitoração frequente das funções cardíaca e respiratória, elevação das extremidades (pernas), atenção para o volume de fluido circulante e eliminação urinária. O médico poderá administrar um vasoconstritor (medicamento que cause constrição dos vasos sanguíneos) para recuperação do tônus vascular e pressão arterial. Outras medidas poderão ser tomadas pelo médico como a administração de gluconato de cálcio intravenoso para reversão dos efeitos bloqueadores do canal de cálcio. Uma vez que o anlodipino se liga às proteínas plasmáticas (do sangue), a diálise não constitui um benefício.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0197

Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi
CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:

PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA

Rua Mitsugoro Tanaka, 145

Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR

CNPJ 73.856.593/0001-66

Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor
0800-709-9333

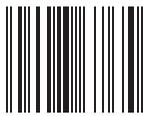
cac@pratidonaduzzi.com.br

www.pratidonaduzzi.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 08/10/2013.





INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

besilato de anlodipino

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimido de 5 mg e 10 mg em embalagem com 20, 30, 400 ou 800 comprimidos.

USO ORAL USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 5 mg contém:

besilato de anlodipino.....6,9 mg*

*equivalente a 5 mg de anlodipino base

excipiente q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, amidoglicolato de sódio e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 10 mg contém:

besilato de anlodipino.....13,8 mg*

*equivalente a 10 mg de anlodipino base

excipiente q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, amidoglicolato de sódio e estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado como fármaco de primeira linha no tratamento da hipertensão, podendo ser utilizado na maioria dos pacientes como agente único de controle da pressão sanguínea. Pacientes que não são adequadamente controlados com um único agente anti-hipertensivo podem ser beneficiados com a adição de anlodipino, que tem sido utilizado em combinação com diuréticos tiazídicos, alfa-bloqueadores, agentes beta-bloqueadores adrenérgicos ou inibidores da enzima conversora da angiotensina. Este medicamento é indicado também no tratamento da isquemia miocárdica como fármaco de primeira linha, devido tanto à obstrução fixa (angina estável) como ao vasoespasm/vasoconstrição (angina de Prinzmetal ou angina variante) da vasculatura coronária. Este medicamento pode ser utilizado em situações clínicas sugestivas, mas não confirmadas, de possível componente vasospástico/vasoconstritor. Pode ser utilizado isoladamente, como monoterapia, ou em combinação com outros fármacos antianginosos em pacientes com angina refratária a nitratos e/ou doses adequadas de beta-bloqueadores.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uso em pacientes com doença arterial coronária (DAC)¹

Os efeitos do anlodipino na morbidade e mortalidade cardiovascular, a progressão de aterosclerose coronária e aterosclerose carótida foram estudadas no estudo clínico Avaliação Prospectiva Randomizada dos Efeitos Vasculares de Besilato de Anlodipino (PREVENT – *Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial*). Este estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, acompanhou por 3 anos 825 pacientes com doença arterial coronária definida angiograficamente. A população incluiu pacientes com infarto prévio do miocárdio (45%), angioplastia coronária percutânea transluminal (ACPT) na linha de base (42%) e história de angina (69%). A gravidade da DAC variou de 1 vaso doente (45% dos pacientes) a 3 ou mais vasos doentes (21%). Os pacientes com hipertensão não controlada (pressão arterial diastólica > 95 mmHg) foram excluídos do estudo. Um comitê de avaliação de desfecho avaliou, de modo cego, os principais eventos cardiovasculares. Embora não tenha existido nenhum efeito demonstrável da velocidade de progressão das lesões na artéria coronária, o anlodipino impediu a progressão do espessamento da íntima-média da carótida. Foi observada uma redução significativa (- 31%) em pacientes tratados com anlodipino no desfecho combinado de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, derrame, angioplastia coronária percutânea transluminal (ACPT), revascularização cirúrgica do miocárdio, hospitalização para angina instável e piora da insuficiência cardíaca congestiva. Uma redução significativa (- 42%) nos procedimentos de revascularização (ACPT e revascularização cirúrgica do miocárdio) também foi observada em pacientes tratados com anlodipino. Foi observado um número de hospitalizações (- 33%) menor para angina instável em pacientes tratados quando comparado ao grupo placebo.

Pacientes com insuficiência cardíaca²

Estudos hemodinâmicos e estudos clínicos controlados baseados na resposta ao exercício em pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes NYHA II a IV, demonstraram que o anlodipino não levou a uma deterioração clínica quando avaliada em relação à tolerância ao exercício, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica. Um estudo placebo controlado (PRAISE) para avaliar pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes NYHA III e IV recebendo digoxina, diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) demonstrou que o anlodipino não leva a um aumento no risco da mortalidade ou mortalidade e morbidade combinada em pacientes com insuficiência cardíaca. Em um estudo placebo-controlado com anlodipino, de acompanhamento de longo prazo (PRAISE-2), em pacientes com insuficiência cardíaca classes NYHA III e IV, sem sintomas clínicos ou sinais sugestivos de doença isquêmica preexistente, em doses estáveis de inibidores da ECA, digitais e diuréticos, o anlodipino não teve qualquer efeito na mortalidade total ou cardiovascular. Nesta mesma população, o fármaco foi associado a um aumento de relatos de edema pulmonar, apesar de não existir qualquer diferença significativa na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparada ao placebo. Referência Bibliográfica

1 Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, Riley W. *Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators.* 2000;102(13):1503-10.

2 Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. *Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group.* 1996;335(15):1107-14.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O anlodipino é um inibidor do influxo do íon de cálcio (bloqueador do canal lento de cálcio ou antagonista do íon cálcio) e inibe o influxo transmembrana do íon cálcio para o interior da musculatura lisa cardíaca e vascular. O mecanismo da ação anti-hipertensiva deve-se ao efeito relaxante direto na musculatura vascular lisa. O mecanismo preciso pelo qual o anlodipino alivia a angina não está completamente definido, mas reduz o grau de isquemia total pelas duas seguintes ações:

- dilata as arteríolas periféricas e, desta maneira, reduz a resistência periférica total (pós-carga) contra o trabalho cardíaco. Uma vez que a frequência cardíaca permanece estável, esta redução de carga diminui o consumo de energia miocárdica e a necessidade de oxigênio.

- o mecanismo de ação também envolve, provavelmente, a dilatação das artérias coronárias principais e arteríolas coronárias, em regiões normais e isquêmicas. Esta dilatação aumenta a liberação de oxigênio no miocárdio em pacientes com espasmo coronariano arterial (angina de Prinzmetal ou angina variante) e abranda a vasoconstrição coronariana induzida pelo fumo. Em pacientes com hipertensão, a dose única diária proporciona reduções clinicamente significantes na pressão sanguínea durante o intervalo de 24 horas, tanto nas posições supina quanto do indivíduo em pé. Devido ao lento início de ação, a hipotensão aguda não constitui uma característica da administração de anlodipino.

Em pacientes com angina, a administração de dose única diária de anlodipino aumenta o tempo total de exercício, tempo de início da angina e tempo para atingir 1 mm de depressão no segmento ST, além de diminuir a frequência de crises anginosas e o consumo de comprimidos de nitroglicerina. Os estudos *in vitro* demonstraram que cerca de 97,5% do anlodipino circulante está ligado às proteínas plasmáticas.

O anlodipino não foi associado a qualquer efeito metabólico adverso ou alteração nos lípidos plasmáticos, sendo adequada para uso em pacientes com asma, diabetes e gota.

Farmacocinética

Absorção

Após administração oral de doses terapêuticas, o anlodipino é bem absorvido com picos plasmáticos entre 6 e 12 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64 e 80%. O volume de distribuição é de aproximadamente 21 L/kg. A absorção não é alterada pela ingestão de alimentos.

Metabolismo/Eliminação

A meia-vida de eliminação terminal plasmática é de cerca de 35 a 50 horas, o que é consistente com a dose única diária. Os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio (*steady state*) são obtidos após 7-8 dias de doses consecutivas. O anlodipino é amplamente metabolizado no fígado em metabólitos inativos, com 10% do fármaco inalterado e 60% dos metabólitos excretados na urina.

Idosos

O tempo para alcançar o pico de concentração plasmática do anlodipino é similar para indivíduos jovens e idosos. Em pacientes idosos, o *clearance* tende a estar diminuído, resultando em aumentos na área sob a curva (AUC) e na meia-vida de eliminação plasmática. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, aumentos na área sob a curva (AUC) e na meia-vida de eliminação ocorreram conforme o esperado para pacientes com a idade do grupo estudado.

Dados de segurança pré-clínicos

Carcinogênese

Ratos e camundongos tratados com anlodipino na dieta por 2 anos, em concentrações calculadas para fornecer níveis de dose diária de 0,5; 1,25 e 2,5 mg/kg/dia, não demonstraram nenhuma evidência de carcinogenicidade. A dose mais alta (similar no caso de camundongos, e o dobro* no caso ratos, à dose clínica máxima recomendada de 10 mg na base de mg/m²) estava próxima à dose máxima tolerada por camundongos, mas não por ratos.

Mutagênese

Estudos de mutagenicidade não revelaram efeitos relacionados ao fármaco, mesmo em níveis de genes ou cromossomos.

Distúrbios da Fertilidade

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com anlodipino (machos por 64 dias e fêmeas por 14 dias antes da reprodução) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes* a dose máxima recomendada para humanos - 10 mg - na base de mg/m²).

*baseada em um paciente com peso de 50 kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade às di-hidropiridinas*, ao anlodipino ou a qualquer componente da fórmula.

Categoria de risco de gravidez C.

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

*o anlodipino é um bloqueador do canal de cálcio di-hidropiridino.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Pacientes com insuficiência cardíaca

Em um estudo placebo-controlado de longo prazo com anlodipino (PRAISE-2) em pacientes com insuficiência cardíaca III-IV-NYHA de etiologia não isquêmica, o fármaco foi associado a um aumento de relatos de edema pulmonar, apesar de não existir nenhuma diferença significativa na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparado com o placebo (vide **Características Farmacológicas - Farmacodinâmica**).

Gravidez e Lactação

A segurança do anlodipino na gravidez humana ou lactação não está estabelecida. O anlodipino não demonstrou toxicidade em estudos reprodutivos em animais, a não ser atraso do parto e prolongamento do trabalho de parto em ratos, em níveis de doses cinquenta vezes superiores à dose máxima recomendada em humanos. Desta maneira, o uso na gravidez é recomendado apenas quando não existir alternativa mais segura e quando a doença por si só acarreta risco maior para a mãe e para o feto.

Pacientes com insuficiência hepática

Assim como com todos os antagonistas de cálcio, a meia-vida do anlodipino é prolongada em pacientes com insuficiência hepática e as recomendações posológicas neste caso não estão estabelecidas. Portanto, o fármaco deve ser administrado com cautela nestes pacientes.

Efeitos na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas

A experiência clínica com anlodipino indica que é improvável o comprometimento da habilidade de dirigir ou operar máquinas.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

Idosos, crianças e outros grupos de risco

Idosos: as mesmas orientações dadas aos adultos jovens devem ser seguidas pelos pacientes idosos (vide **Características Farmacológicas - Idosos**).

Crianças: a segurança e eficácia do anlodipino não foram estabelecidas para pacientes pediátricos.

Uso na insuficiência cardíaca: vide **Resultados de Eficácia - Pacientes com Insuficiência Cardíaca**.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O anlodipino tem sido administrado com segurança com diuréticos tiazídicos, alfa-bloqueadores, beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, nitratos de longa ação, nitroglicerina sublingual, anti-inflamatórios não esteroides, antibióticos e hipoglicemiantes orais. Dados *in vitro* de estudos com plasma humano indicam que o anlodipino não afeta a ligação às proteínas dos fármacos testados (digoxina, fenitoina, varfarina ou indometacina).

Sinvastatina: a coadministração de múltiplas doses de 10 mg de anlodipino com 80 mg de sinvastatina resultou em um aumento de 77% na exposição à sinvastatina em comparação com a sinvastatina isolada. Limitar a dose de sinvastatina em pacientes utilizando anlodipino 20 mg diariamente.

Suco de grapefruit: a coadministração de 240 mL de suco de *grapefruit* com uma dose oral única de anlodipino 10 mg em 20 voluntários sadios não teve efeito significativo na farmacocinética do anlodipino. O estudo não permitiu a avaliação do efeito do polimorfismo genético no CYP3A4, a enzima primária responsável pelo metabolismo do anlodipino; portanto a administração de anlodipino com *grapefruit* ou suco de *grapefruit* não é recomendada uma vez que a biodisponibilidade pode ser aumentada em alguns pacientes resultando em maiores efeitos na redução da pressão sanguínea.

Inibidores de CYP3A4: A coadministração de uma dose diária de 180 mg de diltiazem com 5 mg de anlodipino em pacientes idosos hipertensivos (69 a 87 anos de idade) resultou em um aumento de 57% na exposição sistêmica do anlodipino. A coadministração de eritromicina em voluntários sadios (18 a 43 anos de idade) não mudou significativamente a exposição sistêmica do anlodipino (22% de aumento na AUC). Embora a relevância clínica desses achados seja incerta, as variações farmacocinéticas podem ser mais pronunciadas em pacientes idosos. Inibidores fortes da CYP3A4 (por ex. cetocozazol, itraconazol, ritonavir) podem aumentar as concentrações plasmáticas do anlodipino por uma extensão superior ao diltiazem. O anlodipino deve ser usado com cautela junto com inibidores da CYP3A4.

Indutores de CYP3A4: não há dados disponíveis relacionados ao efeito dos indutores de CYP3A4 no anlodipino. O uso concomitante de indutores de CYP3A4 (por ex. rifampicina, *Hypericum perforatum*) pode resultar em baixas concentrações plasmáticas de anlodipino. O anlodipino deve ser usado com cautela em associação com indutores de CYP3A4.

Nos estudos listados a seguir, não há alterações significativas na farmacocinética tanto do anlodipino quanto da outra droga do estudo, quando os mesmos são coadministrados.

Estudos especiais: efeito de outros agentes sobre o anlodipino

Cimetidina: a coadministração de anlodipino com cimetidina não alterou a farmacocinética do anlodipino.

Alumínio/magnésio (antiácido): a coadministração de um antiácido à base de alumínio/magnésio com uma dose única de anlodipino não teve efeito significativo na farmacocinética do anlodipino.

Sildenafil: uma dose única de 100 mg de sildenafil em indivíduos com hipertensão não produziu efeito nos parâmetros farmacocinéticos do anlodipino. Quando o anlodipino e a sildenafil foram usados em combinação, cada agente, independentemente, exerceu seu efeito próprio na diminuição da pressão sanguínea.

Estudos especiais: efeito do anlodipino sobre outros agentes

Atorvastatina: a coadministração de doses múltiplas de 10 mg de anlodipino e 80 mg de atorvastatina não resultou em qualquer mudança significativa nos parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio (*steady state*) da atorvastatina.

Digoxina: a coadministração de anlodipino e digoxina não alterou os níveis séricos ou o *clearance* renal de digoxina nos voluntários sadios.

Etanol (álcool): dose única e doses múltiplas de 10 mg de anlodipino não tiveram efeito significativo na farmacocinética do etanol.

Varfarina: a coadministração de anlodipino e varfarina não alterou o tempo de resposta de protombina da varfarina.

Ciclosporina: nenhum estudo de interação medicamentosa foi conduzido com a ciclosporina e o anlodipino em voluntários saudáveis ou outras populações com exceção dos pacientes com transplante renal. Vários estudos com os pacientes com transplante renal relataram que a coadministração de anlodipino com ciclosporina afeta as concentrações mínimas de ciclosporina desde nenhuma alteração até um aumento médio de 40%. Deve-se considerar o monitoramento dos níveis de ciclosporina em pacientes com transplante renal que recebem anlodipino.

Interações medicamentosas/Testes laboratoriais: desconhecidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), em lugar seco, fresco e ao abrigo da luz. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar da data de fabricação.

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.

Besilato de anlodipino apresenta-se na forma de um comprimido circular, branco e não sulcado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento deve ser ingerido com quantidade de líquido suficiente para deglutição, com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Posologia

No tratamento da hipertensão e da angina, a dose inicial usual deste medicamento é de 5 mg 1 vez ao dia, podendo ser aumentada para uma dose máxima de 10 mg, dependendo da resposta individual do paciente.

Não é necessário ajuste de dose deste medicamento na administração concomitante com diuréticos tiazídicos, beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Idosos

Este medicamento utilizado em doses semelhantes em idosos e jovens é igualmente bem tolerado. Desta maneira, são recomendados os regimes posológicos habituais.

Crianças

A eficácia e segurança deste medicamento em crianças não foram estabelecidas.

Pacientes com insuficiência hepática

Vide Advertências e Precauções.

Pacientes com insuficiência renal

Este medicamento pode ser empregado em tais pacientes nas doses habituais. Alterações nas concentrações plasmáticas do anlodipino não estão relacionadas ao grau de insuficiência renal. O anlodipino não é dialisável.

Dose omitida

Caso o paciente esqueça de administrar este medicamento no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Este medicamento é bem tolerado. Em estudos clínicos placebo-controlados envolvendo pacientes com hipertensão ou angina, os efeitos colaterais mais comumente observados foram:

Gastrointestinal	dor abdominal, náusea
Geral	edema, fadiga

Nestes estudos clínicos não foram observados quaisquer tipos de anormalidades clinicamente significantes nos exames laboratoriais relacionados ao anlodipino.

Os efeitos colaterais menos comumente observados com a difusão do uso no mercado incluem:

Classificação por Sistema Orgânico (MedDRA)	Efeitos Indesejáveis
Sanguíneo e Sistema Linfático	leucopenia, trombocitopenia
Metabolismo e Nutrição	hiperglicemia
Psiquiátrico	insônia e humor alterado
Sistema Nervoso	hipertonia, hipoestesia/parestesia, neuropatia periférica, síncope, disgeusia, tremor
Olhos	deficiência visual
Ouvido e Labirinto	tinido
Vascular	hipotensão, vasculite
Respiratório, Torácico e Mediastinal	tosse, dispneia, rinite
Gastrointestinal	Mudança da função intestinal, boca seca, dispepsia (incluindo gastrite), hiperplasia gengival, pancreatite, vômito
Pele e Tecido Subcutâneo	alopecia, hiperidrose, púrpura, alteração da cor da pele, urticária
Músculo-esquelético e Tecido Conjuntivo	artralgia, dor nas costas, espasmos musculares, mialgia
Renal e Urinário	polaciúria, distúrbios miccionais, noctúria
Sistema Reprodutivo e Mamas	ginecomastia, disfunção erétil
Geral	astenia, mal estar, dor
Investigações	aumento/redução de peso

Os eventos raramente relatados foram as reações alérgicas, incluindo prurido, *rash*, angioedema e eritema multiforme. Foram raramente relatados casos de hepatite, icterícia e elevações da enzima hepática (a maioria compatível com colestase). Alguns casos graves requerendo hospitalização foram relatados em associação ao uso do anlodipino. Em muitos casos, a relação de causalidade é incerta. Assim como com outros bloqueadores do canal de cálcio, os seguintes eventos adversos foram raramente relatados e não podem ser distinguidos da história natural da doença de base: infarto do miocárdio, arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilação atrial) e dor torácica.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os dados disponíveis sugerem que uma grande superdose poderia resultar em excessiva vasodilatação periférica e possível taquicardia reflexa. Foi relatada hipotensão sistêmica acentuada e provavelmente prolongada, incluindo choque com resultado fatal. A administração de carvão ativado a voluntários sadios imediatamente ou até 2 horas após a administração de 10 mg de anlodipino demonstrou uma diminuição significativa na absorção do anlodipino. Em alguns casos, lavagem gástrica pode ser necessária. Uma hipotensão clinicamente significativa devido à superdose do anlodipino requer medida ativa de suporte cardiovascular, incluindo monitoramento frequente das funções cardíaca e respiratória, elevação das extremidades, atenção para o volume de fluido circulante e eliminação urinária. Um vasoconstritor pode ser útil na recuperação do tônus vascular e pressão sanguínea, desde que o uso do mesmo não seja contraindicado. Gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos dos bloqueadores do canal de cálcio. Uma vez que o anlodipino é altamente ligado a proteínas plasmáticas, a diálise não constitui um benefício para o paciente. **Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0197

Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi
CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:

PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA

Rua Mitsugoro Tanaka, 145

Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR

CNPJ 73.856.593/0001-66

Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor - 0800-709-9333

cac@pratidonaduzzi.com.br

www.pratidonaduzzi.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 08/10/2013.

Classificação por Sistema Orgânico (MedDRA)	Efeitos Indesejáveis
Sistema Nervoso	dores de cabeça, tontura, sonolência
Cardíaco	palpitações
Vascular	rubor

 **prati**
donaduzzi

 RECLÁVEL

15341 408676 Dob40 - R0 200x400 - 18/11/13