

VASCLIN

(mononitrato de isossorbida + ácido acetilsalicílico)

40 mg + 100 mg

60 mg + 100 mg

Cápsulas

Libbs Farmacêutica Ltda.

VASCLIN®

mononitrato de isossorbida + ácido acetilsalicílico

APRESENTAÇÕES

Cápsulas com 40 mg de mononitrato de isossorbida e 100 mg de ácido acetilsalicílico ou 60 mg de mononitrato de isossorbida e 100 mg de ácido acetilsalicílico. Embalagens contendo 30 cápsulas.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula contém 40 mg de mononitrato de isossorbida e 100 mg de ácido acetilsalicílico.

Excipientes: etilcelulose, talco, amido, copovidona, ftalato de hipromelose, sacarose e citrato de trietila.

Cada cápsula contém 60 mg de mononitrato de isossorbida e 100 mg de ácido acetilsalicílico.

Excipientes: etilcelulose, talco, amido, copovidona, ftalato de hipromelose, sacarose e citrato de trietila.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**INDICAÇÕES**

É indicado para profilaxia e tratamento de angina de peito e isquemia miocárdica, e como antiagregante plaquetário, exclusivamente devido ao componente ácido acetilsalicílico.

Como auxiliar terapêutico, a critério médico: durante a fase aguda de infarto do miocárdio, angina instável e no tratamento de insuficiência cardíaca.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança do mononitrato de isossorbida de liberação programada (LP) foram avaliadas em vários estudos envolvendo pacientes com doença arterial coronária crônica.

Em um estudo duplo-cego, prospectivo, Chrysant *et al.* (1995) incluíram 313 pacientes com angina estável crônica que foram randomizados para receber placebo ou mononitrato de isossorbida de LP em dose única pela manhã, nas opções posológicas de 30 mg, 60 mg, 120 mg ou 240 mg. Foram realizados testes ergométricos nos dias 1, 7, 14, 28 e 42 após o início do tratamento: pela manhã, imediatamente antes da administração do medicamento e também quatro e oito horas após sua utilização. Após a dose inicial, todos os grupos de pacientes apresentaram aumento significativo do tempo de tolerância ao esforço nos exames realizados quatro e 12 horas após a tomada do medicamento ($p \leq 0,01$). A reação adversa mais frequente foi cefaleia transitória. O medicamento aumentou显著mente o tempo de tolerância ao esforço e a capacidade de realização de esforço físico do paciente coronariopata, sem o desenvolvimento de tolerância ou efeito rebote.

Nyemeyer *et al.* (1997) conduziram estudo de três meses, em que 1.350 pacientes portadores de angina estável crônica foram selecionados para utilizar mononitrato ou dinitrato de isossorbida de liberação rápida (LR) em duas ou três tomadas diárias. Nos três meses seguintes, esses medicamentos foram substituídos por uma formulação de mononitrato de isossorbida de LP em dose única diária. No total, 1.212 pacientes completaram as duas fases do estudo. A utilização do mononitrato de isossorbida de LP resultou na redução de 35% na incidência de ataques anginosos ($p = 0,006$), aumento de 50% no nível de adesão ao tratamento ($p < 0,001$) e aumento de 13% no índice de bem-estar experimentado pelos pacientes ($p = 0,036$), em relação às formulações de LR. A tabela seguinte demonstra os principais resultados desse estudo.

Item aferido	Favorece o mononitrato de isossorbida de LP (<i>Odds Ratios</i>)	P	Melhora percentual pela utilização do mononitrato de isossorbida de LP
Índice de mobilidade	0,83	< 0,001	17%
Reações adversas	0,99	0,85	-
Nº de ataques anginosos	0,64	< 0,001	36%
Nº de ataques anginosos no período de 8h e 10h da manhã	0,65	0,006	35%

Bem-estar psicológico	0,87	0,036	13%
Adesão ao tratamento	0,50	< 0,001	50%

Arthur *et al.* (1999) fizeram análise comparativa entre formulações de nitrato de isossorbida de liberação imediata (LI) e de LP com relação à eficácia clínica no controle da angina do peito e da isquemia miocárdica. Foi demonstrado que a formulação de LP, em apenas 20 a 30 minutos após sua utilização via oral, reduziu o número de episódios isquêmicos coronários, manifestos ou silenciosos, e aumentou a capacidade de esforço do paciente coronariopata.

Chen *et al.* (1998) conduziram estudo aberto, randomizado e cruzado ($n = 44$) para comparar a eficácia anti-isquêmica e antianginosa do mononitrito de isossorbida de LP em dose única de 60 mg em relação ao de LR na dose de 20 mg em duas tomadas diárias. Foram feitos testes ergométricos em todos os pacientes, antes e 15 dias após a utilização de cada uma das formulações testadas. O tempo até o aparecimento de angina e de infradesnívelamento de 1 mm do segmento ST ao eletrocardiograma (ECG) aumentou nitidamente após a utilização da formulação de LP em relação à de LR. A formulação de LP aumentou significativamente o tempo de tolerância ao esforço (capacidade funcional) em relação à de LR ($p = 0,019$). O risco de recorrência de reações adversas foi similar em ambas as formulações, sendo da ordem de 13%.

Lewin *et al.* (2000), em estudo de seis semanas de duração, avaliaram 40 pacientes com angina estável crônica e isquemia miocárdica, detectável por teste ergométrico associado à cintilografia miocárdica, antes, cinco dias e seis semanas após o início do tratamento com mononitrito de isossorbida de LP em dose única diária. As condições da fase de esforço do exame foram mantidas em todas as etapas do estudo. Após seis semanas foi observada redução significativa da extensão e da gravidade do déficit de perfusão miocárdica (por avaliação quantitativa na medicina nuclear) da ordem de 13,8% ($p < 0,0003$) e 12,7% ($p < 0,0003$), respectivamente. Não foi observada modificação dos resultados entre as etapas de cinco dias e de seis semanas do estudo, em relação à melhora da perfusão miocárdica, demonstrando a não ocorrência de tolerância ao mononitrito de isossorbida de LP. A análise visual demonstrou resultado semelhante (redução de 13%) em todas as etapas do estudo.

Beran *et al.* (1989) realizaram estudo aberto durante quatro semanas com 1.014 pacientes (670 homens e 344 mulheres) com idade de até 80 anos, já em uso de medicação convencional para tratamento de angina do peito, incluindo betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio ou nitratos de LR sublingual (SL) em mais de uma dose diária, isoladamente ou em combinação. A doença coronária havia sido diagnosticada, em média, três anos antes e os pacientes foram acompanhados por clínicos gerais. Todos os pacientes tinham controle inadequado de episódios anginosos e nítida queda de qualidade de vida. Os pacientes foram orientados a registrar o número de episódios anginosos e de comprimidos de nitrato SL consumidos durante uma semana. Após esse período, foi introduzido o mononitrito de isossorbida de LP associado aos betabloqueadores e/ou aos antagonistas de canais de cálcio ou em substituição aos nitratos de LR. Após a introdução do mononitrito de isossorbida de LP, houve redução do número de episódios de ataques anginosos de 10,0 para 4,6 em média ($p < 0,001$) por semana; o número de comprimidos de nitrato SL consumidos caiu de 11,2 para 5,1 ($p < 0,001$). Cerca de 60% dos pacientes experimentaram melhora de classe funcional, ou seja, da capacidade de realizar esforço físico habitual sem restrição ($p < 0,001$). Não foi observada tolerância ao mononitrito de isossorbida de LP e os níveis de pressão arterial não foram modificados significativamente após a introdução do mononitrito de isossorbida de LP.

Hirsh *et al.* (1995) demonstraram uma relação dose-resposta entre o ácido acetilsalicílico e outros antiplaquetários nessa análise. Os autores relataram a eficácia do ácido acetilsalicílico na prevenção de complicações tromboembólicas da doença arterial, que foi confirmada na atualização de revisão do Antiplatelet Trialists's Collaboration [Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ (1994)]. Essa revisão englobou 145 estudos clínicos sobre terapia antiplaquetária (principalmente sobre ácido acetilsalicílico) de 70.000 pacientes de alto risco e 30.000 pacientes de baixo risco que foram protegidos contra eventos vasculares. Os resultados, em termos de eventos cardiovasculares, foram: (1) pacientes com infarto agudo do miocárdio, 10% *versus* 14% (acompanhamento de um mês); (2) histórico de infarto do miocárdio, 13% *versus* 17% (acompanhamento de dois anos); (3) histórico de derrame ou isquemia cerebral transitória, 18% *versus* 22% (acompanhamento de três anos); (4) angina instável, 9% *versus* 14% (acompanhamento de seis meses); e (5) outras doenças vasculares, 6% *versus* 8% (acompanhamento de um ano) – nível I de evidência para todas as categorias. Entre os pacientes de alto risco, houve redução de cerca de 30% na ocorrência de infarto do miocárdio não fatal, 30% na de derrame cerebral não fatal e de 17% na de morte cardiovascular. Nessa mesma análise, Hirsh descreveu a eficácia de doses baixas de ácido acetilsalicílico observada em estudos randomizados que utilizaram 100 mg/d, nível I (estudo de Turpi *et al.*, 1993), 75 mg/d, nível I (estudos de Lancet, 1990; Juul-Moller *et al.*, 1992; Lancet, 1991).

O ácido acetilsalicílico na dose de 75 mg/d mostrou-se eficaz em reduzir o risco do infarto do miocárdio e de morte em pacientes com angina instável ou crônica estável, bem como de derrame cerebral em pacientes com isquemia cerebral transitória (nível I) e do risco de derrame pós-operatório após endarterectomia carotídea, segundo estudo de Lindbled, 1993.

Finalmente, em estudo com 3.131 pacientes com isquemia cerebral transitória ou derrame cerebral menor, o ácido acetilsalicílico na dose de 30 mg/d foi comparado a 283 mg/d, não sendo observada diferença na incidência de desfecho combinado de morte cardiovascular, derrame cerebral ou infarto do miocárdio (nível II). A dose efetiva do ácido acetilsalicílico para essas várias indicações está na tabela a seguir.

Eventos trombóticos nos quais o ácido acetilsalicílico demonstrou ser eficaz e a dose mínima, efetiva		
Condição	Dose mínima efetiva diária (mg)	Nível
Angina estável	75	I
Angina instável	75	I
Infarto agudo do miocárdio	160	I
Cirurgia de RM, oclusão aguda	100-325*	I
AIT e AVC não incapacitante	75	I
AVC pós-cirurgia de carótida	75	I
Fibrilação atrial	325 ⁺	I
Prótese valvar cardíaca ⁺⁺	100	I

* nível do estudo

⁺ não tão efetivo quanto a varfarina

⁺⁺ em combinação com a varfarina

RM: revascularização miocárdica

AIT: ataque isquêmico transitório

AVC: acidente vascular cerebral

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Vasclin® apresenta-se na forma de cápsulas com microgrânulos gastrorresistentes de ácido acetilsalicílico e microgrânulos de dissolução programada de mononitrato de isossorbida. Essa formulação permite a adoção de um esquema posológico de dose única diária, não promovendo o desenvolvimento de tolerância pelo uso prolongado deste medicamento.

- mononitrato de isossorbida

É quimicamente denominado 1,4:3,6-dianidro-D-glucitol 5-nitrato, com peso molecular de 191,1 e fórmula empírica C₆H₉ NO₆. Apresenta-se como pó cristalino branco, facilmente solúvel em água, álcool etílico, álcool metílico, clorofórmio, acetato de etila e diclorometano.

O mononitrato de isossorbida é um nitrato orgânico e o maior metabólito biologicamente ativo é o dinitrato de isossorbida. É um vasodilatador que age tanto nas veias como nas artérias, relaxando a musculatura lisa dos vasos. O fármaco exerce efeito vasodilatador, diminuindo a pré-carga e a pós-carga cardíaca. Como consequência, ocorre redução da pressão diastólica com diminuição do diâmetro do ventrículo e do esforço de suas paredes; desse modo, ocorre redução do consumo de oxigênio pelo coração. Ocorre também diminuição da resistência vascular pulmonar.

A isquemia miocárdica é capaz de provocar a falência do ventrículo esquerdo. Os nitratos conseguem quebrar o ciclo vicioso formado pela conjunção de isquemia miocárdica com disfunção ventricular esquerda e são capazes de melhorar a disfunção segmentar das paredes do ventrículo esquerdo. Áreas hipocinéticas representam tecido viável e sua melhora funcional pode levar ao aumento do volume sistólico e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

O mononitrato de isossorbida presente na formulação de Vasclin® é absorvido pelo trato gastrintestinal e não sofre metabolização hepática de primeira passagem; apresenta, após ingestão oral, biodisponibilidade de praticamente 100%. O fármaco é metabolizado no fígado para metabólitos inativos, e a meia-vida de eliminação é de cinco horas. Sua utilização permite o conforto e da dose única diária.

O início de ação do mononitrato de isossorbida é gradual (cerca de 30 minutos) e a concentração sanguínea máxima ocorre entre uma e duas horas. Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente cinco horas e os efeitos farmacológicos persistem por até 12 horas.

Este fármaco é bem absorvido no trato gastrintestinal e sua meia-vida de eliminação varia de duas a 12 horas, dependendo da dose.

Os microgrânulos de mononitrato de isossorbida liberam cerca de 30% do ingrediente ativo rapidamente, de modo a atingir níveis terapêuticos de 20 a 30 minutos após a ingestão da cápsula. Os 70% restantes são liberados gradualmente até o final de 12 horas, mantendo-se o nível terapêutico eficaz, sem provocar picos de concentração plasmática do fármaco, que poderiam causar reações adversas.

A influência do alimento na biodisponibilidade da isossorbida após administração de uma dose única de comprimidos de 60 mg foi avaliada em três diferentes estudos envolvendo a administração do medicamento após o café da manhã:

leve, hipocalórico ou hipergorduroso. Os resultados desses estudos indicaram que a ingestão concomitante de alimento pode reduzir o nível (aumento na T_{máx}), mas não a extensão (ASC) da absorção da isossorbida.

– ácido acetilsalicílico

O nome químico do ácido acetilsalicílico é ácido 2-(acetiloxi)-benzoico. Sua fórmula molecular é C₉H₈O₄ e seu peso molecular, 180,16. É um pó branco levemente solúvel em água, livremente solúvel em álcool, solúvel em clorofórmio e éter, pouco solúvel em éter absoluto.

A formulação do ácido acetilsalicílico em Vasclin® está programada de modo a reduzir ao mínimo o risco de complicações gástricas.

O ácido acetilsalicílico exerce sua ação antitrombótica inibindo a enzima cicloxygenase nas plaquetas, assim, evita-se a formação do agente agregante tromboxano – A2 (potente vasoconstritor e ativador plaquetário). Ele pode também inibir a formação de prostaciclina (prostaglandina I2) nos vasos sanguíneos.

Demonstrou reduzir a mortalidade cardiovascular e global, bem como a ocorrência de infarto agudo do miocárdio em pacientes com doença arterial coronária, por atuar como antiagregante plaquetário e apresentar boa relação custo-benefício.

O ácido acetilsalicílico é excretado principalmente por via renal.

Os microgrânulos de ácido acetilsalicílico possuem uma propriedade denominada gastrorresistência. Durante o período de permanência do medicamento no estômago, não há liberação do fármaco, o que reduz o risco de irritação da mucosa gástrica por efeito tópico direto. Assim que os microgrânulos atingem as porções superiores do intestino delgado, onde as secreções são neutras ou ligeiramente alcalinas, a liberação do ácido acetilsalicílico ocorre de forma rápida e completa.

CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado no caso de hipersensibilidade ao mononitrato de isossorbida, ao ácido acetilsalicílico ou a qualquer componente de sua formulação; reações idiossincráticas a outros nitratos ou nitritos; hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e em pacientes com síndrome de asma, rinite e pólipos nasais. Pode causar urticária severa, angioedema ou broncoespasmo (asma); insuficiência cerebrovascular severa, hemorragia cerebral e ferimentos na cabeça; hipovolemia, hipotensão e hipotensão postural; anemia profunda; infarto agudo do miocárdio com baixa pressão de enchimento do ventrículo direito; doenças hemorrágicas e úlcera péptica; uso de inibidores da fosfodiesterase para disfunção erétil (por exemplo, sildenafile) nas últimas 24 horas (vide “Advertências e precauções”).

Os nitratos não devem ser utilizados ou devem ser usados com muita cautela em: cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva; pericardite constritiva; cor pulmonale; infarto agudo do miocárdio de parede inferior com comprometimento do ventrículo direito; estenose aórtica de grau importante.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os nitratos são contraindicados ou devem ser usados com muita cautela também nas seguintes situações: cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva; pericardite constritiva; cor pulmonale; infarto agudo do miocárdio de parede inferior com comprometimento do ventrículo direito; estenose aórtica de grau importante.

A amplificação dos efeitos vasodilatadores da isossorbida pela sildenafile pode resultar em hipotensão severa. Essa interação ainda não foi bem estudada, porém, pode-se tratá-la com medidas de suporte, como no caso de superdosagem de nitratos, promovendo elevação das extremidades e expansão do volume central do paciente.

Os benefícios do nitrato de ação prolongada de Vasclin® não foram estabelecidos nos pacientes com infarto agudo do miocárdio ou insuficiência cardíaca congestiva. Devido aos efeitos do mononitrato de isossorbida poderem cessar caso o medicamento seja interrompido rapidamente, esse fármaco só deve ser utilizado nessa situação, sob supervisão médica. Se a isossorbida for usada nessas condições, um cuidadoso monitoramento clínico e hemodinâmico deverá ser mantido para evitar o risco de hipotensão e taquicardia.

Pode ocorrer hipotensão severa, principalmente postural, pelo uso de nitratos. Esse fármaco deve ser usado com cautela em pacientes com depleção de volume ou hipotensão. A hipotensão induzida pela isossorbida pode ser acompanhada por bradicardia paradoxal e angina do peito.

A terapia com nitrato pode agravar a angina causada por miocardiopatia hipertrófica.

Os pacientes devem ser avisados de que o efeito antianginoso do mononitrato de isossorbida será mantido pelo cuidadoso cumprimento do esquema posológico proposto. Para a maioria dos pacientes, é necessária apenas a tomada de uma dose diária, pela manhã.

Como com outros nitratos, dores de cabeça podem acompanhar o tratamento com isossorbida, especialmente após mudança da posição sentada ou deitada para em pé. Esse efeito pode ser mais frequente em pacientes que consomem álcool.

Deve-se utilizar Vasclin® com cautela em pacientes com insuficiência renal ou hepática, glaucoma, hipotiroidismo e em pacientes desnutridos.

Distúrbios de coagulação: em doses baixas, o ácido acetilsalicílico pode inibir a função plaquetária levando ao aumento do tempo de coagulação. Isso pode aumentar o risco de sangramento, sobretudo em hemofílicos, hepatopatas ou na deficiência de vitamina K.

Uso de álcool: os pacientes devem ser aconselhados acerca do risco de sangramento quando do uso concomitante com bebidas alcoólicas (mais de três doses ao dia).

Efeitos gastrintestinais: dor epigástrica, pirose, náusea e vômito. Embora menos frequentes, sintomas do trato gastrintestinal superior são comuns na população e podem ocorrer em qualquer momento durante a terapia. Os pacientes devem permanecer alerta aos sinais de ulceração e sangramento, mesmo na ausência de sintomas prévios.

Úlcera péptica: pacientes com histórico de úlcera péptica ativa devem evitar o uso de ácido acetilsalicílico, pois ele pode causar irritação da mucosa gástrica e sangramento.

Uso em idosos: Vasclin® poderá ser usado em pacientes acima de 65 anos de idade desde que observadas as contraindicações, precauções, interações medicamentosas e reações adversas possíveis. Estudos clínicos com isossorbida não incluíram número suficiente de pacientes com idade superior a 65 anos para determinar se há diferença de resposta em relação aos mais jovens. Em experiência clínica reportada com a isossorbida, não se identificou hipotensão severa ou aumento da sensibilidade aos nitratos pelo idoso. No geral, a titulação da dose no idoso deve ser feita com cautela, começando normalmente com dose baixa, considerando uma frequência maior de redução das funções hepática, renal e cardíaca, e a maior concomitância de doenças, bem como o uso de outros medicamentos. Pacientes idosos podem ter redução da resposta dos barorreceptores, com risco de desenvolver hipotensão ortostática severa pelos vasodilatadores. A isossorbida deve, portanto, ser usada com cautela em idosos, que podem estar com depleção de volume, em uso de múltiplas medicações ou hipotensos. A hipotensão induzida pela isossorbida pode ser acompanhada de taquicardia e angina do peito. Os idosos são mais suscetíveis à hipotensão e podem ter risco maior de queda com doses terapêuticas de nitratos. Os nitratos podem agravar a angina causada por cardiomiopatia hipertrófica, particularmente em idosos.

Uso em pacientes com insuficiência renal ou hepática: deve-se utilizar Vasclin® com cautela em pacientes com insuficiência renal ou hepática. O deve ser evitado o uso do ácido acetilsalicílico em pacientes com taxa de filtração glomerular menor que 10 mL/min.

Teratogenicidade, mutagenicidade e reprodução: não foi observada evidência de carcinogenicidade em ratos expostos ao mononitrato de isossorbida em dieta com dose até 900 mg/kg/d nos primeiros seis meses e 500 mg/kg/d para os que permaneceram no estudo, na qual, os machos foram avaliados até 121 semanas e as fêmeas até 137 semanas. Não foi observada carcinogenicidade em camundongos expostos ao nitrato de isossorbida na dieta durante 104 semanas com doses de 900 mg/kg/d. O mononitrato de isossorbida não produziu mutações genéticas (teste AMES, teste de linfoma em ratos) ou aberrações cromossômicas (testes de micronúcleos de ratos e linfócitos humanos) nas concentrações biologicamente relevantes. Não foram observados efeitos na fertilidade, em estudo em que ratos machos e fêmeas receberam doses de até 750 mg/kg/d, iniciando em machos nove semanas antes, e nas fêmeas, duas semanas antes do acasalamento.

Efeito teratogênico na gravidez: em estudos desenhados para detectar efeitos do mononitrato de isossorbida sobre o desenvolvimento embriofetal, em doses de 240 mg/kg/d ou 248 mg/kg/d administradas em ratas e coelhas prenhas, não foram observados efeitos teratogênicos. As doses nesses animais são cerca de 100 vezes a dose máxima recomendada para humanos (120 mg para mulheres de 50 kg) quando a comparação é feita em relação ao peso corpóreo; quando a comparação é baseada na superfície corpórea, a dose no rato é cerca de 17 vezes maior do que a dose humana, e a dose no coelho é cerca de 38 vezes a dose humana. Não há, no entanto, estudos adequados e bem controlados realizados em grávidas. Como os estudos em animais nem sempre são preditivos da resposta humana, não é recomendado o uso da isossorbida durante a gravidez.

Efeitos não teratogênicos na gravidez: sobrevivência neonatal e incidência de natimortalidade foram adversamente afetadas quando ratas prenhas receberam doses orais de 750 mg (mas não 300 mg) de mononitrato de isossorbida/kg/d no final da gestação e durante a lactação. Essa dose é de cerca de 312 vezes a dose humana baseada no peso corpóreo e 54 vezes a dose baseada na superfície corpórea e foi associada com a redução do ganho de peso e da atividade motora e com a evidência de prejuízo à lactação.

A administração de ácido acetilsalicílico por 65 semanas a 0,5% na dieta de ratos não foi carcinogênica. O ácido acetilsalicílico não foi mutagênico pelo teste AMES *Salmonella*; no entanto, induziu aberrações cromossômicas em cultura de fibroblastos humanos. O ácido acetilsalicílico inibe a ovulação em ratos.

Mulheres grávidas: como não existem estudos adequados e bem controlados com Vasclin® em mulheres grávidas para estabelecimento de sua segurança, ele não deve ser utilizado, a não ser que os benefícios esperados para a paciente sejam maiores do que os potenciais riscos para o feto, a critério médico. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

- **isossorbida** – Categoria de risco na gravidez: **B**
- **ácido acetilsalicílico** – Categoria de risco na gravidez: **D**

Lactação: não se sabe se os componentes de Vasclin® são excretados no leite materno; tendo em vista que alguns fármacos são eliminados por essa via, o médico deve decidir entre interromper a amamentação ou suspender o tratamento, considerando a relevância do medicamento para a mãe e o risco potencial para a criança.

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes. Cada cápsula de Vasclin® (40+ 100 mg) contém 0,03 g de sacarose e a de Vasclin® (60+ 100 mg) 0,05g de sacarose.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos vasodilatadores da isossorbida podem ser potencializados por outros vasodilatadores, em particular o álcool. Sintoma de hipotensão ortostática acentuada foi reportado quando do uso concomitante de antagonistas de canais de cálcio e nitratos, sendo recomendado ajuste de dosagem.

Deve-se ter cautela na coadministração de Vasclin® com anti-hipertensivos, anticoagulantes, valproato sódico, fenitoína, hipoglicemiantes orais, metoclopramida, sulfonamidas, metotrexato, corticosteroides, AINEs, diuréticos, probenecida e sildenafile, pois pode ocorrer interação medicamentosa.

Sildenafila e análogos apresentam potencial sinergístico com os nitratos em induzir relaxamento da musculatura lisa vascular, causando vasodilatação pronunciada, com risco de hipotensão arterial e choque. Essa associação pode provocar também queda do fluxo sanguíneo coronário e cerebral. Caso o paciente deseje utilizar inibidores da fosfodiesterase-5 para tratar disfunção erétil, deve suspender o uso dos nitratos 24 horas de antecedência, reintroduzindo-os 24 horas após.

Nitratos e nitritos podem interferir com a reação de coloração Zlatkis-Zack, levando a falsos resultados de baixos níveis séricos de colesterol. O ácido acetilsalicílico tem sido associado à elevação de enzimas hepáticas, ureia nitrogenada sanguínea e creatinina sérica, hipercalemia, proteinúria e aumento do tempo de sangramento.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade. As cápsulas devem ser mantidas em sua embalagem original até o momento da administração.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir 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.

As cápsulas são transparentes e contêm microgrânulos brancos e granulados cristalinos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tomar uma cápsula pela manhã ou a critério médico com quantidade suficiente de líquido (aproximadamente meio copo de água), preferencialmente sempre no mesmo horário.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas podem ocorrer ocasionalmente: hipotensão, cefaleia (leve ou moderada), vasodilatação cutânea com eritema. Esses sintomas tendem a desaparecer no decorrer do tratamento.

Reações Adversas reportadas para a isossorbida (isolada)

Sistema nervoso autônomo: boca seca e calor climatérico (fogachos).

Cardiovasculares: insuficiência cardíaca, hipertensão, hipotensão, arritmia, arritmia atrial, fibrilação atrial, bradicardia, bloqueio de ramo, extrassístoles, palpitação, taquicardia, taquicardia ventricular, fogachos, rubor, claudicação intermitente, úlcera na perna e veia varicosa.

Valvulares: piora de angina de peito, sopro cardíaco, alteração de bulhas cardíacas, infarto do miocárdio e anormalidade da onda Q.

Sistema nervoso central e periférico: tontura, cefaleia, hipoestesia, enxaqueca, neurite, paralisia, parestesia, ptose, tremor e vertigem.

Sistema gastrintestinal: dor abdominal, constipação, diarreia, dispesia, flatulência, úlcera gástrica, gastrite, glossite, úlcera gástrica hemorrágica, hemorroidas, melena, náusea e vômito.

Sentidos: dor de ouvido, zumbidos, perfuração da membrana timpânica, conjuntivite, fotofobia e visão anormal.

Hepáticas: aumento de TGO e TGP.

Metabólicas/nutricionais: hiperuricemia e hipocalcemia.

Musculoesqueléticas: artralgia, fraqueza muscular, dor musculoesquelética, mialgia, miosite, distúrbio de tendão, capsulite adesiva (ombro congelado) e torcicolo.

Sanguíneas: púrpura, trombocitopenia e anemia hipocrômica.

Psiquiátricas: ansiedade, dificuldade de concentração, confusão, diminuição da libido, depressão, impotência, insônia, nervosismo, paroniria e sonolência.

Geniturinárias: vaginite atrófica, dor nas mamas, poliúria, cálculo renal e infecção do trato urinário.

Respiratórias: bronquite, broncoespasmo, tosse, dispneia, aumento de escarro, congestão nasal, faringite, pneumonia, infiltração pulmonar, estertores, rinite e sinusite.

Pele e anexos: acne, textura anormal do cabelo, sudorese aumentada, prurido, coceira e nódulo na pele.

Outras: infecção bacteriana, monilíase e infecção viral.

Reações Adversas reportadas na literatura para o ácido acetilsalicílico (isolado)

Geral: febre, hipotermia e sede.

Cardiovasculares: disritmias, hipotensão e taquicardia.

Sistema nervoso central: agitação, edema cerebral, coma, confusão, tontura, cefaleia, hemorragia subdural ou intracraniana, letargia e convulsões.

Fluidos/eletrolíticos: desidratação, hipercalemia, acidose metabólica e alcalose respiratória.

Gastrintestinais: dispesia, sangramento gastrintestinal, ulceração ou perfuração, náusea, vômito, elevação transitória de enzimas hepáticas, hepatite, síndrome de Reye e pancreatite.

Hematológicos: prolongamento de tempo de protrombina, coagulação intravascular disseminada, coagulopatia e trombocitopenia.

Hipersensibilidade: anafilaxia aguda, angioedema, asma, broncoespasmo, edema laringeal e urticária.

Musculoesquelético: rabdomiólise.

Metabólicas: hipoglicemia (crianças) e hiperglicemia.

Reprodutivas: prolongamento da gravidez e do trabalho de parto, natimortalidade, recém-nascidos com baixo peso e hemorragia antes e após parto.

Respiratórios: hiperpneia, edema pulmonar e taquipneia.

Sentidos: perda da audição e zumbido. Pacientes com alta frequência de perda auditiva podem ter dificuldade para perceber zumbido. Nesses pacientes, o zumbido não pode ser usado como indicador clínico de salicismo.

Urogenitais: nefrite intersticial, necrólise papilar, proteinúria, insuficiência e falência renal.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

– isossorbida

Efeitos hemodinâmicos: os efeitos maléficos da superdose da isossorbida são geralmente resultantes da capacidade do fármaco de provocar vasodilação, estase venosa, queda do débito cardíaco e hipotensão. Essas alterações hemodinâmicas podem ter manifestação variada, incluindo aumento da pressão intracraniana, com alguma ou todas as seguintes manifestações: cefaleia pulsátil persistente, confusão mental, febre moderada; vertigem, palpitações, distúrbios visuais; náusea e vômito (possivelmente com cólica e até mesmo diarreia sanguinolenta); sícope (principalmente postural); dispneia seguida de esforço ventilatório reduzido tardio; diaforese, com a pele avermelhada ou fria e viscosa; bloqueio cardíaco e bradicardia; paralisia; coma; convulsões; e morte. A determinação dos níveis séricos de mononitrato de isossorbida e de seus metabólitos não está amplamente disponível e não tem papel estabelecido no tratamento da superdose do medicamento. Não há dados que definem a dose de mononitrato de isossorbida que possa levar ao risco de morte em humanos. Em ratos e camundongos, ocorre letalidade significante com doses de 2.000 mg/kg a 3.000 mg/kg, respectivamente. Não há dados que sugiram que manobras fisiológicas (por exemplo, alteração do pH da urina) possam acelerar a eliminação do mononitrato de isossorbida. Em particular, a diálise não é efetiva na remoção do mononitrato de isossorbida do organismo. Não se conhece nenhum antagonista dos efeitos vasodilatadores da isossorbida, e nenhuma intervenção foi submetida a estudos controlados. Devido à hipotensão que se associa à superdose de isossorbida ser resultado de seu efeito vasodilatador e de hipovolemia arterial, a terapia nessa situação deve ser direcionada para o aumento do volume de fluido central. A elevação passiva das pernas do paciente pode ser suficiente, mas a infusão intravenosa de soro fisiológico ou fluido similar pode ser também necessária. O uso de epinefrina ou outros vasoconstritores arteriais pode ser mais prejudicial do que benéfica. Em pacientes com doença renal ou insuficiência cardíaca congestiva, a terapia resultante de expansão do volume central não está livre de riscos. O tratamento da superdose de mononitrato de isossorbida nesses pacientes pode ser delicado e difícil, e o monitoramento invasivo pode ser necessário.

Meta-hemoglobinemia: tem sido reportada pelo uso de nitratos orgânicos, e é provável que também possa ocorrer com o mononitrato de isossorbida. Certamente, os íons nitrato liberados durante o metabolismo do mononitrato de isossorbida podem oxidar a hemoglobina para meta-hemoglobina. Mesmo nos pacientes totalmente sem atividade da citocromo beta 5-redutase, não obstante, e mesmo assumindo que metade do mononitrato de isossorbida seja quantitativamente usada na oxidação da hemoglobina, cerca de 2 mg/kg de mononitrato de isossorbida seriam necessários antes de qualquer manifestação clínica significante, ou seja, maior ou igual a 10% de meta-hemoglobinemia. Nos pacientes com função normal da redutase, para a produção significante da meta-hemoglobinemia são necessárias altas doses de mononitrato de isossorbida. Em estudo com 36 pacientes que receberam terapia contínua de nitroglicerina durante duas a quatro semanas a 3,1 mg/h a 4,4 mg/h (equivalente, total de dose administrada de íons nitrato; de 7,8 mg a 11,1 mg de mononitrato de isossorbida por hora), o nível médio de meta-hemoglobina medido foi de 0,2%; comparável ao observado em pacientes paralelos que receberam placebo. Apesar dessas observações, há relatos de casos de significante meta-hemoglobinemia em associação com superdoses moderadas de nitratos orgânicos. Nenhum dos pacientes afetados foi considerado com suscetibilidade fora do normal. A dosagem da meta-hemoglobina está disponível na maioria dos laboratórios clínicos. O diagnóstico deve ser suspeitado em pacientes que apresentem sinais de deficiência na liberação de oxigênio, apesar da manutenção do débito cardíaco adequado e da pressão de O₂ adequada. Classicamente, o sangue meta-hemoglobinêmico é descrito como marrom-chocolate, sem modificação da cor

quando exposto ao ar. Quando for diagnosticada a meta-hemoglobinemia, o tratamento de escolha deverá ser com azul de metileno [1 mg/kg - 2 mg/kg intravenoso].

- ácido acetilsalicílico

A toxicidade por salicilato pode resultar da ingestão aguda (altas doses) ou intoxicação crônica. Os sinais precoces de superdose, incluindo tinnitus (zumbido no ouvido), ocorrem com concentrações plasmáticas aproximadas de 200 mcg/mL. Concentrações plasmáticas aproximadas de 300 mcg/mL são comprovadamente tóxicas.

Efeitos tóxicos severos foram associados com níveis de 400 mcg/mL. Não se tem conhecimento de dose única letal com ácido acetilsalicílico, mas é esperada morte com uma dose de 30 g.

A superdose aguda pode provocar sérios distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos complicados por hipertermia e desidratação. Pode ocorrer alcalose respiratória enquanto estiver presente a hiperventilação, que pode ser seguida rapidamente por acidose metabólica.

O tratamento consiste principalmente de suporte das funções vitais, aumento da eliminação do salicilato e correção dos distúrbios ácido-básicos. Esvaziamento e/ou lavagem gástrica são recomendados assim que possível após a ingestão, desde que o paciente tenha vomitado espontaneamente. Após lavagem e/ou êmese, administração de carvão ativado, como pasta fluida, é benéfica, se houver passado menos de três horas da ingestão. Adsorção com carvão não deve ser empregada antes da êmese e lavagem gástrica.

A severidade da intoxicação com ácido acetilsalicílico é determinada pela medida do nível sanguíneo de salicilato. O equilíbrio ácido-base do paciente deve ser estritamente acompanhado pela gasometria e pelo pH sanguíneo. Também deve ser mantido o equilíbrio hídrico e eletrolítico.

Em casos severos, hipertermia e hipovolemia são os maiores indicadores de risco de morte. A reposição de líquidos deve ser feita intravenosamente e acompanhada da correção da acidose. Eletrólitos plasmáticos e pH sérico devem ser monitorados para promover diurese alcalina do salicilato; se a função renal estiver normal, a infusão de glicose pode ser necessária para controlar a hipoglicemia.

Hemodiálise e diálise peritoneal podem ser indicadas para reduzir a quantidade corporal de salicilato. Em pacientes com insuficiência renal ou em casos de intoxicação com risco de morte, a diálise é necessária.

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

MS nº: 1.0033.0091

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por:

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ 61.230.314/0001-75

Fabricado por:

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP

Indústria brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica.



08000-135044
libbs@libbs.com.br

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
	Gerado no momento do peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	- Item composição correção de DCB - Atualização novo logo Libbs - Dizeres legais	VPS	Cápsulas 40 mg + 100 mg 60 mg + 100 mg
11/04/2013	0275786/13-9	10458 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	VPS	Cápsulas 40 mg + 100 mg 60 mg + 100 mg