



BULA

Norvasc® (besilato de anlodipino)

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Norvasc®

Nome genérico: besilato de anlodipino.

Forma farmacêutica: comprimidos.

Via de administração: ORAL.

Apresentações comercializadas:

Norvasc® 5 mg em embalagens contendo 20 ou 30 comprimidos.

Norvasc® 10 mg em embalagens contendo 20 ou 30 comprimidos.

USO ADULTO

Composição:

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

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

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



PARTE II

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

O anlodipino, princípio ativo do medicamento Norvasc®, interfere no movimento do cálcio para dentro das células cardíacas e da musculatura dos vasos sanguíneos. Como resultado dessa ação, o anlodipino relaxa os vasos sanguíneos que irrigam o coração e o resto do corpo, aumentando a quantidade de sangue e oxigênio para o coração, reduzindo a sua carga de trabalho e, por relaxar os vasos sanguíneos, permite que o sangue passe através deles mais facilmente.

A pressão sanguínea alta impõe ao coração e às artérias uma sobrecarga de trabalho que, a longo prazo, faz com que o coração e as artérias não funcionem adequadamente. Isto pode causar danos nos vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins, resultando em acidentes cérebro-vasculares, deficiência cardíaca e renal. Pressão alta também pode aumentar o risco de ataques cardíacos. Se a pressão sanguínea for controlada, esses problemas podem não ocorrer ou pode haver menor possibilidade de que ocorram.

O início da ação anti-hipertensiva de Norvasc® se dá em 24 a 96 horas.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Norvasc® (besilato de anlodipino) é indicado como medicamento de primeira escolha no tratamento da hipertensão e angina de peito (dor violenta no peito) devido à isquemia miocárdica (redução do fluxo sanguíneo no músculo cardíaco).

Norvasc® pode ser usado isoladamente ou em combinação com outros medicamentos para tratar as mesmas indicações acima.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

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

Advertências

Insuficiência hepática: se você tem insuficiência hepática, o anlodipino deve ser administrado com cuidado.

Insuficiência cardíaca: se você tem insuficiência cardíaca de origem não isquêmica (ou seja, não relacionada a fluxo de sangue reduzido), o anlodipino deve ser administrado com cuidado. Para indivíduos com insuficiência cardíaca, existe um aumento do número de casos de edema (acúmulo de líquido) pulmonar.



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

Uso Durante a Gravidez e Amamentação: a segurança do anlodipino na gravidez humana ou amamentação não está estabelecida. Portanto, não utilize Norvasc® durante a amamentação sem orientação médica. Avise ao seu médico ou cirurgião-dentista se você estiver amamentando ou vai iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

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

Utilize Norvasc® apenas pela via de administração indicada, ou seja, somente pela via oral.

Interações medicamentosas

O 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, antiinflamatórios não-esteróides, antibióticos e hipoglicemiantes orais.

Foi demonstrado em estudos que o anlodipino não afeta a ligação da digoxina, fenitoína, varfarina ou indometacina às proteínas sanguíneas.

A cimetidina, suco de *grapefruit*, antiácidos contendo alumínio e magnésio e sildenafil não interferem com o anlodipino. Da mesma forma, o anlodipino não interfere na ação da atorvastatina, digoxina, etanol (álcool), varfarina e ciclosporina.

A interação com testes laboratoriais é desconhecida.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

NÃO FORAM REALIZADOS ESTUDOS CONTROLADOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS.

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

MODO DE USO

Norvasc® 5 mg apresenta-se na forma de comprimidos brancos, biconvexos e redondos. O produto apresenta odor e sabor característicos.

Norvasc® 10 mg apresenta-se como comprimidos brancos, elípticos e oitavados (8 lados). O produto apresenta odor e sabor característicos.

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



Posologia

No tratamento da hipertensão e da angina, a dose inicial usual de Norvasc® é de 5 mg 1 vez ao dia, podendo ser aumentada pelo seu médico para a dose máxima de 10 mg, dependendo da resposta individual do paciente.

Seu médico provavelmente não fará ajuste de dose de Norvasc® na administração concomitante com diuréticos tiazídicos, beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina porque não há interferência desses medicamentos na ação de Norvasc®.

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

Uso em Crianças: a eficácia e segurança de Norvasc® não foram estabelecidas em crianças.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática: a administração de Norvasc® deve ser feita com cuidado (vide “Advertências”).

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal: Norvasc® pode ser empregado em tais pacientes nas doses habituais. O anlodipino não é dialisável.

Instruções no esquecimento da dose

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

O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR, OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

REAÇÕES ADVERSAS

Norvasc® (besilato de anlodipino) é bem tolerado. Em estudos clínicos envolvendo pacientes com hipertensão ou angina, os efeitos colaterais mais comumente observados foram:

Sistema nervoso autônomo: rubor (vermelhidão da face e do pescoço).

Geral: fadiga.



Cardiovascular, Geral: edema (inchaço).

Sistema nervoso central e periférico: tontura e dor de cabeça.

Gastrintestinal: dor abdominal e náusea.

Ritmo/Freqüência cardíaca: palpitações.

Psiquiátrico: sonolência.

Nestes estudos clínicos não foram observadas anormalidades nos testes laboratoriais relacionados ao anlodipino.

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

Sistema nervoso autônomo: boca seca, sudorese (transpiração) aumentada.

Geral: astenia (fraqueza), dor nas costas, mal-estar, dor, aumento ou diminuição de peso.

Cardiovascular, geral: hipotensão (diminuição da pressão sangüínea), síncope (desmaio).

Sistema nervoso central e periférico: hipertonia (aumento do tônus muscular), hipoestesia (diminuição de várias formas de sensibilidade), parestesia (sensação anormal como ardor, formigamento, coceira e percebidos na pele e sem motivo aparente), neuropatia periférica (alterações degenerativas não-inflamatórias dos nervos), tremor.

Endócrino: ginecomastia (desenvolvimento excessivo das glândulas mamárias em homens).

Gastrintestinal: função intestinal alterada, dispepsia (incluindo gastrite – má digestão, incluindo inflamação no estômago), hiperplasia gengival (aumento anormal do número de células da gengiva), pancreatite (inflamação do pâncreas), vômito.

Metabólico/nutricional: hiperglicemia (aumento da taxa de glicose no sangue).

Músculo-esquelético: artralgia (dor articular), câibra muscular, mialgia (dor muscular).

Hematológico: púrpura (extravasamento de sangue para fora dos capilares da pele ou mucosa formando manchas), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue; as plaquetas participam no processo de coagulação do sangue).

Psiquiátrico: impotência, insônia, mudanças no humor.

Respiratório: tosse, dispnéia (dificuldade em respirar), rinite.

Pele/anexos: alopecia (queda de cabelos), descoloração da pele, urticária (erupção cutânea, geralmente de origem alérgica, que causa coceira).

Sentidos especiais: alteração de paladar, ruído no ouvido.



Urinário: aumento na frequência urinária, distúrbios miccionais, noctúria (necessidade de urinar frequentemente à noite).

Vascular (extracardíaco): vasculite (inflamação da parede de um vaso).

Visão: distúrbios visuais.

Células brancas do sangue/sistema reticuloendotelial: leucopenia (redução de leucócitos do sangue; os leucócitos são células que participam no processo de defesa imunológica do organismo).

Raramente foram observadas reações alérgicas, incluindo prurido (coceira), *rash* (erupções cutâneas), angioedema (inchaço em região subcutânea ou em mucosas geralmente de origem alérgica) e eritema multiforme (erupção aguda na pele de vesículas de aspectos variados).

Foram raramente relatados casos de hepatite, icterícia (deposição de pigmentos biliares na pele dando uma cor amarela intensa) e elevações da enzima hepática, a maioria compatível com colestase (parada ou dificuldade da excreção da bile). Alguns casos graves requerendo hospitalização foram relatados em associação ao uso do anlodipino. Em muitos casos, não se sabe se foram realmente devidos ao princípio ativo de Norvasc®.

O anlodipino, princípio ativo do medicamento Norvasc®, assim como outros medicamentos que agem bloqueando os canais de cálcio pode, raramente, apresentar efeitos colaterais que não são diferentes das que ocorrem com pacientes hipertensos ou com angina que não são tratados: infarto do miocárdio, arritmia, incluindo bradicardia (diminuição do ritmo cardíaco), taquicardia ventricular (aceleração do ritmo cardíaco), fibrilação atrial (as fibras do miocárdio contraem-se rápida e desordenadamente produzindo um movimento de tremulação da parede atrial) e dor torácica.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

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

Caso ocorra superdose do medicamento, procure auxílio médico imediatamente.



CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

Norvasc® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.



PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

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.

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 Norvasc® (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, a anlodipino impediu a progressão do espessamento da íntima-média da carótida. Foi observada uma redução significativa (- 31%) em pacientes tratados com anlodipino no desfecho combinado de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, derrame, angioplastia coronária percutânea transluminal (ACPT), revascularização cirúrgica do miocárdio, hospitalização para angina instável e piora da insuficiência cardíaca congestiva. Uma redução significativa (- 42%) nos procedimentos de revascularização (ACPT e revascularização cirúrgica do miocárdio) também foi observada em pacientes tratados com anlodipino. Foi observado um número de hospitalizações (- 33%) menor para angina instável em pacientes tratados quando comparado ao grupo placebo.

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.

INDICAÇÕES

Norvasc® (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 sangüínea. Pacientes que não são adequadamente controlados com um único agente anti-hipertensivo, podem ser beneficiados com a adição de anlodipino, que tem sido utilizado em combinação com diuréticos tiazídicos, alfa-bloqueadores, agentes beta-bloqueadores adrenérgicos ou inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Norvasc® é indicado no tratamento da isquemia miocárdica como fármaco de primeira linha, devido tanto à obstrução fixa (angina estável) como ao vasoespasma/vasoconstrição (angina de Prinzmetal ou angina variante) da vasculatura coronária. Norvasc® 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 anti-anginosos em pacientes com angina refratária a nitratos e/ou doses adequadas de beta-bloqueadores.

CONTRA-INDICAÇÕES

Norvasc® (besilato de anlodipino) é contra-indicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade às diidropiridinas, ao anlodipino ou a qualquer componente da fórmula.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

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

Norvasc® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

POSOLOGIA

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

Cada comprimido de Norvasc® 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 Norvasc® (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 Norvasc® na administração concomitante com diuréticos tiazídicos, beta-bloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Uso em Pacientes Idosos

Norvasc® utilizado 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 Norvasc® em crianças não foram estabelecidas.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Vide “Advertências”.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

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



Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de administrar Norvasc® 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.

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 “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

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.

Norvasc® 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.

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 os pacientes idosos (vide "Características Farmacológicas – Uso em Pacientes Idosos").

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

Uso durante a gravidez e lactação: a segurança da anlodipino na gravidez humana ou lactação não está estabelecida. 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 (vide "Advertências").

Uso na insuficiência hepática: a administração de anlodipino a esses pacientes deve ser feita com cuidado (vide "Advertências").

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O anlodipino tem sido administrado com segurança com diuréticos tiazídicos, alfa-bloqueadores, beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, nitratos de longa ação, nitroglicerina sublingual, antiinflamatórios não-esteróides, 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).

Estudos especiais: efeito de outros agentes sobre o anlodipino

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

Suco de *grapefruit*: a co-administração de 240 mL de suco de *grapefruit* com uma dose única oral de 10 mg de anlodipino em 20 voluntários sadios não teve efeito significativo na farmacocinética do anlodipino.

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

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



Estudos especiais: efeito do anlodipino sobre outros agentes

Atorvastatina: a co-administração 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 co-administração de anlodipino e digoxina não alterou os níveis séricos ou o *clearance* renal de digoxina nos voluntários sadios.

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

Varfarina: a co-administração 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.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Norvasc® (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.

Geral: fadiga.

Cardiovascular, geral: edema.

Sistema nervoso central e periférico: tontura e dor de cabeça.

Gastrointestinal: dor abdominal e náusea.

Ritmo/freqüência cardíaca: palpitações.

Psiquiátrico: sonolência.

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

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

Sistema nervoso autônomo: boca seca, sudorese aumentada.

Geral: astenia, dor nas costas, mal-estar, dor, aumento ou diminuição de peso.



Cardiovascular, geral: hipotensão, síncope.

Sistema nervoso central e periférico: hipertonia, hipoestesia/parestesia, neuropatia periférica, tremor.

Endócrino: ginecomastia.

Gastrointestinal: função intestinal alterada, dispepsia (incluindo gastrite), hiperplasia gengival, pancreatite, vômito.

Metabólico/nutricional: hiperglicemia.

Músculo-esquelético: artralgia, cãibra muscular, mialgia.

Hematológico: púrpura, trombocitopenia.

Psiquiátrico: impotência, insônia, mudanças no humor.

Respiratório: tosse, dispnéia, rinite.

Pele/anexos: alopecia, descoloração da pele, urticária.

Sentidos especiais: alteração de paladar, ruído no ouvido.

Urinário: aumento na frequência urinária, distúrbios miccionais, noctúria.

Vascular (extracardíaco): 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 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.

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 saudáveis 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 monitorização freqüente 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 contra-indicado. 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.

ARMAZENAGEM

Norvasc® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa.



PARTE IV

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0018

Farmacêutico Responsável: José Francisco Bomfim – CRF-SP nº 7009

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.
Av. Monteiro Lobato, 2.270
CEP 07190-001 – Guarulhos – SP
CNPJ nº 46.070.868/0001-69
Indústria Brasileira.

S.A.C. Linha Pfizer 0800-16-7575

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.