

BETALOR

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Cápsulas

5 mg + 25 mg

5 mg + 50 mg

MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BETALOR

(besilato de anlodipino + atenolol)

APRESENTAÇÕES

Cápsulas 5 mg + 25 mg: embalagens com 7, 14, 15 e 30 cápsulas.

Cápsulas 5 mg + 50 mg: embalagens com 7, 14, 15 e 30 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Betalor 5 mg + 25 mg contém:

besilato de anlodipino (equivalente a 5 mg de anlodipino base)..... 6,944 mg

atenolol.....25 mg

Excipientes: carbonato de magnésio, amido, gelatina, laurilsulfato de sódio, amidoglicolato de sódio, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, corante azul FDC nº. 1 laca de alumínio e corante amarelo FDC nº. 6 laca de alumínio.

Cada cápsula de Betalor 5 mg + 50 mg contém:

besilato de anlodipino (equivalente a 5 mg de anlodipino base)..... 6,944 mg

atenolol.....50 mg

Excipientes: carbonato de magnésio, amido, gelatina, laurilsulfato de sódio, amidoglicolato de sódio, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, corante azul FDC nº. 1 laca de alumínio, corante amarelo FDC nº. 6 laca de alumínio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Betalor está indicado no tratamento da hipertensão arterial e insuficiência coronariana crônica estável.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo Avaliação da Tolerabilidade e Eficácia da Combinação de anlodipino e atenolol no Tratamento da Hipertensão Arterial - ATENAS, foi um estudo multicêntrico, aberto, randomizado e comparativo. Nas primeiras 12 semanas de estudo foi avaliada a eficácia e tolerabilidade de anlodipino e atenolol em formulação galênica única versus atenolol no tratamento da hipertensão arterial estágios 1 e 2. A análise por intenção de tratamento compreendeu 222 pacientes que foram randomicamente distribuídos em três grupos na proporção de 1:1:1, sendo os dois primeiros grupos (grupos A e B) tratados com atenolol na dose de 50 mg/dia, a qual se necessário era titulada para 100 mg/dia. O terceiro grupo (grupo C) foi randomizado para receber a combinação de anlodipino e atenolol na dose inicial de 5/25 mg/dia podendo ser titulada para 5/50 mg/dia.

Os níveis da pressão arterial sistólica e diastólica que eram semelhantes na avaliação inicial reduziram-se após 6 semanas de tratamento para valores estatisticamente menores com a combinação de anlodipino e atenolol em comparação ao atenolol em monoterapia (137,1 ± 13,0 / 86,2 ± 8,6 mmHg versus 145,2 ± 16,6 / 89,2 ± 9,3 mmHg respectivamente, p<0,05). Esta diferença persistiu ao longo do estudo tendo se acentuado na 12ª semana de tratamento (p<0,05), sendo que a redução da pressão sistólica nos pacientes que receberam a combinação de anlodipino e atenolol foi o dobro daquela obtida com o atenolol em monoterapia tanto da 6ª semana (-19,2 mmHg versus -9,5 mmHg, p<0,05) quanto na 12ª semana (-21,4 mmHg versus -10,2 mmHg, p<0,05). Do mesmo modo, a redução da pressão arterial diastólica com combinação foi cerca de 50% mais intensa que aquela induzida pelo atenolol em monoterapia (p<0,05).

Assim, 81,7% dos pacientes tratados com a combinação alcançaram PAD < 90 mmHg comparado a 61,1% dos pacientes tratados com o betabloqueador em monoterapia. (p<0,002), e 60,3% dos pacientes que receberam a combinação alcançaram valores de PAD < 85 mmHg comparado com apenas 46,3% dos pacientes tratados somente com o atenolol em monoterapia (p<0,04). Em relação aos efeitos metabólicos as duas estratégias terapêuticas não induziram alterações significativas nos parâmetros do metabolismo lipídico e, quanto ao metabolismo da glicose embora não se tenha observado com os dois tratamentos alterações significativas nos valores da glicemia e insulinemia de jejum e após sobrecarga de glicose, o cálculo do índice de sensibilidade à insulina que era semelhante nos dois grupos no período basal (4,12 ± 1,27 mg.UI⁻¹ e 4,56 ± 1,58 mg.UI⁻¹ para o grupo atenolol em monoterapia e grupo combinação respectivamente) tornou-se na 12ª semana de tratamento significativamente diferente e menor (p<0,05) no grupo tratado com o atenolol em monoterapia (3,89 ± 1,32 mg.UI⁻¹) quando comparado ao grupo tratado com a combinação de anlodipino e atenolol (4,48 ± 1,54 mg.UI⁻¹).

Na 12ª à 48ª semanas no estudo ATENAS foi avaliada em longo prazo a eficácia anti-hipertensiva, tolerabilidade, segurança e o impacto sobre o metabolismo da glicose da combinação de atenolol 25 a 50 mg e anlodipino 5 mg (em formulação galênica única diária) comparada à combinação livre de atenolol 50 a 100 mg com clortalidona 12,5 a 25 mg/dia (em única tomada diária) a pacientes hipertensos primários estágios 1 e 2.

As duas combinações de atenolol com clortalidona e com anlodipino foram eficazes em reduzir significativamente e de forma progressiva as pressões arteriais sistólica e diastólica durante as 36 semanas de tratamento deste segundo período do estudo ATENAS, atingindo na 48ª semana valores médios de 130,9±2,6 / 82,5±1,0 mmHg no grupo atenolol associado a clortalidona e de 126,6±1,9 / 78,8±1,0 mmHg no grupo atenolol + anlodipino, sendo que a redução da pressão arterial com a combinação atenolol associado a anlodipino foi significativamente mais intensa (p < 0,05) em todas as visitas, com exceção das semanas 24 para a sistólica e 42 para a diastólica.

A maior redução da pressão arterial e alcance de menores patamares pressóricos com combinação fixa de anlodipino e atenolol permitiu, ao longo do estudo, que um maior percentual de pacientes tivesse a pressão arterial controlada tanto para o critério de PAD < 90 mmHg (entre 87,7% e 95,9%, da 18ª semana até a 36ª semana) quanto para a PAD ≤ 85 mmHg (entre 69,9 % e 90,2%, da 18ª semana até a 42ª semana) quando comparado com a combinação do atenolol com a clortalidona.

A análise individualizada da frequência média de eventos adversos específicos durante as 36 semanas de seguimento desta fase do estudo revelou que o grupo que recebeu a combinação de atenolol e clortalidona em comparação ao grupo atenolol e anlodipino apresentou maior incidência de

bradicardia (8,6% versus 3,5%), cefaleia (3,4% versus 1,9%), alteração do perfil dos lipídeos plasmáticos (16,5% versus 8,7%) e alterações glicêmicas (20,9% versus 14,1%). Quanto ao metabolismo da glicose, o cálculo do índice de sensibilidade à insulina avaliado nas semanas 18, 30 e 48 (figura 4) revelou para o grupo de pacientes tratados com a combinação de atenolol e clortalidona valores deste índice inferiores e estatisticamente diferentes quando comparado ao grupo que recebeu a combinação de atenolol e anlodipino ($\leq 3 \text{ mg.U}^{-1}$ vs 4,13 a 3,46 mg.U^{-1} , respectivamente)

Em estudo cujo objetivo foi determinar se o anlodipino apresenta um efeito anti-iscêmico aditivo quando associado ao atenolol, em pacientes pós-infarto e com isquemia induzida pelo exercício, foram avaliados pacientes pós-infartados, com idade média entre 40 a 70 anos e fração de ejeção $\geq 40\%$, randomizados para receber atenolol associado a anlodipino ou atenolol associado a placebo. Concluiu-se que a combinação de atenolol e anlodipino foi mais eficaz no controle da angina, na melhora do limiar isquêmico e no padrão de contratilidade em repouso quando comparado com atenolol associado a placebo

Pacientes com doença arterial coronariana estável foram avaliados e randomizados para receber anlodipino associado a placebo, atenolol associado a placebo e após, a combinação de atenolol e anlodipino. O anlodipino em monoterapia e a combinação prolongaram o tempo de exercício para ocorrência de depressão do segmento ST 0.1-mV em 29 e 34% respectivamente ($p < 0,001$) versus 3% com atenolol ($p = \text{ns}$). Durante a monitorização por *Holter*, a frequência de episódios isquêmicos diminuiu em 28% com anlodipino ($p = 0,083$), em 57% com atenolol ($p < 0,001$) e em 72% com a combinação ($p < 0,05$ x monoterapia; $p < 0,001$ x placebo). O tempo de exercício para se ter angina aumentou em 29% com anlodipino ($p < 0,01$), em 16% com atenolol ($p < 0,05$) e em 39% com a combinação ($p < 0,005$ x placebo, atenolol e anlodipino). Em pacientes com angina, o tempo total de exercício aumentou em 16% com anlodipino ($p < 0,001$), em 4% com atenolol ($p = \text{ns}$) e em 19% com a combinação ($p < 0,05$ x placebo e qualquer monoterapia). A combinação foi mais eficaz em ambas as avaliações do que qualquer dos dois agentes utilizados isoladamente.

Pacientes com *angina pectoris* que permanecem sintomáticos apesar de terem efeito betabloqueador eficaz, foram avaliados para o uso aditivo de um antagonista dos canais de cálcio diidropiridínico, em estudo paralelo, duplo-cego, randomizado, controlado com 147 pacientes com angina e teste de esforço positivo para isquemia, apesar do betabloqueio ideal com atenolol (frequência cardíaca em repouso < 60 batimentos/min). Os pacientes foram randomizados para o atenolol e/ou o placebo (controle), e atenolol e/ou o anlodipino. O principal resultado avaliado foi a tolerância ao exercício após 8 semanas, em comparação com linha de base. O número de pacientes com dor torácica durante o exercício diminuiu significativamente no grupo que recebeu anlodipino ($p = 0,04$ vs controle). O subgrupo de pacientes com início de dor torácica precoce (< 6 minutos) mostrou um aumento significativo para o tempo de ocorrência de dor no peito após a adição de anlodipino ($p < 0,0001$ vs controle). No grupo com anlodipino, a depressão do segmento ST e o duplo-produto em carga de trabalho submáxima diminuiu para 0,4 milímetros (0,56) ($p = 0,03$ vs controle) e 1.223 (2.652) batimentos/min x mm de Hg ($p = 0,01$ vs controle). O número de pacientes em cada grupo, com eventos adversos não foi diferente.

Kohlmann Jr., O.: Avaliação da tolerabilidade e eficácia da combinação de anlodipino e atenolol no tratamento da hipertensão arterial – Estudo ATENAS, Revista Brasileira de Medicina, v. 68, n. 4, p. 98-105, 2011.

Kohlmann Jr., O.: Avaliação comparativa em Longo Prazo da Eficácia, Tolerabilidade e Efeitos Metabólicos de Combinações de Atenolol com Anlodipino ou Clortalidona no Tratamento da Hipertensão Arterial – sub-análise do Estudo ATENAS, Revista Brasileira de Medicina, v. 69, n. 3, 2012.

Davies et al: effects of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. JACC 25(3):619-25, 1995

Dunselman P; Am. Value of the Addition of Amlodipine to Atenolol in Patients With Angina Pectoris Despite Adequate Beta Blockade Am J. Cardiol, 1998; 81:128-132.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O besilato de anlodipino pertence ao grupo dos antagonistas dos canais de cálcio diidropiridínicos. Provoca a inibição do fluxo transmembrana de íons cálcio (no músculo cardíaco) seletivamente, através de membranas celulares. É um vasodilatador arterial periférico que atua diretamente no músculo liso vascular e causa redução na resistência vascular periférica e redução da pressão arterial. Na angina de esforço reduz a resistência periférica total contra a qual o coração trabalha e reduz a demanda miocárdica de oxigênio em qualquer nível de exercício.

Como com outros antagonistas dos canais de cálcio, em pacientes com função ventricular normal, ocorre um discreto aumento na frequência cardíaca sem influência significativa na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. Estudos demonstraram que o besilato de anlodipino não está associado a um efeito inotrópico negativo quando administrado na dose terapêutica, mesmo quando administrado com betabloqueadores. Não produz alteração na função nodal sinoatrial ou atrioventricular.

O atenolol é um betabloqueador cardio-seletivo, ou seja, age predominantemente bloqueando os receptores β_1 que se situam principalmente nas fibras miocárdicas, apresentando menor ação sobre os receptores β_2 (localizados na musculatura lisa dos brônquios e dos vasos periféricos). Apresenta, portanto, menor possibilidade de efeitos adversos quando comparado aos betabloqueadores não seletivos, em pneumopatas crônicos, asmáticos, fumantes, portadores de vasculopatias periféricas e diabéticos. Entretanto, este efeito preferencial não é absoluto, pois em altas doses, a cardiosseletividade não é observada. É provável que a ação do atenolol na redução da frequência e contratilidade cardíaca, faça com que ele seja eficaz na eliminação ou redução de sintomas de pacientes com angina.

Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral de doses terapêuticas, o anlodipino é bem absorvido com picos de níveis plasmáticos que ocorrem 6 a 12 horas após a administração da dose. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64 e 80%. O volume de distribuição é de aproximadamente 21L/kg. A absorção do anlodipino não é alterada pela ingestão de alimentos. A meia-vida de eliminação terminal plasmática é cerca de 35 a 50 horas, o que é consistente com a dose única diária. Os níveis do *steady-state* plasmático 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.

O anlodipino não foi associado a qualquer efeito metabólito adverso ou alteração nos lipídeos plasmáticos, sendo adequado para o uso em pacientes com asma, diabetes ou gota.

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

A absorção do atenolol após a administração oral é consistente, mas incompleta (aproximadamente 40 a 50%), com picos de concentração plasmática que ocorrem 2 a 4 horas após a administração da dose. Os níveis sanguíneos de atenolol são consistentes e sujeitos à pequena variabilidade. Não há metabolismo hepático significativo e mais de 90% da quantidade absorvida alcança a circulação sistêmica inalterada. A

meia-vida plasmática é cerca de 6 horas, mas pode se elevar na presença de comprometimento renal grave, uma vez que os rins são a principal via de eliminação. O atenolol penetra muito pouco nos tecidos devido a sua baixa solubilidade lipídica, e sua concentração no cérebro é baixa. Sua ligação às proteínas plasmáticas é baixa (aproximadamente 3%). O atenolol é efetivo por pelo menos 24 horas após dose oral única diária. Essa simplicidade de dose facilita a aceitação do tratamento por parte do paciente.

Betalor é a combinação de dois anti-hipertensivos, os quais apresentam ações complementares e sinérgicas. Assim, quando comparado com os componentes isolados, se obtém um maior efeito anti-hipertensivo e menor incidência de efeitos adversos (dose-dependente). Portanto, a combinação entre atenolol e anlodipino demonstra ser mais eficaz e tolerável em relação aos fármacos isolados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de Betalor é contraindicado em pacientes com bradicardia sinusal, bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau, choque cardiogênico, hipotensão e insuficiência cardíaca descompensada.

Não se recomenda o emprego de Betalor em casos de insuficiência cardíaca quando os sintomas não estiverem sob controle, em casos de doença arterial obstrutiva periférica ou em portadores de feocromocitoma.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade a um ou mais componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Betalor não deve ser administrado a pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, podendo ser introduzido com cuidado após a sua compensação (devido à ação inotrópica negativa do atenolol). Se durante o tratamento com Betalor aparecer insuficiência cardíaca congestiva, este produto deve ser temporariamente suspenso até que a insuficiência cardíaca tenha sido controlada.

Betalor pode mascarar os sintomas decorrentes da hipoglicemia em pacientes diabéticos (devido à ação do atenolol). Devido ao atenolol agir predominantemente sobre os betareceptores cardíacos (β_1), pode ser utilizado em baixas doses e com os devidos cuidados em portadores de doenças crônicas obstrutivas das vias aéreas. Todavia, em pacientes asmáticos pode ocorrer um aumento da resistência das vias aéreas. Em portadores de doença cardíaca isquêmica, do mesmo modo que com qualquer medicamento que possua um betabloqueador, o tratamento não deve ser interrompido abruptamente.

Deve-se ter cautela ao se administrar Betalor conjuntamente com agentes antiarrítmicos, como a disopirâmida e amiodarona. Deve ser usado com cautela quando administrado conjuntamente com o verapamil em pacientes com função ventricular comprometida ou com anormalidades de condução.

Como ocorre com qualquer fármaco que contenha um betabloqueador, pode-se decidir suspender a sua administração antes de uma cirurgia. Neste caso, a última dose do medicamento deve ser administrada 48 horas antes do início da anestesia. Se por outro lado for decidido continuar o tratamento, deve-se tomar cuidado ao usar agentes anestésicos tais como éter, ciclopropano e tricloroetileno. Se ocorrer dominância vagal, esta pode ser corrigida pela injeção de 1 a 2 mg de atropina por via intravenosa.

Estudos clínicos com anlodipino em pacientes com classe funcional II ou III (NYHA) não demonstraram piora da insuficiência cardíaca baseada nas medidas do tempo de exercício, sintomas ou pela medida da fração de ejeção. Também foi demonstrado que o uso de anlodipino em associação com diuréticos, digitais e inibidores da ECA não aumentou a mortalidade e morbidade em pacientes com classe funcional III ou IV.

A administração de anlodipino concomitante com indutores conhecidos da CYP3A4 pode acarretar na variação da concentração plasmática de anlodipino. Portanto, a pressão arterial deve ser monitorada e o ajuste da dose deve ser considerado durante e após a medicação concomitante, particularmente com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*).

Insuficiência hepática: Recomenda-se cautela ao se administrar Betalor neste tipo de paciente, visto que a meia-vida do anlodipino é prolongada nos mesmos.

Na estenose aórtica grave, o uso de qualquer vasodilatador periférico pode induzir, se bem que raramente, à hipotensão aguda.

Gravidez e lactação: Betalor deve ser usado durante a gravidez somente quando o benefício esperado se sobreponha ao risco potencial ao feto.

Betalor não deve ser usado por lactantes. O anlodipino é excretado no leite humano. A proporção da dose materna recebida pelo bebê foi estimada com um intervalo interquartil de 3 a 7%, com um máximo de 15%. O efeito do anlodipino em crianças é desconhecido. A decisão de continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar a terapêutica com Betalor deve ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com anlodipino para a mãe.

Categoria de risco na gravidez: D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso em idosos e crianças

Pacientes idosos: deve ser iniciado o tratamento com Betalor com a menor dose e reajustar, se necessário.

Uso em crianças: a segurança e eficácia de Betalor não foram estabelecidas em crianças.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A seguir são listadas as principais interações relacionadas aos componentes ativos de Betalor de acordo com o potencial de gravidade:

1) anlodipino

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-MEDICAMENTO

-Gravidade: Maior

Efeito de interação: hipercalemia, bradicardia, bloqueio atrioventricular e/ou parada sinusal.

Medicamento: dantrolene.

Efeito de interação: aumento de exposição à domperidona e prolongamento do intervalo QT.

Medicamento: domperidona.

Efeito de interação: hipercalemia (aumento dos níveis de potássio no sangue) e depressão cardíaca.

Medicamento: amiodarona e atazanavir.

Efeito de interação: aumento de exposição ao fentanil.

Medicamento: fentanil.

Efeito de interação: Aumento do risco de cardiotoxicidade.

Medicamento: droperidol.

Efeito de interação: diminuição da exposição ao 5-fluoracil.

Medicamento: tegafur.

Efeito de interação: aumento da concentração de anlodipino.

Medicamento: telaprevir, claritomicina e conivaptano.

Efeito de interação: diminui a resposta ao clopidogrel.

Medicamento: clopidogrel.

Efeito de interação: diminuição de exposição para substratos do CYP3A4.

Medicamento: carbamazepina.

Efeito da interação: Alteração na concentração plasmática de anlodipino.

Medicamento: Rifampicina e outros indutores conhecidos da CYP3A4.

-Gravidade: Moderada

Efeito de interação: hipotensão e/ou bradicardia.

Medicamento: acebutolol, alprenolol, amprenavir, bisoprolol, bucindolol, buflomedil, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, nebivolol, pindolol, propranolol, sotalol e timolol.

Efeito de interação: diminui a eficácia do anlodipino.

Medicamento: pioglitazona, dexametasona, rifabutina e bosentana.

Efeito de interação: aumento do risco de toxicidade à ciclosporina (disfunção renal, colestase e parestesia).

Medicamento: ciclosporina.

Efeito de interação: aumento do risco de toxicidade ao anlodipino (tontura, hipotensão, rubor, cefaleia e edema periférico).

Medicamento: dalfopristina e quinupristina.

Efeito de interação: aumento da concentração sérica de anlodipino e toxicidade (tontura, hipotensão, rubor, cefaleia e edema periférico).

Medicamento: fluconazol, cetoconazol e itraconazol.

Efeito de interação: aumento da concentração sérica dos bloqueadores dos canais de cálcio.

Medicamento: indinavir.

Efeito de interação: aumento da concentração sérica do anlodipino.

Medicamento: delavirdina.

Efeito de interação: aumento da concentração sérica do anlodipino.

Medicamento: fosamprenavir.

Efeito de interação: redução da eficácia dos bloqueadores de canais de cálcio.

Medicamento: rifapentina.

Efeito de interação: aumento da concentração sérica e toxicidade dos bloqueadores dos canais de cálcio.

Medicamento: posaconazol.

Efeito de interação: aumento da concentração sérica de anlodipino e toxicidade potencial (tontura, cefaleia, rubor, edema periférico, hipotensão e arritmia cardíaca).

Medicamento: ritonavir.

Efeito de interação: aumento do risco da toxicidade do anlodipino (tontura, cefaleia, rubor, edema periférico, hipotensão e arritmia cardíaca).

Medicamento: saquinavir.

Efeito de interação: aumento da concentração sérica dos bloqueadores dos canais de cálcio do diidropiridona.

Medicamento: voriconazol.

-Gravidade: Menor

Efeito de interação: aumento do risco de hemorragia gastrointestinal e/ou antagonismo do efeito hipotensivo.

Medicamento: dexetoprofeno, diclofenaco, diflunisal, dipirona, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolaco, lornoxicam, meclofenamato, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, sulindaco, tenoxicam, ácido flufenâmico, ácido mefenâmico, ácido niflumico e ácido tiaprofênico.

Efeito de interação: aumento do risco de insuficiência cardíaca.

Medicamento: epirubicina.

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-PLANTA MEDICINAL

-Gravidade Maior:

Efeito de interação: alteração na concentração plasmática de anlodipino e ou redução da biodisponibilidade dos bloqueadores de canais de cálcio.

Planta Medicinal: Erva de São João (*Hypericum perforatum*).

-Gravidade: Moderada

Efeito de interação: reduz o efeito hipotensivo dos bloqueadores de canais de cálcio.

Planta Medicinal: ephedra (*Ma Huang*, tipo de planta originária da china).

Efeito de interação: reduz a eficácia dos bloqueadores de canais de cálcio.

Planta Medicinal: óleo de menta.

Efeito de interação: reduz a eficácia dos bloqueadores dos canais de cálcio.

Planta Medicinal: yoimbina.

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-ALIMENTO

-Gravidade: Moderada

Efeito de interação: aumenta a concentração sérica do anlodipino.

Alimento: suco de *grapefruit* (toranja).

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-EXAME LABORATORIAL

Efeito de interação: pode ocorrer aumento dos níveis de ALT e AST.

2) atenolol

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-MEDICAMENTO

- Gravidade: Maior

Efeito da interação: diminui a eficácia tanto do bloqueador beta-adrenérgico, quanto do agonista β_2 .

Medicamento: albuterol, bambuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, metoprolol, salmeterol e terbutalina.

Efeito da interação: hipotensão e bradicardia.

Medicamento: amiodarona e dronedarona.

Efeito da interação: resposta exagerada a retirada da clonidina (hipertensão aguda).

Medicamento: clonidina.

Efeito da interação: aumento no risco de hipotensão, bradicardia e distúrbios de condução AV.

Medicamento: diltiazem, verapamil e flingolimode.

Efeito da interação: resposta hipotensiva exagerada.

Medicamento: fenoldopam.

Efeito da interação: hipotensão grave.

Medicamento: fentanil.

- Gravidade: Moderada

Efeito da interação: hipoglicemia, hiperglicemia ou hipertensão.

Medicamento: agentes antidiabéticos (por exemplo: acarbose, clorpropramida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliburida, insulina, insulina aspartato recombinante, insulina glulisina, insulina lispro recombinante, isoetarina, metformina, repaglinida, tolbutamida e troglitazona).

Efeito da interação: resposta hipotensora exagerada a primeira dose de bloqueador alfa.

Medicamento: alfuzosina, bunazosina, doxazosina, moxisilite, fenoxibenzamida, fentolamina, prazosina, tamsulosina, terazosina, trimazosina e urapidil.

Efeito da interação: hipotensão e ou bradicardia.

Medicamento: felodipino, lacidipino, lercanidipino, manidipino, nicardipina, nivaldipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipino, pranidipino, quinidina e verapamil.

Efeito da interação: hipotensão, bradicardia e distúrbios na condução AV.

Medicamento: glicosídeos digitálicos, bepridil, flunarizina, galopamil, lidoflazina, mibefradil e perexilina.

Efeito da interação: atenuação da resposta a arbutamina pelo betabloqueador, resultando em testes confiáveis da arbutamina.

Medicamento: arbutamina.

Efeito da interação: hipoglicemia e ou toxicidade a fenazotiazinas.

Medicamento: clorpromazina, clorprotixeno e triflupromazina.

Efeito da interação: bradicardia e diminuição do débito cardíaco.

Medicamento: disopiramida.

Efeito da interação: aumenta o clearance dos betabloqueadores.

Medicamento: metimazol.

Efeito da interação: aumento da resposta hipertensiva, taquicardia ou arritmias, durante stress psicológico ou exposição às catecolaminas exógenas.

Medicamento: metildopa.

Efeito da interação: hipertensão rebote.

Medicamento: moxonidina.

Efeito da interação: risco de aumento do tempo de protrombina ou INR.

Medicamento: varfarina.

Efeito da interação: hiperglicemia

Medicamento: diazóxido.

- Gravidade: Menor

Efeito da interação: efeito anti-hipertensivo diminuído.

Medicamento: aceclofenaco, carprofeno, clometacina, clonixina, dexcetoprofeno, diclofenaco, diflunisal, dipirona, fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, indoprofen, cetoprofeno, cetorolaco, lornoxicam, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifembutazona, fenilbutazona, piroxicam, tenoxicam e zomepiraco.

Efeito da interação: reduz a eficácia do atenolol.

Medicamento: ampicilina.

Efeito da interação: aumenta o risco dos efeitos adversos da dolasetrona (cefaleia, hipotensão, bradicardia e tontura).

Medicamento: dolasetrona.

Efeito da interação: aumento exagerado ou prolongado do risco de broncoconstrição.

Medicamento: metacolina.

Efeito da interação: potencial interferência com a ação tocolítica da ritodrina.

Medicamento: ritodrina.

Efeito da interação: efeito anti-hipertensivo diminuído.

Medicamento: ácido flufenâmico, ácido mefenâmico, ácido niflúmico e ácido tiaprofênico.

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-SUBSTÂNCIA QUÍMICA

- Gravidade: Moderada

Efeito da interação: síndrome alcalina (hipercalcemia e alcalose metabólica) e insuficiência renal.

Medicamento: carbonato de cálcio.

- Gravidade: Menor

Efeito da interação: reduz a eficácia do atenolol.

Substância Química: hidróxido de alumínio, cálcio, carbonato de magnésio e hidróxido de magnésio.

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-PLANTA MEDICINAL

- Gravidade: Moderada

Efeito da interação: hipotensão.

Planta Medicinal: *Angelica sinensis* (dong quai).

Efeito da interação: redução do efeito hipotensivo dos bloqueadores beta-adrenérgicos e dos diuréticos.

Planta Medicinal: Ephedra (*Ma Huang*, tipo de planta originária da china).

Efeito da interação: diminui a eficácia dos betabloqueadores.

Planta Medicinal: *Hypericum perforatum*.

Efeito da interação: reduz a eficácia dos bloqueadores beta-adrenérgicos.

Planta Medicinal: yoimbina, ginseng.

INTERAÇÃO MEDICAMENTO-ALIMENTO

- Gravidade: Moderada

Efeito da interação: hipoglicemia, hiperglicemia ou hipertensão.

Alimento: goma guar.

Efeito da interação: diminuição da concentração plasmática média do atenolol.

Alimento: suco de laranja.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua 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.

Aspecto do medicamento:

Betalor 5 mg + 25 mg: cápsula branca e vermelha, contendo em seu interior pó branco e comprimido revestido circular de cor verde.

Betalor 5 mg + 50 mg: cápsula branca e azul, contendo em seu interior pó branco e comprimido revestido circular de cor verde.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento deve ser administrado por via oral.

Recomenda-se, para pacientes que não tenham recebido tratamento medicamentoso anti-hipertensivo anterior, o emprego de uma dose inicial de Betalor 5 mg + 25 mg uma vez ao dia. O mesmo recomenda-se para pacientes idosos ou com alterações renais e/ou hepáticas. A dosagem de Betalor deve ser sempre titulada de acordo com a resposta do paciente e reajustar, se necessário, até a dose máxima diária recomendada de Betalor 5 mg + 50 mg.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas observadas no Estudo ATENAS:

No braço comparativo entre atenolol e a combinação fixa de atenolol e anlodipino, ao final da 12ª semana de tratamento os eventos adversos mais frequentes foram:

- 1) Incidência $\geq 10\%$: hiperglicemia e tolerância diminuída à glicose ou diabetes (10,2%);
- 2) Incidência $\geq 1\%$: bradicardia (8,5%) e cefaleia (2,8%).

No braço comparativo entre a combinação fixa de atenolol e anlodipino e a combinação livre de atenolol e clortalidona foram observados:

- 1) Incidência $\geq 10\%$: alterações glicêmicas (14,1%);
- 2) Incidência $\geq 1\%$: bradicardia (3,5%), alteração do perfil dos lípides plasmáticos (8,7%), edema de membros inferiores (6,1%) e cefaleia (1,9%).

A seguir são classificadas as reações adversas de acordo com as frequências observadas para os componentes ativos de Betalor isoladamente:

1) anlodipino

-Efeitos cardiovasculares:

Reação muito comum ($> 1/10$): edema periférico.

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): rubor facial e edema periférico (comum na dose 2,5 mg por dia).

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): palpitações e taquiarritmias (supraventricular e ventricular).

-Efeitos dermatológicos:

Reação muito comum ($> 1/10$): rubor.

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): rash.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): descoloração da pele, urticária, pele seca, alopecia, dermatite ou sensação de pele fria.

-Efeitos gastrintestinais:

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): dor abdominal, anorexia, náusea e constipação.

Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): Foram relatados 3 casos de hiperplasia gengival sem inflamação.

-Efeitos hematológicos:

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): púrpura.

-Efeitos musculoesqueléticos:

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): mialgia, artralgia e câibras.

-Efeitos neurológicos:

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): tremor, vertigem, insônia, sonhos anormais, ataxia, apatia, amnésia e agitação.

-Efeitos oftalmológicos:

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): visão anormal, dor no olho, conjuntivite, diplopia, olho seco ou alterações na acomodação visual.

-Efeitos otológicos:

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): tinnitus.

- Efeitos renais:

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): frequência aumentada da urina e noctúria, incluindo enurese.

-Efeitos respiratórios:

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): Dispneia e tosse.

A literatura cita ainda as seguintes reações adversas, sem frequências conhecidas: prurido generalizado, ginecomastia, cefaleia, tontura, distúrbios do sono, ansiedade e depressão.

2) atenolol

-Efeitos cardiovasculares:

Reação muito comum ($> 1/10$): bradicardia.

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): hipotensão postural e extremidades frias.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): piora da insuficiência cardíaca e precipitação de bloqueio cardíaco.

Reação rara ($> 1/10.000$ e < 1.000): fenômeno de Raynaud (em pacientes suscetíveis) e piora da claudicação intermitente, se esta já estiver presente.

-Distúrbios psiquiátricos:

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): distúrbios do sono do tipo observado com outros betabloqueadores.

Reação rara ($> 1/10.000$ e < 1.000): alterações de humor, pesadelos, confusão, psicoses e alucinações.

-Distúrbios do sistema nervoso:

Reação muito comum ($> 1/10$): tontura e cansaço.

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): ataxia, sonhos vívidos e/ou insônia.

Reação rara ($> 1/10.000$ e < 1.000): cefaleia.

-Distúrbios oculares:

Reação rara ($> 1/10.000$ e < 1.000): olhos secos e distúrbios visuais.

-Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): broncoespasmo em pacientes com asma brônquica ou história de queixas/complicações asmáticas ou obstrutivas pulmonares.

-Distúrbios gastrintestinais e hepatobiliares:

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): constipação, náusea e diarreia.

-Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): alopecia, reações cutâneas psoriasiformes, exantema, rash cutâneo, lúpus eritematoso sistêmico e anafilaxia (o atenolol pode contribuir para a gravidade e refratariedade do tratamento anafilático ou de reações de hipersensibilidade).

-Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas:

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): disfunção sexual (por exemplo, impotência, diminuição de libido e redução nas taxas de relação sexuais)

-Distúrbios gerais:

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): fadiga.

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

10. SUPERDOSE

Pode ocorrer hipotensão e, com menor frequência, insuficiência cardíaca congestiva em casos de superdosagem. O tratamento deve visar inicialmente, a remoção de qualquer quantidade do fármaco não absorvido através da indução de vômitos, lavagem gástrica e/ou administração de carvão ativado. O atenolol pode ser removido da circulação por hemodiálise. O anlodipino não é dialisável, sendo aconselhável adotar medidas gerais de suporte (instalação de monitorização cardíaca e respiratória com aferições frequentes da pressão arterial), infusão de fluidos e substâncias vasopressoras. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos dos bloqueadores de canal de cálcio (anlodipino).

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

III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0575

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann – CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar
São Paulo – SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.428 – São Paulo - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
30/06/2014	0511592/14-2	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	VP/ VPS	Cápsulas 5 mg + 25 mg: Cápsulas 5 mg + 50 mg:
17/08/2018	0812197/18-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas	VP/ VPS	Cápsulas 5 mg + 25 mg: Cápsulas 5 mg + 50 mg:
18/04/2019	0353139/19-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/09/2018	0939827/18- 9	1440 – MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	14/01/2019	VP III – Dizeres Legais VPS 9. Reações Adversas	VP/ VPS	Cápsulas 5 mg + 25 mg: Cápsulas 5 mg + 50 mg:
27/07/2021	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Cápsulas 5 mg + 25 mg: Cápsulas 5 mg + 50 mg: