

ramipril + besilato de anlodipino

Cápsulas – 2,5 + 5 mg

Cápsulas- 5 + 5 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

ramipril + besilato de anlodipino
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ramipril + besilato de anlodipino

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Cápsulas 2,5 mg + 5 mg: embalagens com 30 cápsulas.

Cápsulas 5 mg + 5 mg: embalagens com 30 cápsulas.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Cada cápsula de ramipril + besilato de anlodipino 2,5 mg + 5 mg contém:**

ramipril 2,5 mg
besilato de anlodipino 6,94 mg
(equivalente a 5 mg de anlodipino)

Excipientes: celulose microcristalina, carbonato de magnésio, hipromelose, talco e amarelo de quinolina.

Cada cápsula de ramipril + besilato de anlodipino 5 mg + 5 mg contém:

ramipril 5 mg
besilato de anlodipino 6,94 mg
(equivalente a 5 mg de anlodipino)

Excipientes: celulose microcristalina, carbonato de magnésio, hipromelose, talco e amarelo de quinolina.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Tratamento da hipertensão arterial.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dentro de suas classes, o anlodipino e o ramipril apresentam inúmeras vantagens, como eficácia comprovada e meia-vida prolongada que permite tomada única diária e melhor perfil de risco de reações adversas. O ramipril apresenta benefícios comprovados por grandes estudos clínicos no tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca, disfunção ventricular pós-infarto, nefropatia diabética (ou não) com proteinúria e em indivíduos de alto risco cardiovascular. O anlodipino demonstra ação anti-hipertensiva, anti-isquêmica, antianginosa e promove regressão da hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Destaca-se em sua classe pela potência e baixo risco de reações adversas. Sua segurança está

demonstrada em pacientes com insuficiência cardíaca, coronariopatia e insuficiência renal. A terapia combinada ramipril + anlodipino apresenta benefícios indiscutíveis. Em ramipril + besilato de anlodipino, os anti-hipertensivos estão representados por substâncias que figuram com destaque em suas classes. O ramipril e o anlodipino são fármacos com meias-vidas plasmáticas adequadas, mantendo seus efeitos por 24 horas. Ambos podem ser ingeridos junto com alimentos, facilitando ainda mais a posologia. Não apresentam efeito rebote em caso de interrupção do tratamento. Este medicamento, portanto, é eficaz em tomada única diária. Ambos os fármacos se destacam também pela baixa frequência de efeitos adversos, que se torna ainda menor com o uso combinado.

No estudo *The Healing and Early Afterload Reducing Therapy Trial* (HEART), observou-se que o ramipril, utilizado na fase aguda do infarto do miocárdio (IAM), melhorou a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, minimizando a disfunção após nove meses de seguimento.

O ramipril, em pacientes com IAM e disfunção ventricular sintomática, de acordo com o estudo *Acute Infarction Ramipril Efficacy Study* (AIRE), reduziu a mortalidade geral em 27% após 15 meses de seguimento.

Já o estudo *Acute Infarction Ramipril Efficacy Extension Study* (AIREX), que analisou um subgrupo de 28% dos pacientes do estudo AIRE, que eram hipertensos antes do IAM, demonstrou redução ainda maior da mortalidade geral após três anos de seguimento (36%).

O estudo *The Angiotensin Converting Enzyme Post-Revascularization Study* (APRES) demonstrou que pacientes revascularizados com fração de ejeção entre 0,30 e 0,50 que receberam ramipril por três anos, obtiveram redução de 58% no risco de morte cardíaca, IAM e insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

Pacientes com 55 anos ou mais, com doença cardiovascular estabelecida ou portadores de diabetes com outro fator de risco (HAS, dislipidemia, tabagismo ou microalbuminúria) que receberam ramipril tiveram redução de 22% no risco de morte cardiovascular, IAM e acidente vascular cerebral (AVC) em quase cinco anos de seguimento, no estudo *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study* (HOPE). O ramipril reduziu, ainda, em 15% o risco de revascularização; em 13% o risco de ICC; em 16%, complicações do diabetes mellitus (DM); e em 31% o surgimento de novos casos de DM. Em um subestudo do HOPE, o *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study* (MICRO-HOPE), a análise de subgrupo de portadores de diabetes confirmou os benefícios cardiovasculares nesses pacientes, além de redução do risco de nefropatia em 24%, pelo uso de ramipril.

Segundo o estudo *Ramipril Efficacy in Nephropathy* (REIN), pacientes com nefropatia não diabética, com proteinúria > 1 g/24h, que utilizaram ramipril por três anos obtiveram redução na proteinúria e na velocidade de perda de filtração glomerular, com risco 56% menor de insuficiência renal terminal.

No estudo *Clinical Altace Real – World Efficacy* (CARE), foi demonstrado que 86% dos pacientes com hipertensão leve e moderada, tratados com ramipril por seis semanas, obtiveram controle pressório adequado.

O estudo *Hipertrophic Cardiaque et Ramipril* (HYCAR) comprovou que o ramipril reduziu a massa ventricular esquerda de pacientes hipertensos tratados por três meses.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O ramipril + besilato de anlodipino é uma combinação do inibidor da ECA de ação prolongada ramipril com o antagonista dos canais de cálcio de ação prolongada, besilato de anlodipino.

O ramipril é um pró-fármaco e seu metabólito ativo é o ramiprilato. Sua ação se dá pela inibição da ECA, que bloqueia a formação da angiotensina II, agente vasoconstritor, prevenindo a degradação da bradicinina, substância vasodilatadora. O ramiprilato inibe também a produção de aldosterona. O ramipril é denominado quimicamente como (2S, 3aS, 6aS) -1-carboxila-3 fenilpropilalanil octahidrociclopenta [b] pirrol-2- ácido carboxílico, 1 etil-éster; sua fórmula empírica é $C_{23}H_{32}N_2O_5$ e seu peso molecular, 416,5.

O besilato de anlodipino é um antagonista dos canais de cálcio pertencente à subclasse dos di-hidropiridínicos. Seu nome químico é 3-etil-5-metil (2aminoetoximetil)- 4-(2-clorofenil)-1,4- diidro-6-metil-3,5-piridinedicarboxilato benzenesulfonato. Sua fórmula empírica é $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ e seu peso molecular, 567,1.

A ação terapêutica anti-hipertensiva combinada de ramipril com anlodipino é efetiva em pacientes de todas as etnias. O efeito anti-hipertensivo é aditivo em comparação ao uso isolado dos fármacos componentes.

O ramipril é um potente inibidor da ECA de longa duração. O mecanismo da ação anti-hipertensiva parece estar relacionado à inibição competitiva da ECA, o que causa redução na taxa de conversão de angiotensina I para angiotensina II, que é um potente vasoconstritor. A diminuição da concentração de angiotensina II resulta em aumento secundário da atividade da renina plasmática, face à eliminação da retroalimentação negativa, da liberação de renina e na redução direta da secreção de aldosterona.

O anlodipino é uma diidropiridina antagonista do cálcio que inibe o influxo de íons cálcio através da membrana das células do músculo liso dos vasos e do músculo cardíaco. Essa inibição é seletiva e tem maior efeito na parede dos vasos e menor efeito no coração. A concentração sérica de cálcio não é afetada pelo anlodipino. O anlodipino é um vasodilatador arterial periférico que age diretamente no músculo liso vascular e causa redução na resistência vascular periférica e redução na pressão sanguínea.

Após a administração de doses isoladas ou múltiplas de ramipril, a inibição da atividade da ECA é da ordem de até 80%, mantendo-se por 24 horas. Nos pacientes hipertensos, ocorre redução da pressão arterial, tanto na posição supina como de pé, sem aumento da frequência cardíaca. No geral, não ocorre alteração da função renal. O efeito máximo é observado após três ou quatro semanas de uso contínuo. A suspensão abrupta do medicamento não produziu efeito rebote ou elevação significativa dos níveis de pressão arterial.

Após administração do anlodipino em pacientes com função ventricular preservada, pode ocorrer aumento discreto do índice cardíaco, sem influência significativa do dP/dT ou da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. Não foi observada evidência de efeito inotrópico negativo do fármaco no coração humano, mesmo quando coadministrado com betabloqueadores. O anlodipino não alterou a função do nó sinusal ou a condução atrioventricular (AV). O anlodipino diminui a resistência vascular renal e aumenta a filtração glomerular.

A média de absorção do ramipril e do anlodipino de ramipril + besilato de anlodipino não apresenta diferença significativa em comparação à absorção individual de cada componente e não parece sofrer influência da presença de alimentos no trato gastrointestinal.

- **ramipril:** após administração oral de ramipril + besilato de anlodipino, o pico plasmático do ramipril é alcançado em 0,7 a duas horas; e o ramiprilato, em duas a quatro horas. Em pacientes com insuficiência cardíaca, em 1,4 a 2,5 horas, para o ramipril e o ramiprilato. Os níveis plasmáticos de ramipril e ramiprilato (respectivamente, 62 ng/mL e 41 ng/mL) se correlacionam com sua atividade inibitória da ECA. A biodisponibilidade do ramipril após administração por via oral é de 60%. Sua ligação às proteínas plasmáticas é de 73%. A concentração sérica do ramiprilato varia de 0,001 mcg/mL a 10 mcg/mL. O ramipril sofre extensa metabolização hepática. O ramiprilato exerce efeito inibidor da ECA seis vezes maior do que o ramipril. A meia-vida de eliminação do ramipril varia de 13 a 17 horas para doses entre 5 mg e 10 mg. Em pacientes com insuficiência renal, pode chegar a 40 horas. Em idosos, 23,5 horas. A meia-vida final pode ultrapassar 50 horas, o que provavelmente se deve à cinética de ligação/dissociação do ramiprilato/complexo ECA. Isso, no entanto, não contribui para o acúmulo do fármaco no organismo. Apenas 0,25% da dose administrada parece ser eliminada no leite materno. Entre 40% e 60% do fármaco é eliminado por via renal. O *clearance* de diálise do ramipril é de 20 mL/min a 30 mL/min. Menos de 2% do fármaco é recuperado na urina na forma de ramipril. Cerca de 40% do fármaco é eliminado nas fezes.

- **besilato de anlodipino:** após administração oral de doses terapêuticas, o pico plasmático do anlodipino ocorre em seis a 12 horas e sua biodisponibilidade é de 64% a 90%. Cerca de 90% da dose de anlodipino é convertida a metabólitos inativos no fígado. O volume aparente de distribuição do anlodipino é cerca de 21 L/kg. A área sob a curva (ASC) do anlodipino varia entre 123 ng/mL/h e 238 ng/mL/h. O volume de distribuição é de 21 L/kg. Sua taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de 93% a 98%. A meia-vida terminal do fármaco varia de 30 a 50 horas. Níveis estáveis de anlodipino no plasma são alcançados após sete ou oito dias de uso contínuo. O anlodipino sofre extensa metabolização hepática. Cerca de 10% do fármaco e 60% de seus metabólitos são eliminados via renal. Cerca de 20% a 25% do fármaco é eliminado nas fezes. A farmacocinética do anlodipino não parece sofrer influência da função renal. Pacientes idosos ou com insuficiência hepática apresentam redução do *clearance* do

fármaco, o que resulta em aumento de 35% a 70% nos níveis plasmáticos de pico, aumento de 40% a 60% da ASC e aumento da meia-vida de eliminação do fármaco; pode ser necessário iniciar o tratamento com doses mais baixas de anlodipino.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com hipersensibilidade ao ramipril ou ao anlodipino; aos inibidores da ECA; aos diidropiridínicos.

Pacientes com antecedente de angioedema induzido por inibidores da ECA (pessoas de etnia negra têm risco maior de desenvolver essa complicação); com angioedema hereditário ou idiopático. Pacientes com estenose hemodinamicamente significativa de artéria renal (uni ou bilateral); com hipotensão arterial significativa ou hemodinamicamente instável. Pacientes com insuficiência renal grave; sob diálise com membranas de alto fluxo ou aférese com sulfato de dextrano e lipoproteínas de baixa densidade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Angioedema de face, extremidades, lábios, língua, glote e laringe foram relatadas em pacientes usuários de inibidores da ECA. No entanto, a ocorrência de angioedema induzido pelo ramipril foi inferior a 0,2% em relatos norte-americanos. Angioedema associado a edema de laringe pode ser fatal. Se ocorrer estridor de laringe ou edema de face, língua ou glote, o uso de todo e qualquer inibidor da ECA deve ser suspenso imediatamente.

Reação anafilactóide, embora rara, pode ocorrer pelo uso de inibidores da ECA.

Em raros casos, pode ocorrer IM em pacientes que iniciaram ou que tiveram as doses de antagonistas dos canais de cálcio incrementadas.

Hipotensão arterial pode ocorrer pelo uso deste medicamento, especialmente em pacientes desidratados, com dieta hipossódica, em programa de diálise ou com baixo nível sanguíneo de sódio.

Pacientes em uso atual de **diuréticos**, antes do início da terapia com algum inibidor da ECA, devem ter suspenso o diurético 24 a 48 horas antes e somente devem voltar a utilizá-lo 24 a 48 horas após o início do inibidor da ECA. Na impossibilidade de suspensão do diurético, o tratamento deve ser iniciado com dose bem baixa, à noite antes de dormir, e a dose aumentada lentamente.

Pacientes submetidos à cirurgia/anestesia podem sofrer hipotensão excessiva, corrigível pela reposição de líquido.

Hipotensão arterial induzida pelo anlodipino é mais rara.

Insuficiência cardíaca: esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados por causa do risco de hipotensão arterial e indução ou agravamento de insuficiência renal. O aumento de dose também deve ser cuidadosamente monitorado. Na ocorrência de hipotensão arterial, o paciente deve ser mantido na posição supina e administrada infusão venosa de soro fisiológico, se necessário. O tratamento com ramipril + besilato de anlodipino pode ser continuado normalmente após o controle da crise de hipotensão arterial.

Diidropiridínicos devem ser utilizados com cuidado em pacientes com insuficiência cardíaca.

Indução ou agravamento de **angina do peito** pode ocorrer durante a introdução ou o aumento da dose do anlodipino (ocorrência rara).

Estenose aórtica severa: esses pacientes podem sofrer hipotensão arterial grave induzida pelo uso de vasodilatadores como o anlodipino.

Neutropenia e agranulocitose: em raros casos, o uso de inibidores da ECA pode levar à ocorrência de agranulocitose ou depleção da medula óssea. Pacientes com insuficiência renal, no entanto, especialmente na presença de doença vascular colágeno-induzido, como lúpus eritematoso sistêmico e esclerodermia, apresentam risco significativamente aumentado.

Morbimortalidade fetal/neonatal: inibidores da ECA podem causar graves complicações ou morte fetal quando administrados em mulheres grávidas. Na suspeita ou confirmação de gravidez, o tratamento deve ser suspenso.

Insuficiência hepática: em raros casos, o uso de inibidores da ECA foi associado à síndrome de mecanismo desconhecido, começando com icterícia colestática e podendo levar à necrose hepática fulminante. Na ocorrência de icterícia ou elevação das enzimas hepáticas, o tratamento deve ser suspenso e deve ser realizada avaliação clínica específica.

Hipercalemia: pode ocorrer elevação dos níveis séricos de potássio, especialmente em

portadores de diabetes, quando se utiliza suplementação de potássio ou diuréticos poupadores de potássio, e na insuficiência renal.

Agravamento de função renal: pode ocorrer especialmente nas formas mais graves de insuficiência renal preexistente ou em pacientes com estenose de artéria renal.

Tosse: pode ocorrer pela utilização de inibidores da ECA, devido à inibição da degradação da bradicinina endógena; normalmente desaparece pela descontinuação do uso desses agentes farmacológicos.

Pacientes em tratamento com inibidores da ECA podem estar sujeitos a várias reações adversas, algumas sérias. Essas reações, usualmente, ocorrem após a primeira dose ou após poucas doses do medicamento, mas, algumas vezes, surgem somente após período mais prolongado de tratamento. Poderão ocorrer também reações anafilactoides em pacientes que estejam em tratamento de dessensibilização com *Venoma hymenoptera*. Também existem relatos de reações anafilactoides em pacientes que fazem diálise com membranas de alto fluxo e recebem concomitantemente inibidores da ECA. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, os inibidores da ECA devem ser administrados com cautela, e o paciente deve ser monitorado nos primeiros dias do tratamento.

Idosos com pequena compleição física ou fragilizados devem iniciar o tratamento com doses baixas de anlodipino (2,5 mg) quando da associação desse agente farmacológico com inibidores da ECA.

A combinação de inibidores da ECA e diidropiridínicos deve ser evitada ou feita com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min/1,73 m²).

Nenhuma evidência de toxicidade fetal foi observada em ratos e coelhos após a utilização de doses de anlodipino oito a 23 vezes superiores às máximas recomendadas em humanos, durante o período de organogênese. Observou-se, em ratos, prolongamento do tempo de gestação e trabalho de parto. Estudos de toxicidade reprodutiva foram realizados em ratos, coelhos e macacos e não evidenciaram teratogenicidade reprodutiva do ramipril, tanto em fêmeas quanto em machos. O ramipril não apresenta efeito imunotóxico nem propriedades mutagênicas ou genotóxicas.

- **ramipril** – Categoria de risco na gravidez: D

- **besilato de anlodipino** – Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Os inibidores da ECA podem causar dano fetal ou neonatal se forem utilizados durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez. Anemia, hipotensão, hipoplasia de crânio, anúria, insuficiência renal e morte podem ocorrer no recém-nascido. Oligohidrâmnio pode provocar contratura muscular, deformidade craniofacial e hipoplasia pulmonar no feto. Essas alterações não foram observadas durante o primeiro trimestre de gravidez. Todavia, em caso de gravidez ou amamentação, deve-se evitar ou suspender a utilização de inibidores da ECA. Não existem estudos que comprovem a segurança da utilização de anlodipino na gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Diuréticos: pacientes em uso de diuréticos podem experimentar hipotensão arterial e até choque se forem adicionados inibidores da ECA (vide “Advertências e precauções”). Esse efeito, no entanto, pode ser considerado transitório e tende a ocorrer mais comumente em pacientes hipovolêmicos ou hiponatrêmicos. A combinação com inibidores da ECA tende a minimizar os efeitos metabólicos adversos dos diuréticos sobre a homeostase do potássio e do magnésio.

Suplementação de potássio e diuréticos poupadores de potássio: a associação de inibidores da ECA com suplementação de potássio ou diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, amilorida, triantereno, etc.) pode aumentar o risco de hipercalemia.

Diuréticos de alça e tiazídicos: os inibidores da ECA minimizam a hipopotassemia induzida por esses diuréticos e podem dispensar a suplementação de potássio ou o uso de diuréticos poupadores de potássio quando forem utilizados em concomitância com esses agentes.

Lítio: pacientes que utilizam inibidores da ECA associados ao lítio podem ter os níveis séricos desse elemento químico aumentados no sangue. É recomendada monitoração dos níveis sanguíneos de lítio.

Betabloqueadores: a combinação de betabloqueadores e anlodipino é muito útil no tratamento

da hipertensão arterial e da angina do peito; pode, no entanto, induzir hipotensão arterial significativa ou insuficiência cardíaca, especialmente em pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.

Diidropiridínico: podem aumentar a concentração sérica dos betabloqueadores, levando à hipotensão grave durante indução anestésica com fentanila.

Anti-inflamatórios não hormonais: esses agentes farmacológicos podem reduzir a eficácia anti-hipertensiva e dos inibidores da ECA e induzir bradicardia significativa secundária a hipercalemia.

Anticoagulantes orais: alguns antagonistas de cálcio foram associados ao risco de hemorragia digestiva alta. É recomendada cautela quando desta associação. Inibidores da ECA podem ser administrados em associação com anticoagulantes orais, tiazídicos, betabloqueadores, antagonistas de cálcio, cimetidina, diuréticos de alça, digoxina, hidralazina e naproxeno, sem risco aparente de interações adversas significativas. O anlodipino foi administrado em estudos clínicos randomizados associado à tiazídicos, inibidores da ECA, nitratos de liberação programada, nitroglicerina sublingual, digoxina, anti-inflamatórios não hormonais, antibióticos e hipoglicemiantes orais, com bom perfil de segurança. Dados obtidos *in vitro* indicam que o anlodipino não altera a ligação às proteínas plasmáticas de fármacos como digoxina, fenitoína, varfarina e indometacina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.

ramipril + besilato de anlodipino 2,5 + 5 mg: cápsula gelatinosa dura, tamanho 4, com “2,5” impresso em branco na tampa laranja e “logo TORRENT” impresso em preto no corpo branco, contendo grânulos de cor amarela.

ramipril + besilato de anlodipino 5 + 5 mg: cápsula gelatinosa dura, tamanho 4, com “5” impresso em branco na tampa vermelha e “logo TORRENT” impresso em preto no corpo branco, contendo grânulos de cor amarela.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O anlodipino e o ramipril são efetivos no tratamento da hipertensão em doses diárias de 2,5 mg a 10 mg. A terapia combinada que utiliza doses de 2,5 mg a 10 mg de anlodipino tem o efeito proporcional à elevação da dose em todos os grupos de pacientes; o ramipril tem seu efeito proporcional às doses nos grupos de pacientes não negros. A dosagem deve ser conduzida mediante a resposta clínica. Pacientes idosos ou com insuficiência hepática devem ser monitorados cautelosamente, sendo que a dose inicial deve ser mais baixa.

O ramipril + besilato de anlodipino deve ser ingerido inteiro, sem mastigar e com quantidade suficiente de líquido (aproximadamente meio copo de água). Pode ser ingerido antes, durante ou após as refeições.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Efeitos cardiovasculares: edema periférico, vermelhidão ou rubor na pele, taquicardia reflexa ou palpitações, angina.

Efeitos dermatológicos: rubor, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, descoloração da pele, urticária, pele seca, alopecia, dermatite, fototoxicidade, psoríase, exacerbação da acne, hiperpigmentação.

Efeitos endócrino-metabólicos: ginecomastia, hipercalemia, hiperuricemia, hipoglicemia, hiponatremia.

Efeitos gastrintestinais: dor abdominal, hiperplasia gengival induzida, náusea, alteração do paladar, anorexia, constipação, dispepsia, disfagia, diarreia, flatulência, vômito, gastrite,

pancreatite, aumento do apetite, angioedema intestinal (raro).

Efeitos hematológicos: agranulocitose, trombocitopenia, leucopenia, púrpura.

Efeitos hepáticos: elevações transitórias da alaninotransferase, aspartatoaminotransferase, fosfatase alcalina e bilirrubina sérica, icterícia colestática, icterícia, anorexia, colestase, insuficiência hepática aguda (raro).

Efeitos musculoesqueléticos: dor muscular, artralgia, artrose, mialgia.

Efeitos neurológicos: dor de cabeça, distúrbios do sono, depressão, ansiedade, tremores, reações extrapiramidais com sintomas parkinsonianos, isquemia cerebrovascular, parestesia, astenia, vertigem, insônia, nervosismo, apatia, amnésia, agitação.

Efeitos oftálmicos: visão anormal, dor nos olhos, conjuntivite, diplopia, olhos secos, alterações de acomodação.

Efeitos otológicos: ototoxicidade, tinitus (zumbidos).

Efeitos renais: nefrite intersticial, poliúria, noctúria, enurese, ginecomastia unilateral.

Efeitos reprodutivos: disfunção sexual.

Efeitos respiratórios: dispneia, tosse, edema pulmonar, epistaxe, edema de laringe.

Reações adversas reportadas na literatura para o ramipril

Reação muito comum ($\geq 10\%$): angina.

Reação comum ou frequente ($\geq 1\%$ e $< 10\%$): psoríase, cefaleia, tontura, astenia (fadiga), hipotensão, náusea, vômito, hipercalemia.

Reação rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$): insuficiência hepática, icterícia colestática, angioedema de cabeça ou de pescoço.

Reações adversas reportadas na literatura para o besilato de anlodipino

Reação muito comum ($\geq 10\%$): edema periférico; *flushing*, cefaleia; tontura.

Reação comum ou frequente ($\geq 1\%$ e $< 10\%$): *rash* eritematoso, *rash* maculopapular; dor abdominal, anorexia, náusea, constipação; dor, câimbra muscular; distúrbios do sono; sonolência; dispnéia; tosse; fadiga.

Reação incomum ou infrequente ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$): isquemia periférica, piora da angina, síncope, hipotensão postural; taquicardia, bradicardia, dor no peito, isquemia periférica, síncope, tontura, hipotensão, insuficiência cardíaca, pulso irregular, extrassistolia; anorexia, dispepsia, disfagia, diarreia, flatulência, vômito, aumento do apetite, constipação; anemia, eosinofilia, leucopenia, trombocitose; hepatotoxicidade, elevação das enzimas hepáticas; hipoestesia, parestesia, tremor, vertigem, insônia, nervosismo, depressão, sonhos anormais, ansiedade, despersonalização, ataxia, apatia, amnésia, agitação; tontura; visão anormal, conjuntivite, diplopia, olhos secos, alterações de acomodação, edema periorbital; tinitus; poliúria, aumento da frequência urinária, noctúria, enurese noturna; disúria, rinite.

Reação rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$): palpitação; artralgia, artrose, câimbras, mialgia, fraqueza muscular, tremedeira (tique nervoso), hipotonia; enxaqueca; disfunção sexual feminina.

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

Poucos casos de superdosagem com anlodipino foram relatados em humanos. Não foram relatados casos de superdosagem com a combinação de anlodipino e ramipril. O efeito mais esperado da superdosagem dessa combinação de fármacos é a vasodilatação excessiva, com hipotensão, taquicardia e ativação do sistema adrenérgico. A colocação do paciente em posição de Trendelenburg e a infusão de cristaloídes podem ser suficientes para o controle da situação, mas podem ser necessários agentes pressores como norepinefrina ou dopamina em altas doses. A terapia de reposição de líquido poderá ser suficiente, mas, poderão ser necessários agentes pressores. O anlodipino não é dialisável. Há relatos de que a superdosagem com outros di-hidropiridínicos foi tratada com cloreto de cálcio e glucagon, mas, sem determinação da relação dose-resposta. Com o retorno abrupto do tônus vascular, houve relato de casos de edema pulmonar, e o paciente deve ser monitorado quanto a esse risco.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0525.0048

Farmacêutica Responsável: Dra. Cintia M. Ito Sakaguti - CRF-SP nº 31.875

Importado por:

Torrent do Brasil Ltda.

Av. Tamboré, 1180 - Módulo A5

Barueri - SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

Fabricado por:

Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Indrad - Índia

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada em 20/10/2014.

SAC: 0800.7708818



BU-02

Anexo B
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 expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
20/10/2014	Versão Atual	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais – Alteração do logo da empresa	VP e VPS	Cápsulas de 2,5 + 5mg e 5 + 5mg: embalagens contendo 30 cápsulas
13/05/2014	0366035/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais - Alteração de Responsável Técnico.	VP e VPS	Cápsulas de 2,5 + 5mg e 5 + 5mg: embalagens contendo 30 cápsulas
23/07/2013	0597742/13-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Correção da composição e dos cuidados de conservação informados no texto de bula	VP e VPS	Cápsulas de 2,5 + 5mg e 5 + 5mg: embalagens contendo 30 cápsulas
18/07/2013	0582072/13-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Correção das apresentações informadas no texto de bula	VP e VPS	Cápsulas de 2,5 + 5mg e 5 + 5mg: embalagens contendo 30 cápsulas
11/06/2013	463890/13-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Atualização de texto de bula conforme RDC 47/2009.	VP e VPS	Cápsulas de 2,5 + 5mg e 5 + 5mg: embalagens contendo 30 cápsulas