

APRESOLINA[®]
(cloridrato de hidralazina)

Novartis Biociências SA

Drágeas

25 mg e 50 mg

APRESOLINA®

cloridrato de hidralazina

APRESENTAÇÕES

Apresolina® 25 mg ou 50 mg – embalagens contendo 20 drágeas.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada drágea de Apresolina® contém 25 mg de cloridrato de hidralazina.

Excipientes: dióxido de silício, amido, povidona, estearato de magnésio, celulose microcristalina, copovidona, dióxido de titânio, macrogol, sacarose, talco, óxido férrico amarelo, hipromelose e palmitato de cetila.

Cada drágea de Apresolina® contém 50 mg de cloridrato de hidralazina.

Excipientes: dióxido de silício, amido, povidona, estearato de magnésio, celulose microcristalina, copovidona, dióxido de titânio, macrogol, sacarose, talco, laca de eritrosina, hipromelose e palmitato de cetila.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Hipertensão**

Como adjunto para outros agentes anti-hipertensivos no tratamento da hipertensão moderada a grave. Devido ao mecanismo de ação complementar da combinação de hidralazina com betabloqueadores e diuréticos, pode possibilitar uma eficácia anti-hipertensiva com doses baixas e controla os efeitos relacionados à hidralazina, como taquicardia reflexa e edema.

Insuficiência cardíaca congestiva crônica

Como farmacoterapia suplementar para o uso em combinação com nitratos de ação prolongada na insuficiência cardíaca congestiva crônica moderada a grave em pacientes nos quais as doses ideais da terapia convencional provaram ser insuficientes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Hipertensão**

Apresolina® (hidralazina), em doses diárias de 50 a 150 mg, foi capaz de reduzir de maneira significativa a pressão arterial em 118 pacientes hipertensos não-controlados. Nesse estudo, 53% dos pacientes atingiram o controle (pressão arterial diastólica < 95 mmHg), enquanto que 72% dos pacientes responderam com, no mínimo, 10 mmHg de redução na pressão ⁽¹⁾.

Em outro estudo, o efeito anti-hipertensivo da hidralazina foi comparado aos do captopril e da nifedipina em 160 pacientes hipertensos não-controlados após uso diário de atenolol e bendrofluazida. Após 12 semanas de tratamento, o grupo tratado com hidralazina apresentou redução significativa da pressão arterial sistólica (média 15,0 mmHg, IC95% 1,7 a 28,3 mmHg) e da pressão arterial diastólica (média 10,0 mmHg, IC95% de 3,4 a 16,6 mmHg) sem diferença estatisticamente significativa das reduções apresentadas entre a hidralazina e nifedipina ou captopril. O controle da pressão arterial foi atingido por 29% dos pacientes que usaram hidralazina, 33% dos usuários de captopril e 17% dos usuários de nifedipina ⁽²⁾.

1. Danielson M et al. Evaluation of once daily hydralazine in inadequately controlled hypertension. Acta Med Scand 1983;214(5):373-80
2. Bevan EG et al. Comparison of captopril, hydralazine and nifedipine as third drug in hypertensive patients. J Hum Hypertens 1993;7(1):83-8

Insuficiência Cardíaca

Num estudo controlado com placebo, 62 pacientes com insuficiência cardíaca crônica classe funcional III receberam Apresolina® (ao redor de 150 mg/dia) ou placebo em adição ao tratamento habitual que já recebiam. Durante os 12 meses do estudo não houve diferença significativa nas taxas de mortalidade nem de interrupção do tratamento por

eventos adversos, contudo, a melhora sintomática foi mais significativa no grupo tratado com Apresolina® ($p < 0,05$). Os pacientes tratados com Apresolina® aumentaram sua capacidade de exercício em 25%, enquanto que não houve melhora no grupo placebo ($p < 0,01$)⁽¹⁾.

Em outro estudo 642 pacientes com disfunção cardíaca e pouca tolerância ao esforço a despeito do uso de digoxina e diurético foram aleatoriamente designados para receber placebo, prazosina (20 mg/dia) ou a combinação de hidralazina (300 mg/dia) e dinitrato de isossorbida (160 mg/dia). A média de seguimento foi de 2,3 anos (variando de 6 meses a 5,7 anos). Em todo período de seguimento a mortalidade do grupo tratado com a combinação hidralazina-nitrato foi menor que a do grupo placebo. Aos 2 anos de seguimento a redução do risco relativo de morte do grupo tratado com hidralazina-nitrato em relação ao placebo foi de 34% ($p < 0,0028$). As taxas de mortalidade cumulativa foram de 25,6% no grupo hidralazina-nitrato e 34,3% no grupo placebo. Medidas sequenciais demonstraram elevação (melhora) da fração de ejeção do ventrículo esquerdo no grupo hidralazina-nitrato após 8 semanas e 1 ano de tratamento, quando comparado ao placebo⁽²⁾.

1. Conradson TB et al. Clinical efficacy of hydralazine in chronic heart failure: one-year double-blind placebo-controlled study. *Am Heart J* 1984;108(4 Pt 1):1001-6
2. Cohn JN et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986;314(24):1547-52

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: vasodilatador periférico (Código ATC C02DB02).

A hidralazina exerce seu efeito vasodilatador periférico através de uma ação relaxante direta sobre a musculatura lisa dos vasos de resistência, predominantemente nas arteríolas. O mecanismo de ação celular responsável por este efeito não é totalmente conhecido. Na hipertensão, este efeito resulta numa redução da pressão arterial (mais a diastólica do que a sistólica) e num aumento da frequência cardíaca, do volume de ejeção e do débito cardíaco. A dilatação das arteríolas atenua a hipotensão postural e promove um aumento do débito cardíaco. A vasodilatação periférica é difusa, mas não uniforme. O fluxo sanguíneo renal, cerebral, coronariano e esplâncnico aumenta, a não ser que a queda da pressão arterial seja muito acentuada. A resistência vascular nos leitos cutâneos e muscular não é afetada de maneira considerável. Uma vez que a hidralazina não apresenta propriedades cardio-depressoras ou simpátolíticas, os mecanismos regulatórios reflexos produzem um aumento no volume de ejeção e da frequência cardíaca. A taquicardia reflexa induzida, que pode ocorrer como um efeito paralelo, pode ser controlada pelo tratamento concomitante com betabloqueador ou qualquer substância que iniba a função simpática. O uso da hidralazina pode ocasionar retenção de líquidos e sódio, produzindo edema e reduzindo o volume urinário. Estes efeitos indesejáveis podem ser prevenidos com a administração concomitante de um diurético.

Na insuficiência cardíaca congestiva crônica, a hidralazina, através de sua ação primária como um dilatador arteriolar, reduz a pós-carga. Isto leva à diminuição do trabalho realizado pelo ventrículo esquerdo acompanhada de um aumento do volume de ejeção do fluxo sanguíneo renal e do débito cardíaco, com manutenção ou apenas ligeira queda da pressão arterial.

Farmacocinética

Absorção e concentrações plasmáticas

A hidralazina administrada oralmente é rápida e completamente absorvida no trato gastrointestinal e a absorção é variável de acordo com a capacidade acetiladora do indivíduo. A concentração máxima de hidralazina após administração oral única de 50 mg de Apresolina® foi de 229 ± 20 ng/mL e 148 ± 15 ng/mL em acetiladores lentos e rápidos respectivamente. O pico das concentrações plasmáticas é alcançado dentro de uma hora, na maioria dos casos. Foi verificado que a ingestão concomitante de alimentos diminui a biodisponibilidade da hidralazina e também reduz seu efeito vasodilatador. A hidralazina administrada por via oral sofre um efeito de "primeira passagem" dose-dependente (biodisponibilidade sistêmica de 26 a 55%), que depende da capacidade acetiladora individual. Hidralazina exibe uma farmacocinética não-linear e é atribuída ao efeito de primeira passagem saturável.

Distribuição

A hidralazina é primariamente apresentada como conjugado de hidrazona com ácido pirúvico no plasma. A capacidade da hidralazina em ligar-se às proteínas plasmáticas (principalmente albumina), situa-se entre 88 e 90%. O volume de distribuição de hidralazina é de $1,5 \pm 1,0$ L/Kg. A hidralazina é rapidamente distribuída no organismo e apresenta uma

afinidade específica pelo tecido muscular das paredes arteriais. A hidralazina atravessa a barreira placentária e também é excretada através do leite materno.

Biotransformação

Após a administração oral, os tipos de metabólitos dependem principalmente da capacidade do acetilador envolvido. A metabolização sistêmica no fígado se dá por hidroxilação do anel e conjugação com o ácido glicurônico e a capacidade acetiladora não afeta a eliminação. Os maiores metabólitos são os produtos da acetilação (3 metil-1, 2, 4-triazolo-(3, 4^a) fitalazina), sendo o hidrazona do ácido pirúvico hidralazina o maior metabólito plasmático; e NAc-HPZ (4-(2-aetilhidrazona) fitalazina-1-one, NAc-HPZ (4-(2-aetilhidrazona), que é encontrado principalmente na urina e seu metabólito foi considerado como sendo um indicador relevante para o fenótipo relacionado à droga.

Eliminação

A meia-vida plasmática geralmente varia de 2 a 3 horas, porém em acetiladores rápidos é mais curta, sendo em média de 45 minutos. Em pacientes com a função renal diminuída, a meia-vida plasmática é prolongada até 16 horas com um *clearance* (depuração) de creatinina < 20 mL/min. A idade avançada não afeta nem a concentração sanguínea e nem o *clearance* (depuração) sistêmico do fármaco. Contudo, a eliminação renal do fármaco pode ser afetada, em grande parte, pela função renal diminuída pela idade. A hidralazina e seus metabólitos são rapidamente excretados pelos rins. Cerca de 24 horas após a dose oral, aproximadamente 80% da mesma pode ser recuperada na urina. A maioria da hidralazina excretada está sob forma de metabólitos acetilados e hidroxilados, alguns dos quais conjugados com o ácido glicurônico. Cerca de 2 a 14% da dose é excretada como hidralazina "aparente".

Estudos clínicos

Apresolina[®] é um produto estabelecido. Não existe estudos clínicos recentes realizados com Apresolina[®]

Dados de segurança pré-clínicos

Teratogenicidade e Fertilidade

Não apresentou efeitos significativos sobre a fertilidade ou outros parâmetros reprodutivos em ratos. Em doses 20 a 30 vezes superiores à dose máxima humana diária de 200 a 300 mg, a hidralazina é teratogênica em camundongos, causando fenda palatina e malformações ósseas faciais e cranianas. Entretanto, a hidralazina não é teratogênica em ratos ou coelhos. Em um estudo de desenvolvimento peri e pós-natal em ratos, hidralazina não afetou o crescimento peri e pós-natal da prole.

Mutagenicidade

A hidralazina em concentrações citotóxicas induz mutações genéticas em bactérias, leveduras, *Drosophila* e em células de mamíferos *in vitro*. Nenhum efeito mutagênico explícito, incluindo aberrações cromossômicas, foi detectado *in vivo*. A formação dos metabólitos/intermediários reativos é favorecida sob condições *in vitro* e então, pode ocorrer dano ao DNA. Entretanto, *in vivo*, sob condições metabólicas normais, há detoxificação intensa dos intermediários tóxicos potenciais. Consequentemente, estima-se que o risco genotóxico/mutagênico em humanos seja muito baixo.

Carcinogenicidade

Em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos, exames microscópicos do fígado revelaram alguns aumentos na incidência de nódulos neoplásicos benignos em doses orais de 30 e 60 mg/Kg. Nenhum destes nódulos foram encontrados com uma dose de 15 mg/Kg. Os machos do grupo com a dose de 60 mg/Kg também mostrou tumores benignos de células intersticiais do testículo. Estudos do potencial carcinogênico da hidralazina em ratos não sugere um risco carcinogênico específico em doses terapêuticas. Além disso, muitos anos de experiência clínica não sugerem que o uso de hidralazina esteja associado ao câncer humano.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida à hidralazina, dihidralazina ou a qualquer componente da formulação.
- Lúpus eritematoso sistêmico idiopático e doenças correlatas.
- Taquicardia grave e insuficiência cardíaca com alto débito cardíaco (por exemplo, em tireotoxicose).
- Insuficiência do miocárdio devido à obstrução mecânica (por exemplo, em estenose aórtica ou mitral e na pericardite constritiva).
- Insuficiência cardíaca isolada do ventrículo direito devido à hipertensão pulmonar (*cor pulmonale*).

- Aneurisma dissecante da aorta.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Cardiovascular

O estado geral da circulação induzido pela hidralazina pode acentuar certas condições clínicas. A estimulação do miocárdio pode provocar ou agravar a angina pectoris não controlada ou sem tratamento. Portanto, Apresolina® somente deve ser administrada a pacientes portadores de doença arterial coronariana suspeita ou conhecida, que estejam sob tratamento com betabloqueadores ou em combinação com agentes simpátolíticos adequados. É importante que a administração do agente betabloqueador seja iniciada alguns dias antes do início do tratamento com Apresolina®.

Os pacientes que sofreram infarto do miocárdio não deverão receber Apresolina® até que atinjam a fase de estabilização pós-infarto.

Hidralazina pode causar ataques anginosos e alterações de ECG indicativas de isquemia do miocárdio. Portanto, deve-se ter cautela em pacientes com suspeita de doença arterial coronariana.

Como todos os anti-hipertensivos potentes, Apresolina® deverá ser utilizada com cuidado em pacientes com doença arterial coronariana ou doenças cerebrovasculares agudas, uma vez que pode ocorrer piora da isquemia.

Quando submetidos a cirurgias, os pacientes tratados com Apresolina® poderão apresentar uma queda na pressão arterial. Nestes casos, não se deve empregar adrenalina para corrigir a hipotensão, uma vez que ela aumenta os efeitos de aceleração da frequência cardíaca da hidralazina.

Deve-se dar atenção especial ao paciente quando se tratar de terapia inicial para a insuficiência cardíaca. O paciente deve ser mantido sob cuidadosa vigilância e/ou monitorização hemodinâmica para a detecção precoce de uma hipotensão postural ou taquicardia. Quando for indicada a interrupção da terapia na insuficiência cardíaca, Apresolina® deve ser retirada gradualmente (exceto em situações graves, tais como na síndrome lupus-like ou discrasia sanguínea), a fim de evitar a precipitação e/ou exacerbação da insuficiência cardíaca.

Sistema Imunológico

O tratamento prolongado com a hidralazina (usualmente tratamentos com mais de 6 meses de duração), pode provocar o aparecimento de uma síndrome similar ao lúpus eritematoso sistêmico, síndrome lupus-like, especialmente quando a posologia prescrita exceder os 100 mg diários. Em sua forma moderada, esta síndrome lembra a artrite reumatoide (artralgia, algumas vezes associada à febre, anemia, leucopenia, trombocitopenia e *rash* cutâneo), sendo comprovadamente reversível após a descontinuação do tratamento. Em sua forma mais grave, esta síndrome assemelha-se ao lúpus eritematoso sistêmico agudo (manifestações similares à forma mais leve, pleurite, derrames pleurais e pericardite, sendo que o sistema nervoso e o comprometimento renal são mais raros que no lúpus idiopático). A detecção precoce e um rápido diagnóstico com terapia apropriada (isto é, a descontinuação do tratamento e a possibilidade de um tratamento prolongado com corticosteroides) são de extrema importância nesta doença com risco de morte para prevenir complicações mais graves, que podem ser ocasionalmente fatais.

Em particular, os sintomas renais são menos frequentes que a síndrome do lúpus eritematoso idiopático sendo os sintomas pleuro-pulmonares e a pericardite mais frequentes.

Uma vez que tais reações tendem a ocorrer mais frequentemente com a elevação da posologia e o prolongamento do tratamento e são mais comuns nos acetiladores lentos, é recomendável que na terapia de manutenção seja utilizada a menor posologia eficaz. Se 100 mg diários de hidralazina não determinarem um efeito clínico adequado, a capacidade acetiladora do paciente deverá ser avaliada. Pacientes acetiladores lentos e mulheres correm um maior risco de desenvolver a síndrome lupus-like. Em tais pacientes, todo esforço deverá ser feito para que a posologia não exceda os 100 mg diários. Além disso, deverá ser feita uma cuidadosa observação do possível aparecimento de sintomas e sinais clínicos sugestivos da síndrome. Inversamente, os pacientes acetiladores rápidos muitas vezes respondem inadequadamente até mesmo para doses diárias de 100 mg. Nestes pacientes, a posologia pode ser aumentada com apenas um ligeiro aumento no risco de uma síndrome lupus-like. Durante tratamentos prolongados com Apresolina®, é aconselhável a determinação dos fatores antinucleares (FAN) e a realização de exames de urina com intervalos regulares de aproximadamente 6 meses. A ocorrência de micro-hematúria e/ou proteinúria, em particular associada a títulos positivos dos fatores antinucleares, pode indicar sinais iniciais de uma glomerulonefrite por imunocomplexos associada à síndrome lupus-like. Na ocorrência de um claro desenvolvimento de sintomas e sinais clínicos, o medicamento deverá ser descontinuado imediatamente. Exames laboratoriais: Recomenda-se uma contagem sanguínea total e uma titulação de fatores antinucleares (FAN) antes e periodicamente durante a terapia prolongada com hidralazina, mesmo se o paciente está assintomático. Esses exames também são indicados se os pacientes desenvolverem artralgia, febre, dor no peito, mal-estar persistente ou outros sinais ou sintomas inexplicáveis. Um título positivo dos fatores antinucleares exigirá que o médico faça uma avaliação cuidadosa das implicações dos resultados em relação aos benefícios da terapia prolongada com hidralazina.

Sistema Nervoso

Alguns casos isolados de neurite periférica foram reportados. As referências publicadas sugerem um efeito antipiridoxina, que pode responder à administração de piridoxina ou à retirada da droga.

Efeitos Hematológicos

Efeitos hematológicos adversos, como por exemplo, redução nos níveis de hemoglobina e na contagem de células vermelhas, leucopenia, agranulocitose e púrpura, foram relatados em alguns poucos casos. Se ocorrer desenvolvimento dessas anormalidades, o tratamento deve ser descontinuado.

Insuficiência Renal e Hepática

Em pacientes com disfunção renal moderada a grave (*clearance* (depuração) de creatinina < 30 mL/min ou concentração sérica de creatinina > 2,5 mg/100 mL ou 221 µmol/L) ou disfunção hepática, a dose ou o intervalo de dose devem ser adaptados de acordo com a resposta clínica para evitar acúmulo da substância ativa "aparente" (veja "Posologia e Modo de Usar").

Pacientes Idosos

Devem seguir as recomendações gerais descritas na bula. Como a eliminação renal do fármaco pode ser afetada, em grande parte, pela função renal diminuída pela idade, o ajuste de doses, nestes pacientes, pode ser necessário.

Mulheres em idade fértil, gravidez, lactação e fertilidade**Mulheres em idade fértil**

Mulheres que pretendem engravidar não devem tomar Apresolina®. Quando a gravidez é confirmada em mulheres que tomam Apresolina®, o tratamento deve ser interrompido imediatamente. (ver subseção Gravidez)

Gravidez

Embora a experiência clínica no terceiro trimestre de gravidez seja extensa, não têm sido observados efeitos adversos graves devido ao uso da hidralazina na gravidez humana. Experimentos com animais têm demonstrado um potencial teratogênico em camundongos, mas não em outras espécies animais. A hidralazina atravessa a placenta. O uso de Apresolina® na gravidez, antes do terceiro trimestre deve ser evitado, porém, o medicamento pode ser empregado no final da gravidez se não existir outra alternativa mais segura, ou quando a doença determinar sérios riscos para a mãe e/ou para o recém nascido, como por exemplo, nos casos de pré-eclâmpsia e/ou eclâmpsia.

Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas (categoria C).

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

Lactação

A hidralazina é excretada através do leite materno, porém, os dados disponíveis não relatam efeito adverso sobre o lactente. As mães sob tratamento com Apresolina® podem amamentar seus filhos, desde que se observe cuidadosamente a possível ocorrência de efeitos adversos inesperados.

Fertilidade

Não apresentou efeitos significativos sobre a fertilidade ou outros parâmetros reprodutivos em ratos.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Tonturas ou hipotensão podem ocorrer com Apresolina®, portanto, é aconselhável ter cautela quando dirigir ou operar máquinas.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O tratamento concomitante com outros vasodilatadores, antagonistas de cálcio, inibidores da ECA, diuréticos, anti-hipertensivos, antidepressivos tricíclicos e tranquilizantes maiores, assim como o consumo de álcool, podem potencializar o efeito redutor da pressão arterial de Apresolina®. Em particular, a administração de Apresolina® antes ou

após a administração de diazóxido pode determinar uma hipotensão acentuada. Os inibidores da MAO deverão ser utilizados com precaução em pacientes sob tratamento com Apresolina®. A administração concomitante de Apresolina® com betabloqueadores pode aumentar sua biodisponibilidade. Um ajuste posológico através de uma redução da dose destes fármacos pode ser necessário. Foi verificado que a ingestão concomitante de alimentos diminui a biodisponibilidade da hidralazina e também reduz seu efeito vasodilatador.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Apresolina® 25 mg: o produto deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

Apresolina® 50 mg: o produto deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C) e protegido da umidade.

O prazo de validade é de 12 meses para a concentração de 25 mg e de 18 meses para a concentração de 50 mg, 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.

Apresolina® 25 mg:

Características físicas: Drágea amarelo pálido, redonda, biconvexa.

Apresolina® 50 mg:

Características físicas: Drágea vermelho violeta, redonda, biconvexa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Hipertensão

A posologia deverá sempre ser ajustada individualmente e as seguintes recomendações deverão ser adotadas:

Adultos

O tratamento deverá ser iniciado com doses baixas de Apresolina® que, dependendo da resposta do paciente, deverão ser aumentadas gradualmente para se obter um efeito terapêutico ideal e evitar a ocorrência de efeitos indesejáveis. Tanto quanto possível, Apresolina® deve ser administrada duas vezes ao dia. A dose inicial de 25 mg, 2 vezes ao dia, é geralmente suficiente. Esta dose poderá ser aumentada conforme as exigências e dentro de uma variação posológica eficaz de manutenção de 50 a 200 mg diários. Contudo, a dose de 100 mg ao dia não deverá ser excedida sem que haja a determinação da capacidade acetiladora do paciente e em mulheres (vide “Advertências e Precauções”).

Insuficiência cardíaca congestiva crônica

Adultos

As doses variam muito entre os pacientes e, geralmente, são mais elevadas do que aquelas utilizadas para o tratamento da hipertensão. Após uma titulação progressiva, a dose média eficaz de manutenção é de 50 a 75 mg a cada 6 horas ou 100 mg em 2 a 3 vezes ao dia.

Populações especiais

Disfunção renal e disfunção hepática (todas as indicações)

Em pacientes com disfunção renal moderada a grave (*clearance* (depuração) de creatinina < 30 mL/min ou concentração sérica de creatinina > 2,5 mg/100 mL ou 221 micro mol/L) ou disfunção hepática, a dose ou o intervalo de dose devem ser adaptados de acordo com a resposta clínica para evitar acúmulo da substância ativa "aparente" (veja “Advertências e Precauções”).

Modo de usar

Apresolina® deve ser tomada por via oral, todos os dias no mesmo horário, sempre da mesma forma, com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas medicamentosas de várias fontes incluindo estudos clínicos e relatos espontâneos

As reações adversas medicamentosas de várias fontes, incluindo estudos clínicos e relatórios espontâneos, são listadas pela classe de sistemas de órgãos MedDRA. A versão MedDRA utilizada é 15.1. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas estão ordenadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria correspondente para cada frequência de reações adversas do medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III):

Frequência estimada: Reação muito comum ($\geq 1/10$); Reação comum ($\geq 1/100$ e $<1/10$); Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $<1/100$); Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$); Reação muito rara ($<1/10.000$); desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Alguns dos efeitos indesejáveis, tais como taquicardia, palpitação, sintomas de angina, *flushing* (rubor), cefaleia, vertigens, congestão nasal e distúrbios gastrintestinais, são comumente observados no início do tratamento, especialmente se a posologia for aumentada rapidamente. Contudo, tais reações geralmente diminuem no decorrer do tratamento.

Distúrbios cardíacos

Muito comuns: taquicardia, palpitação.

Comuns: *angina pectoris*.

Incomuns: insuficiência cardíaca congestiva.

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: cefaleia.

Incomum: vertigens.

Muito raras: neuropatia periférica, polineuropatia, parestesia (os mesmos podem ser revertidos pela administração de piridoxina) e tremor.

Distúrbios músculo-esqueléticos e de tecidos conectivos

Comuns: artralgia, mialgia, edema articular.

Distúrbios de pele e de tecido subcutâneo

Incomum: *rash*.

Distúrbios renais e urinários

Incomuns: proteinúria, hematúria, algumas vezes associada à glomerulonefrite.

Muito raras: insuficiência renal aguda, retenção urinária.

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: distúrbio gastrintestinal, diarreia, náusea, vômitos.

Muito rara: íleo paralítico.

Distúrbios hepatobiliares

Incomuns: icterícia, hepatomegalia, função hepática anormal, algumas vezes associada à hepatite.

Distúrbios do sangue e do sistema linfático

Incomuns: anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia com ou sem púrpura.

Muito raras: anemia hemolítica, leucocitose, linfadenopatia, pancitopenia, esplenomegalia, agranulocitose.

Distúrbios psiquiátricos

Incomuns: agitação, ansiedade.

Muito raras: depressão, alucinações.

Distúrbios dos olhos

Incomuns: aumento do lacrimejamento, conjuntivite.

Muito rara: exoftalmia

Distúrbios do sistema imunológico

Comuns: sintomas lupus-like (ocasionalmente fatal - vide “Advertências e Precauções”)

Incomuns: reações de hipersensibilidade tais como prurido, alergia, urticária, vasculite, eosinofilia, hepatite.

Trato respiratório

Incomum: dispneia, dor pleural, congestão nasal.

Distúrbios vasculares

Comum: *flushing*, hipotensão.

Muito raras: respostas pressóricas paradoxais.

Distúrbios gerais e no local de administração

Incomum: pirexia, mal estar, edema.

Investigações

Incomum: perda de peso, creatinina sanguínea aumentada.

Distúrbios de metabolismo e nutrição

Incomum: diminuição de apetite.

Reações adversas medicamentosas de relatos espontâneos e casos na literatura (frequência não conhecida)

As seguintes reações adversas medicamentosas foram derivadas da experiência pós-comercialização com Apresolina® através de relatos de casos espontâneos e casos na literatura. Porque estas reações são reportadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar as suas frequências, que é, por conseguinte, classificadas como não conhecida. As reações adversas são listadas de acordo com as classes de sistema de órgãos MedDRA versão 15.1.

Distúrbios hepatobiliares: hepatoesplenomegalia (mais comum quando associado com sintomas de lupus-like) [185].

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.

10. SUPERDOSE

Sintomas

As principais manifestações de superdosagem são distúrbios cardiovasculares, tais como taquicardia e hipotensão pronunciadas acompanhadas de náusea, vertigens e sudorese que podem resultar em colapso circulatório. Também é possível ocorrer isquemia do miocárdio com *angina pectoris* e arritmias cardíacas. Adicionalmente, podem ocorrer distúrbios de consciência, cefaleia, vômito, assim como tremores, convulsões, oligúria e hipotermia.

Medidas Terapêuticas

Uma vez que não existe um antídoto específico, além da tentativa de eliminar o fármaco do trato gastrointestinal (inicialmente induzindo ao vômito e posteriormente por lavagem gástrica, administração de carvão ativado e possivelmente com o uso de laxantes), deve-se realizar um tratamento de suporte incluindo o uso de um expansor de volume ou de fluidos intravenosos conforme indicação. Se houver hipotensão, deve-se tentar aumentar a pressão arterial sem aumentar a taquicardia. Por isso, deve-se evitar adrenalina.

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

MS -1.0068.0013

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer CRF-SP 18.150

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo – SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Fabricado por:

Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP



Indústria Brasileira.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

Venda sob prescrição médica



CDS 05.06.13
2013 PSB/GLC 0613 s
VPS6

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/12/2014.

Histórico de Alteração da Bula do Profissional

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/04/2013	0274429135	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VPS2	- 25 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 20 - 50 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 20
25/06/2013	0517492139	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Reações Adversas	VPS3	- 25 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 20 - 50 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 20
21/03/2014	0214603147	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Dizeres Legais	VPS4	- 25 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 20 - 50 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 20
22/05/2014	0400536148	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Alteração nos cuidados de conservação	VPS5	- 25 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 20 - 50 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 20
12/01/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2014	1035409143	Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Convencional c/ prazo análise.	22/12/2014	- Dizeres Legais	VPS6	- 25 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 20 - 50 MG DRG CT BL AL PLAS INC x 20