

**Respiratório:** tosse, dispneia.

**Pele/Anexos:** alopecia.

**Sentidos especiais:** alteração de paladar, ruído no ouvido.

**Urinário:** aumento na frequência urinária.

**Vascular (extracardiaco):** vasculite.

**Visão:** distúrbios visuais.

**Células brancas do sangue/Sistema reticuloendotelial:** leucopenia.

Raramente foram observadas 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 besilato de 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.

**ATENÇÃO: este produto, na concentração de 10 mg, contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.**

**Alteração em exames clínicos laboratoriais.**

Não há dados na literatura sobre interferência do besilato de anlodipino nos exames laboratoriais.

**Posologia:**

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

Não é necessário ajuste de dose de besilato de anlodipino na administração concomitante com diuréticos tiazídicos, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Uso em Idosos

O besilato de anlodipino usado em doses semelhantes em idosos e jovens é igualmente bem tolerado. Desta maneira são recomendados os regimes posológicos habituais.

Uso em Crianças

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

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Vide item "Advertências e Precauções".

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

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

**Superdosagem:**

Em humanos, a experiência com superdosagem intencional é limitada. Em alguns casos, lavagem gástrica poderá ser necessária. Os dados disponíveis sugerem que uma grande superdosagem poderia resultar em excessiva vasodilatação periférica, levando então a uma acentuada e provavelmente prolongada hipotensão sistêmica. Uma hipotensão clinicamente significante devido à superdosagem do besilato de anlodipino requer medida de suporte cardiovascular ativa, incluindo monitorização 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 besilato de anlodipino é altamente ligado às proteínas plasmáticas, a diálise não constitui um benefício para o paciente.

**Pacientes idosos:**

O tempo para alcançar o pico de concentração plasmática é similar para indivíduos jovens e idosos. Em pacientes idosos o clearance do besilato de anlodipino tende a estar diminuído resultando em aumentos na área sob a curva (AUC) e na meia-vida de eliminação plasmática. O besilato de anlodipino usado em doses semelhantes em idosos e jovens é igualmente bem tolerado. Desta maneira são recomendados os regimes posológicos habituais.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Registro M.S. nº 1.0235.0536  
Farm. Resp.: Drª Erika Santos Martins  
CRF-SP nº 37.386

Registrado por: **EMS S/A.**  
Rua Com. Carlo Mário Gardano, 450  
S. B. do Campo/SP - CEP 09720-470  
C. N. P. J. 57.507.378/0001-01  
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: **EMS S/A.**  
Hortolândia/SP

"Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho"

**SAC 0800-19194**  
www.ems.com.br

088628

## besilato de anlodipino



**FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES**

Comprimidos. Caixa com 20 e 30 Comprimidos  
Embalagem fracionável contendo 60 e 90 comprimidos de 5mg e 10mg.

**USO ADULTO**

**USO ORAL**

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de 5 mg contém:

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

excipiente\*\* q.s.p. ....1 com.

\*equivalente a 5 mg de anlodipino.

\*\* (croscarmellose sódica, fosfato de cálcio dibásico, estearato de magnésio, celulose microcristalina)

Cada comprimido de 10 mg contém:

besilato de anlodipino\* .....13,87 mg

excipientes\*\* q.s.p. ....1 com.

\*equivalente a 10 mg de anlodipino.

\*\* (croscarmellose sódica, fosfato de cálcio dibásico, estearato de magnésio, corante alumínio laca amarelo tartrazina, celulose microcristalina)

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

O besilato de anlodipino é um agente anti-hipertensivo.

O produto deve ser conservado à temperatura ambiente (15°C e 30°C). Proteger o produto da luz e manter em lugar seco.

O número do lote e as datas de fabricação e validade deste medicamento estão impressos na embalagem do produto. Este produto não deve ser utilizado vencido, pois pode ser prejudicial a sua saúde.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

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

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis tais como: dor de cabeça, inchaço, cansaço, dor de cabeça, sonolência, dor abdominal, náusea, rubor, palpitações e tontura. Outros eventos adversos menos frequentes estão mencionados no item "Reações Adversas".

**ATENÇÃO: Este produto, na concentração de 10 mg, contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

Este produto é contraindicado em pacientes com conhecida sensibilidade à droga ou aos componentes da fórmula.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.

**NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.**

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

**Características:**

O besilato de anlodipino é um pó cristalino branco, de nome químico 3-etil-5-metil-2-(2-aminoetoximetil)-4-(2-clorofenil)-1,4-didro-6-metil-3,5-piridinodicarboxilato benzenosulfonato e fórmula molecular  $C_{28}H_{32}ClN_2O_8 \cdot C_6H_5O_2S$ . O seu peso molecular é de 567,1. Apresenta-se ligeiramente solúvel em água e fracamente solúvel em etanol.

O anlodipino é um inibidor do influxo de cálcio (bloqueador do canal lento de cálcio ou antagonista do íon cálcio) e inibe o influxo transmembrana do íon cálcio no interior dos músculos cardíacos e liso.

O mecanismo de ação se dá através do efeito relaxante direto na musculatura vascular lisa. O mecanismo preciso pelo qual o anlodipino alivia a angina não está completamente definido, mas o anlodipino reduz o grau de isquemia total pelas duas seguintes ações: o anlodipino dilata as arteríolas periféricas e, desta maneira, reduz a resistência periférica total (afterload) 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 do anlodipino envolve provavelmente também 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

BU- 16057/LAETUS 313



significantes na pressão sanguínea durante intervalo de 24 horas, tanto nas posições supina quanto 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 1mm de depressão no segmento ST, e diminui a frequência de crises anginosas e o consumo de comprimidos de nitroglicerina.

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

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

Uso em Pacientes com Doença Arterial Coronária (DAC)

Os efeitos de anlodipino em morbidade e mortalidade cardiovascular, a progressão de arteriosclerose coronária e arteriosclerose carotídea, foram estudados num estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, que acompanhou por 3 anos, 825 pacientes com doença arterial coronária definida angiograficamente. Embora não tenha existido nenhum efeito demonstrável da velocidade de progressão das lesões na artéria coronária, o anlodipino impediu a progressão do espessamento da carótida íntima-média. 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 (PTCA), revascularização cirúrgica do miocárdio, hospitalização para angina instável e piora da insuficiência cardíaca congestiva. Uma redução significativa (-42%) no processo de revascularização (PTCA e revascularização cirúrgica do miocárdio) foi também observada em pacientes tratados com anlodipino. Foi observado um número de hospitalizações (-33%) menor para angina instável em pacientes tratados com anlodipino quando comparado ao grupo placebo.

Uso em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Estudos hemodinâmicos e estudos clínicos controlados baseados na resposta ao exercício em pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes II-IV-NYHA demonstraram que o anlodipino não levou a uma deterioração clínica quando avaliado pela tolerância ao exercício, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo placebo controlado (PRAISE) destinado para avaliar pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes III - IV - NYHA 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 de acompanhamento de longo prazo, placebo-controlado com anlodipino (PRAISE-2) em pacientes com insuficiência cardíaca III-IV-NYHA, sem sintomas clínicos ou sinais sugestivos de doença isquêmica pré-existente, 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 significativa na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparado com o placebo.

Após administração oral, tem uma boa absorção, com picos de níveis plasmáticos entre 6 e 12 horas após a dose. Sua absorção não é alterada pela ingestão de alimentos.

A biodisponibilidade da droga flutua entre 64% e 80%. Seu pico de concentração plasmática aparece entre 6 e 12 horas.

A administração oral crônica de uma dose diária mantém o efeito anti-hipertensivo durante as 24 horas, alcançando-se os níveis de estabilidade plasmática ao cabo de 7 a 8 dias de doses diárias consecutivas.

Tem amplo volume de distribuição (Vd = 21L/kg). Sua ligação às proteínas plasmáticas é de 95%. Metaboliza-se amplamente no fígado, porém de forma lenta. Resulta em metabólitos derivados piridínicos, com atividade mínima. A eliminação no plasma é bifásica, com uma meia vida terminal de eliminação de 30 a 50 horas, o que é consistente com a dose única diária.

Excreção renal corresponde a 60% e 20 a 25% pelas fezes. Cerca de 10% da droga é excretada na forma inalterada.

#### Indicações:

O besilato de anlodipino é indicado como droga de primeira linha no tratamento da hipertensão podendo ser usado como agente único de controle da pressão arterial. Pacientes que não são adequadamente controlados com um único agente anti-hipertensivo podem ser beneficiados com a adição de besilato de anlodipino, que tem sido usado em combinação com diuréticos tiazídicos, alfa-bloqueadores, agentes beta-bloqueadores adrenérgicos ou inibidores da enzima conversora de angiotensina.

O besilato de anlodipino é indicado no tratamento da isquemia miocárdica como droga de primeira linha, devido tanto a obstrução fixa (angina estável) como ao vasoespasmo/vasoconstrição (Angina de Prinzmetal ou angina variante) da vasculatura coronária.

O besilato de anlodipino pode ser usado em situações clínicas sugestivas, mas não confirmadas, de possível componente vasoespástico/vasoconstritor.

O besilato de anlodipino pode ser usado isolado, como monoterapia, ou em combinação com outras drogas anti-anginosas em pacientes com angina refratária a nitratos e/ou doses adequadas de beta-bloqueadores.

#### Contraindicações:

É contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade às diidropiridinas ou a qualquer um dos componentes da fórmula.



#### Precauções e Advertências:

USO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: em estudo de longo prazo com besilato de anlodipino, em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não-isquêmica, houve um aumento de relatos de edema pulmonar.

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

USO NA INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: assim como todos antagonistas de cálcio, a meia vida de eliminação do besilato de anlodipino é prolongada em pacientes com insuficiência hepática e as recomendações posológicas neste caso não estão estabelecidas. Portanto, a droga deve ser administrada com cautela nestes pacientes.

EFETOS NA HABILIDADE DE DIRIGIR E/OU OPERAR MÁQUINAS: a experiência tem mostrado que é improvável o comprometimento da habilidade para dirigir ou operar máquinas com o uso de besilato de anlodipino.

#### Interações medicamentosas:

O besilato de anlodipino tem sido administrado com segurança com diuréticos tiazídicos, alfa-bloqueadores, beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da 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 besilato de anlodipino não afeta a ligação às proteínas das drogas testadas (digoxina, fenitoína, varfarina ou indometacina).

Estudos especiais: efeito de outros agentes sobre o besilato de anlodipino;

cimetidina: a co-administração do besilato de anlodipino com cimetidina não alterou a farmacocinética do besilato de anlodipino.

Suco de Grapefruit: a co-administração de 240 mL de suco de grapefruit com uma dose única oral de 10 mg de besilato de anlodipino não teve efeito significante na farmacocinética do besilato de anlodipino.

Alumínio/Magnésio (antiácido): a co-administração de um antiácido à base de alumínio/magnésio com uma dose única de besilato de anlodipino não teve efeito significante na farmacocinética do besilato de anlodipino.

sildenafil: uma dose única de 100 mg de sildenafil em indivíduos com hipertensão não teve efeito nos parâmetros farmacocinéticos do besilato de anlodipino. Quando o besilato de anlodipino e o 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 co-administração de doses múltiplas de 10 mg de besilato de anlodipino com 80 mg de atorvastatina não resultou em qualquer mudança significante nos parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio *steady state* da atorvastatina.

digoxina: a co-administração de besilato de anlodipino com digoxina não alterou os níveis de digoxina sérica ou o clearance renal de digoxina nos voluntários sadios.

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

varfarina: a co-administração de besilato de anlodipino com varfarina não alterou o tempo de resposta de protombina da varfarina.

ciclosporina: os estudos farmacocinéticos com ciclosporina demonstraram que o besilato de anlodipino não altera significativamente a farmacocinética da ciclosporina.

#### Interações alimentares

A absorção oral não é afetada pela ingestão simultânea de alimentos.

#### 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:

**Sistema Nervoso Autônomo:** rubor.

**Gerat:** fadiga.

**Cardiovascular/Gerat:** edema.

**Sistema Nervoso Central e Periférico:** dor de cabeça e tontura.

**Gastrointestinal:** náusea e dor abdominal.

**Frequência Cardíaca/Ritmo:** palpitações.

**Psiquiátrico:** sonolência.

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

**Os efeitos colaterais menos comumente observados incluem:**

**Sistema Nervoso Autônomo:** boca seca, sudorese aumentada.

**Gerat:** astenia, dor nas costas, mal estar, dor, aumento ou diminuição de peso.

**Cardiovascular/Gerat:** hipotensão, síncope.

**Sistema Nervoso Central e Periférico:** hipertonía, hipoestesia/parestesia, neuropatia periférica, tremor.

**Endócrino:** ginecomastia.

**Gastrointestinal:** função intestinal alterada, dispepsia, hiperplasia gengival, pancreatite, vômito.

**Metabólico/Nutricional:** hiperglicemia.

**Músculo esquelético:** artralgia, câimbra muscular, mialgia.

**Hematológico:** púrpura, trombocitopenia.

**Psiquiátrico:** impotência, insônia, mudanças no humor.

