

Bula do Profissional de Saúde

Anexo A

Folha de rosto para a bula

Amlodil

Besilato de Anlodipino

Vitapan Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimido simples

05 e 10 mg

Bula do Profissional de Saúde

Amlodil[®]

besilato de anlodipino

USO ADULTO - VIA ORAL

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimido 5mg ou 10mg: Embalagem contendo 20 ou 500 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de 5mg contém:

besilato de anlodipino

(equivalente a 5mg de anlodipino base).....6,940mg

Excipiente q.s.p.....1 comprimido

(celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, fosfato de cálcio dibásico e estearato de magnésio).

Cada comprimido de 10mg contém:

besilato de anlodipino

(equivalente a 10mg de anlodipino base).....13,880mg

Excipiente q.s.p.....1 comprimido

(celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, fosfato de cálcio dibásico e estearato de magnésio).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Amlodil[®] (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 podem ser beneficiados com a adição de anlodipino, que tem sido utilizado em combinação com diuréticos tiazídicos, alfa-bloqueadores, agentes betabloqueadores adrenérgicos ou inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Amlodil[®] é indicado no tratamento da isquemia miocárdica como fármaco de primeira linha, devido tanto à obstrução fixa (angina estável) como ao vaso espasmo/vasoconstrição (angina de Prinzmetal ou angina variante) da vasculatura coronária. Amlodil[®] 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 betabloqueadores.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uso em Pacientes com Doença Arterial Coronária (DAC)

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

Bula do Profissional de Saúde

anlodipino. Foi observado um número de hospitalizações (- 33%) menor para angina instável em pacientes tratados 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 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 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 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.

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 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 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.

Metabolismo/Eliminação

Bula do Profissional de Saúde

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.

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* 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

Amlodil® é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade às diidropiridinas*, ao anlodipino ou a qualquer componente da fórmula.

Amlodil® é um medicamento classificado na categoria de risco de gravidez C. Portanto, 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 diidropiridino.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

Uso em 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 item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).

Uso Durante a 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 dose 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.

Uso em Pacientes na Insuficiência Hepática

Bula do Profissional de Saúde

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.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em idosos: as mesmas orientações dadas aos adultos jovens devem ser seguidas pelos pacientes idosos (vide item 3. Características Farmacológicas – Uso em Pacientes Idosos).

Uso em crianças: a segurança e eficácia do anlodipino não foram estabelecidas para pacientes pediátricos.

Uso na insuficiência cardíaca: vide item 2. Resultados de Eficácia – Uso em Pacientes com Insuficiência Cardíaca.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O anlodipino tem sido administrado com segurança com diuréticos tiazídicos, alfa-bloqueadores, betabloqueadores, 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, 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 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 aumento da pressão sanguínea reduzindo os efeitos do anlodipino.

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 significante 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.

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. cetoconazol, itraconazol, ritonavir) podem aumentar as concentrações plasmáticas do

Bula do Profissional de Saúde

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.

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

Interações medicamento/Testes laboratoriais: desconhecidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Amlodil® comprimidos deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C), protegido da luz e umidade e pode ser utilizado por 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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

Características físicas e organolépticas do produto:

Amlodil® 5mg: comprimido circular branco isento de material estranho.

Amlodil® 10mg: comprimido circular branco isento de material estranho.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Amlodil® deve ser ingerido com quantidade de líquido suficiente para deglutição, com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

POSOLOGIA

Cada comprimido de Amlodil® 5 mg contém besilato de anlodipino equivalente a 5 mg de anlodipino base.

Cada comprimido de Amlodil® 10 mg contém besilato de anlodipino equivalente a 10 mg de anlodipino base.

No tratamento da hipertensão e da angina, a dose inicial usual de Amlodil® (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 de Amlodil® na administração concomitante com diuréticos tiazídicos, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Uso em Pacientes Idosos

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

Uso em Crianças

Amlodil_5mg / 10mg

Vitapan 2013 - XXXXXX - 06/13A

Bula do Profissional de Saúde

A eficácia e segurança de Amlodil® em crianças não foram estabelecidas.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Vide item 5. Advertências e Precauções.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

Amlodil® 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-se de administrar Amlodil® 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

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

Classificação por Sistema Orgânico (MedDRA)	Efeitos Indesejáveis
Sistema Nervoso	dores de cabeça, tontura, sonolência
Cardíaco	palpitações
Vascular	rubor
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	tínido
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	poliúria, distúrbios miccionais, noctúria
Sistema Reprodutivo e Mamas	ginecomastia, disfunção erétil
Geral	astenia, mal estar, dor
Investigações	aumento/redução de peso

Bula do Profissional de Saúde

Raramente foram relatados eventos, 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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://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 de 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 a anlodipino é altamente ligada às 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.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

III - DIZERES LEGAIS

M.S: 1.0392.0150

Farm. Resp. Dra. Giovana Bettoni - CRF-GO nº 4617

Vitapan Ind. Farmacêutica Ltda.
Rua VPR 01 - Qd. 2 A - Mód. 01
DAIA - Anápolis - GO
CNPJ: 30.222.814/0001-31
Indústria Brasileira
XXXXXX- 06/13A



SAC
0800 622929
www.vitapan.com.br
Vitapan

Anexo B**Histórico de alteração para a bula**

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
NA	10457 - SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	09/07/2013	09/07/2013	Atualização de Texto de Bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA