besilato de anlodipino

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

5mg e 10mg

besilato de anlodipino
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimidos de 5 mg e 10 mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém:
besilato de anlodipino..... 6,9 mg[(1)].....13,9 mg[(2)]
excipientes q.s.p.....1 comprimido.....1 comprimido
(celulose microcristalina, estearato de magnésio, fosfato de cálcio dibásico, amidoglicolato de sódio).
[(1)] correspondente a 5 mg de anlodipino base
[(2)] correspondente a 10 mg de anlodipino base

1. INDICAÇÕES
Hipertensão
O besilato de anlodipino 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 (diferente do anlodipino) 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 (ECA).
Angina Estável Crônica
Este medicamento é indicado no tratamento da isquemia miocárdica como fármaco de primeira linha, devido tanto à obstrução fixa (angina estável) e/ou ao vasoespasmo/vasoconstrição (angina de Prinzmetal ou angina variante) da vasculatura coronária. Pode ser utilizado em situações clínicas sugestivas, mas não confirmadas, de possível componente vasoespástico/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[16]
Os efeitos do anlodipino na morbidade e mortalidade cardiovascular, a progressão de aterosclerose coronária e aterosclerose carótida foram estudados no estudo clínico Avaliação Prospectiva Randomizada dos Efeitos Vasculares do 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 (DAC) definida angiograficamente. A população incluiu pacientes com infarto prévio do miocárdio (IM) (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%) a 3 ou mais vasos doentes (21%). Os pacientes com hipertensão não controlada (pressão arterial diastólica [PAD] > 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 taxa de progressão das lesões na artéria coronária, o anlodipino impediu a progressão do espessamento da íntima-média da carótida. Foi observada uma redução significante (- 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 (CABG – Coronary Artery By-pass Graft), hospitalização para angina instável e piora da insuficiência cardíaca congestiva. Uma redução significante (- 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.
A eficácia do anlodipino na prevenção de eventos clínicos em pacientes com DAC foi avaliada de forma

independente, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em 1997 pacientes, a comparação de anlodipino versus enalapril para limitar a ocorrência de trombose (CAMELOT). Destes pacientes, 663 foram tratados com anlodipino de 5 mg a 10 mg e 655 pacientes foram tratados com o placebo, em adição ao tratamento padrão das estatinas, beta-bloqueadores, diuréticos, e aspirina, por 2 anos. Os resultados da eficácia são apresentados na Tabela 1. Os resultados indicam que o tratamento com anlodipino foi associado com menos hospitalizações por angina e procedimentos de revascularização em pacientes com DAC.

Tabela 1. Incidência de desfechos clínicos significativos no estudo CAMELOT

	CAMELOT		
Resultados Clínicos N (%)	**anlodipino** (n = 663)	**Placebo** (n = 655)	**Redução de risco** (valor-p)
Desfecho Cardiovascular Composto*	110 (16.6)	151 (23.1)	31% (0.003)
Hospitalização por Angina	51 (7.7)	84 (12.8)	42% (0.002)
Revascularização Coronária	78 (11.8)	103 (15.7)	27% (0.033)

*1) Definido no estudo CAMELOT como a morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, parada cardíaca com ressuscitação, revascularização coronária, hospitalização por angina de peito, hospitalização por CHF, acidente vascular cerebral fatal ou não fatal ou ataque isquêmico transitório (AIT), qualquer diagnóstico das doenças vasculares periféricas doença (DVP) em um sujeito não previamente diagnosticado como tendo DVP ou qualquer admissão para um processo para o tratamento de DVP.
2) O desfecho cardiovascular composto (CV) foi o objetivo primário de eficácia em CAMELOT.

Uso em pacientes com insuficiência cardíaca[17]
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 combinadas 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, digitálicos e diuréticos, o anlodipino não teve qualquer efeito na mortalidade total ou cardiovascular. Nesta mesma população, o anlodipino foi associado a um aumento de relatos de edema pulmonar, apesar de não existir qualquer diferença significante na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparada ao placebo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Bruijn B, Cocco G, Tyler HM, et al. Multicenter placebo-controlled comparison of amlodipine and atenolol in mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12[Suppl 7]:S107-S109.
2. Frick MH, McGibney D, Tyler HM, et al. Amlodipine: a double-blind evaluation of the dose-response relationship in mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12[Suppl 7]:S76-S78.
3. Webster J, Robb OJ, Jeffers TA, Scott AK, Petrie JC. Once daily amlodipine in the treatment of

mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12[Suppl 7]:S72-S75.
4. Rofman BA. Long term open evaluation of amlodipine versus hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12[Suppl 7]:S94-S97.
5. Lorimer AR, Smedsrud T, Walker P, Tyler HM. Comparison of amlodipine and verapamil in the treatment of mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12[Suppl 7]:S89-S93.
6. Heber ME, Brigden G, Al-Khawaja I, Raftery EB. 24h blood pressure control with the once daily antagonist amlodipine. Br J Clin Pharmacol 1989;27:359-365.
7. Ram CVS, Kaplan NM, Burris JF, et al. Amlodipine or hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension: effects on blood pressure and lipids. J Clin Pharmacol 1988:28[Abstract]:913.
8. Chrysant SG, Chrysant C, Trus J, Hitchcock A. Antihypertensive effectiveness of amlodipine in combination with hydrochlorothiazide. Am J Hypertens 1989;2:537-541.
9. Glasser SP, Chrysant SG, Graves J, Rofman B, Koehn DK. Safety and efficacy of amlodipine added to hydrochlorothiazide therapy in essential hypertension. Am J Hypertens 1989;2:154-157.
10. Maclean D, Mitchell ET, Wilcox RG, Walker P, Tyler HM. A double-blind crossover comparison of amlodipine and placebo added to captopril in moderate to severe hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12 [Suppl 7]:S85-S88.
11. Glasser SP, West TW. Clinical safety and efficacy of once-a-day amlodipine for chronic stable angina pectoris. Am J Cardiol 1988;62:518-522.
12. Glasser SP, Wizda West T. Clinical safety and efficacy of once-a-day amlodipine for chronic stable angina pectoris. Am Heart J 1989;118:1127-1128.
13. Ezekowitz MD, Edmiston A, Hossack K, et al. Eight week double-blind crossover comparison of amlodipine and placebo in patients with stable exertional angina. Circulation 1989;80 [Suppl II]:I-I268.
14. Thadani U, Wombolt DG, Chesnie BM, et al. Amlodipine: a once daily calcium antagonist in the treatment of angina pectoris: a parallel dose-response, placebo-controlled study. Am Heart J 1989;118:1135.
15. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, et al. Efficacy and safety of amlodipine in vasospastic angina: an interim report of a multicenter, placebo-controlled trial. Am Heart J 1989;118:1128-1130.
16. 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.
17. 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

Propriedades Farmacodinâmicas

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 do anlodipino 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:

1. o anlodipino 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.

2. o mecanismo de ação do anlodipino também envolve, provavelmente, a dilatação das artérias coronárias principais e arteríolas coronárias, tanto 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, e diminui tanto a frequência de crises anginosas e o consumo de comprimidos de nitroglicerina.
O anlodipino não foi associado a qualquer efeito metabólico adverso ou alteração nos lípides plasmáticos, sendo adequada para uso em pacientes com asma, diabetes e gota.

Propriedades Farmacocinéticas
- 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.
Os estudos in vitro demonstraram que cerca de 97,5% do anlodipino circulante está ligado às proteínas plasmáticas.

- Biotransformação/Eliminação
A meia-vida de eliminação terminal plasmática é de cerca de 35 a 50 horas, e é consistente com a dose única diária. Os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são obtidos após 7 a 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.

- Uso em pacientes idosos
O tempo para alcançar o pico de concentração plasmática do anlodipino é similar para indivíduos jovens e idosos. Em pacientes idosos, o clearance de anlodipino 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 (ICC), 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, Mutagênese, Diminuição da fertilidade
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 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/m^2) estava próxima à dose máxima tolerada por camundongos, mas não por ratos.
Estudos de mutagenicidade não revelaram efeitos relacionados ao fármaco, mesmo em níveis de genes ou cromossomos.
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 de 10 mg, na base de mg/m^2).
*com base no peso do paciente de 50 kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade às diidropiridinas* ou a qualquer componente da fórmula.
*o anlodipino é um bloqueador do canal de cálcio diidropiridino.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Uso em pacientes com insuficiência cardíaca
Em um estudo placebo-controlado de longo prazo com anlodipino (PRAISE-2) em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica classes III e IV da New York Heart Association (NYHA), o anlodipino foi associado a um aumento de relatos de edema pulmonar, apesar de não existir nenhuma diferença significante na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparado com o placebo (vide “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas”).

Uso em pacientes na 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 foram estabelecidas. Portanto, o fármaco deve ser administrado com cautela nestes pacientes.

Fertilidade, gravidez e lactação
A segurança do anlodipino na gravidez humana ou lactação não foi 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 dose 50 vezes superiores à dose máxima recomendada em humanos. Consequentemente, 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. Não houve efeito sobre a fertilidade de ratos tratados com anlodipino (vide "Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos").
A experiência em seres humanos indica que o anlodipino é transferido para o leite materno humano. A proporção da concentração média de anlodipino de leite/plasma em 31 mulheres lactantes com hipertensão induzida pela gravidez foi de 0,85 após a administração de anlodipino numa dose inicial de 5 mg uma vez por dia, que foi ajustada conforme necessário (dose diária média e dose diária ajustada por peso corporal: 6 mg e 98,7 mcg/kg, respectivamente). A dose diária estimada de anlodipino no lactente através do leite materno foi de 4,17 mcg/kg.

Categoria de risco na gravidez: C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O anlodipino tem sido administrado com segurança com diuréticos tiazídicos, alfa-bloqueadores, beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), 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, fenitoína, 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 a 20 mg diariamente.
- suco de grapefruit: a coadministração de 240 mL de suco de grapefruit com uma dose oral única de 10 mg anlodipino 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 de 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 hipertensos (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 área sob a curva de concentração versus tempo [AUC]). Embora a relevância clínica desses achados seja incerta, as variações farmacocinéticas podem ser mais pronunciadas em pacientes idosos.
Inibidores fortes de CYP3A4 (por ex. cetoconazol, itraconazol, ritonavir) podem aumentar as concentrações plasmáticas do anlodipino por uma extensão superior ao diltiazem. O anlodipino deve ser usado com cautela quando administrado com inibidores da CYP3A4.
- claritromicina: a claritromicina é um inibidor de CYP3A4. Existe um risco aumentado de hipotensão em pacientes recebendo claritromicina com anlodipino. Recomenda-se observação atenta de pacientes quando o anlodipino for coadministrado com claritromicina.

- **Indutores de CYP3A4:** Após coadministração de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática de anlodipino pode variar. Portanto, a pressão arterial deve ser monitorada e a regulação da dose deve ser considerada durante e após a medicação concomitante, particularmente com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*).

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 alumínio/magnésio (antiácido) com uma dose única de anlodipino não teve efeito significante na farmacocinética do anlodipino.
- **sildenafila:** uma dose única de 100 mg de sildenafila em indivíduos com hipertensão essencial não teve efeito nos parâmetros farmacocinéticos do anlodipino. Quando o anlodipino e a sildenafila 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 mudança significante 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 significante na farmacocinética do etanol.
- **varfarina:** a coadministração de anlodipino com 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.
- **tacrolimo:** existe um risco de aumento nos níveis de tacrolimo no sangue quando coadministrado com anlodipino. A fim de evitar a toxicidade do tacrolimo, a administração do anlodipino em um paciente tratado com tacrolimo exige monitoramento dos níveis de tacrolimo no sangue e ajuste da dose de tacrolimo, quando apropriado.

Alvo Mecânico dos Inibidores da rapamicina (mTOR): os inibidores de mTOR, tais como, sirolimo, tensirolimo e everolimo são substratos da CYP3A. O anlodipino é um inibidor fraco da CYP3A. Com a utilização concomitante de inibidores de mTOR, o anlodipino pode aumentar a exposição dos inibidores de mTOR.

Medicamento/interações em testes laboratoriais: desconhecidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 º C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir 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.

Características físicas e organolépticas
- besilato de anlodipino 5 mg: comprimido branco, circular, biplano, com bordas chanfradas, em formato sextavado, sulcado em uma face e com logotipo Medley na outra.

- besilato de anlodipino 10 mg: comprimido branco, circular, biplano, com bordas chanfradas, liso em uma face e gravado Medley na outra

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O besilato de anlodipino comprimido deve ser ingerido com quantidade de líquido suficiente para deglutição, com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

No tratamento da hipertensão e da angina, a dose inicial usual de besilato de anlodipino 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 (ECA).

Uso em pacientes idosos
Os regimes posológicos habituais são recomendados. O besilato de anlodipino usado em doses semelhantes nos pacientes idosos ou jovens, é igualmente bem tolerado.

Uso em crianças
A eficácia e segurança de besilato de anlodipino em crianças não foram estabelecidas.

Uso em pacientes com insuficiência hepática
Vide “Advertências e Precauções”.

Uso em pacientes com insuficiência renal
Este medicamento pode ser empregado nas doses habituais em pacientes com insuficiência renal. 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 o 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

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

Classificação por Sistema de Órgãos (MedDRA)	**Efeitos Indesejáveis**
Distúrbios do Sistema Nervoso	dores de cabeça, tontura, sonolência
Distúrbios Cardíacos	palpitações
Distúrbios Vasculares	rubor
Distúrbios Gastrintestinais	dor abdominal, náusea
Distúrbios gerais e condições do local de administração	edema, fadiga

Nestes estudos clínicos não foram observados padrões de anormalidades laboratoriais clinicamente significantes relacionados ao anlodipino.

Os efeitos colaterais menos comumente observados na experiência pós-comercialização incluem:

Classificação por Sistema de Órgãos (MedDRA)	**Efeitos Indesejáveis**
Distúrbios Sanguíneos e do Sistema Linfático	leucopenia, trombocitopenia
Distúrbios do Metabolismo e Nutrição	hiperglicemia
Distúrbios Psiquiátricos	insônia, humor alterado
Distúrbios do Sistema Nervoso	hipertonia, hipoestesia/parestesia, neuropatia periférica, síncope, disgeusia, tremor, transtorno extrapiramidal
Distúrbios Visuais	deficiência visual
Distúrbios do Ouvido e Labirinto	tinido
Distúrbios Vasculares	hipotensão, vasculite
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinal	tosse, dispneia, rinite
Distúrbios Gastrintestinais	mudança da função intestinal, boca seca, dispepsia (incluindo gastrite), hiperplasia gengival, pancreatite, vômito
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo	alopecia, hiperidrose, púrpura, descoloração da pele, urticária
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo	artralgia, dor nas costas, espasmos musculares, mialgia
Distúrbios Renais e Urinários	polaciúria, distúrbios miccionais, noctúria
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e Mamas	ginecomastia, disfunção erétil
Distúrbios gerais e condições do local de administração	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 casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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 ingestão de 10 mg de anlodipino demonstrou uma diminuição significante na absorção do anlodipino. Em alguns casos, lavagem gástrica pode ser útil. Uma hipotensão clinicamente significante 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. O 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 às proteínas plasmáticas, a diálise não constitui um benefício.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS – 1.8326.0048

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP nº 40.796

Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano - SP

CNPJ: 10.588.595/0010-92

Fabricado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Estácio de Sá, 1144 – Campinas – SP

Indústria Brasileira

IB161120A

Atendimento ao consumidor
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014

MATERIAL RECICLÁVEL

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 16/11/2020.

Anexo B
Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens da bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
28/07/2021	Gerado após o peticionamento	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VP/ VPS	Comprimidos 5 mg e 10 mg /embalagem com 30
14/12/2020	4424369/20-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/11/2020	4035639/20-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/11/2020	VP: Dizeres Legais VPS: 6. Interações Medicamentosas e Dizeres Legais	VP/ VPS	Comprimidos 5 mg e 10 mg /embalagem com 30
02/092019	2095062/19-4	10452 -GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/08/2019	2065656/19-4	11004 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	28/08/2019	Dizeres Legais	VP/ VPS	Comprimidos 5 mg e 10 mg /embalagem com 30
20/06/2017	1238346/17-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/04/2017	0560165/17-7 NORVASC	10451 - MEDICAMENT O NOVO -Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	07/04/2017	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: 6. Interações Medicamentosas / 8. Posologia e Modo de Usar	VP/ VPS	Comprimidos 5 mg e 10 mg /embalagem com 30
07/03/2017	0365074/17-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	2582198/16-9 NORVASC	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2016	5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar	VPS	Comprimidos 5 mg e 10 mg /embalagem com 30
28/12/2016	2663330/16-2	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2016	2341716/16-1 NORVASC	10451 - MEDICAMENT O NOVO -Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	30/09/2016	VP: 2. Como este medicamento funciona? / 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? / 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? / 6. como devo usar este medicamento? / 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? / 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? VPS: 1. Indicações / 2. Resultados de eficácia / 3. Características farmacológicas / 5. Advertências e precauções / 6. Interações medicamentosas / 7. Cuidados de	VP/ VPS	Comprimidos 5 mg e 10 mg /embalagem com 30

							armazenamento do medicamento / 8. Posologia e modo de usar / 9. Reações adversas / 10. Superdose		
11/02/2016	1255818/16-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	11/02/2016	1255818/16-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	11/02/2016	Dizeres Legais	VP/ VPS	Comprimidos 5 mg e 10 mg /embalagem com 30
14/10/2015	0908598/15-0	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/10/2015	0908598/15-0	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	14/10/2015	Dizeres Legais	VP/ VPS	Comprimidos 5 mg e 10 mg /embalagem com 30
29/08/2014	0721015/14-9	10452 –GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2014	0721015/14-9	10452 –GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2014	VP: 3. Quando não devo usar este medicamento? / 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? / 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 2. Resultados de Eficácia / 4. Contraindicações / 5. Advertências e Precauções / 6. Interações Medicamentosas / 9. Reações Adversas	VP/ VPS	Comprimidos 5 mg e 10 mg /embalagem com 30
19/12/2013	1069649/13-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2013	1069649/13-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2013	VP: 2. Como este medicamento funciona? / 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Dizeres Legais VPS: 2. Resultados de Eficácia / 5. Advertências e Precauções / 6. Interações Medicamentosas / 8. Posologia e Modo de usar / 9. Reações Adversas Dizeres Legais	VP/ VPS	Comprimidos 5 mg e 10 mg /embalagem com 30
05/07/2013	0543588/13-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2013	0543588/13-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2013	Não se aplica (versão inicial)	VP/ VPS	Comprimidos 5 mg e 10 mg /embalagem com 30