

**Angil**

dinitrato de issorbida

Sanval Comércio e Indústria Ltda

Comprimido sublingual 5 mg

Comprimido revestido 10 mg

## **Angil**

dinitrato de isossorbida

### **APRESENTAÇÕES**

Angil comprimidos sublinguais 5 mg - Embalagem com 500 comprimidos.

Angil comprimidos revestidos 10 mg - Embalagem com 500 comprimidos.

### **USO ORAL**

### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de Angil sublingual 5 mg contém:

dinitrato de isossorbida..... 5 mg

excipientes\* q.s.p.....1 comprimido

\*lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, sacarina sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, aroma natural menta/hortelã, corante vermelho 40 laca alumínio.

Cada comprimido revestido de Angil 10 mg contém:

dinitrato de isossorbida ..... 10 mg

excipientes\* q.s.p..... 1 comprimido

\*lactose, amido de milho, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de silício, corante azul indigotina laca de alumínio, hipromelose, macrogol, cloreto de metileno, álcool etílico.

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

Angina Pectoris:

**Angil** oral comprimidos: Na profilaxia da dor isquêmica cardíaca associada à insuficiência coronariana. Dinitrato de isossorbida pode reduzir a frequência, duração e intensidade das crises de angina. A tolerância ao exercício pode ser restabelecida e a necessidade de nitroglicerina pode ser reduzida. Os comprimidos orais não são indicados para o tratamento da crise.

**Angil** sublingual comprimidos: No tratamento de angina pectoris e na profilaxia em situações que podem desencadear uma crise de angina como, por exemplo, estresse físico ou emocional.

Insuficiência Cardíaca Congestiva:

Na insuficiência cardíaca congestiva aguda e crônica, ambas as formas, oral e sublingual, podem ser usadas. Insuficiência cardíaca congestiva aguda e crônica (incluindo aquela associada ao infarto do miocárdio). De acordo com a conduta atual dinitrato de isossorbida deve ser considerado somente como auxiliar aos métodos convencionais de tratamento (glicosídeos cardíacos, inibidores da enzima conversora de angiotensina e diuréticos); porém, em casos refratários, pode ser usado isoladamente ou simultaneamente com outros vasodilatadores. Dinitrato de isossorbida é particularmente eficaz em pacientes com pressão diastólica final do ventrículo esquerdo aumentada (PDFVE) e débito cardíaco normal ou aproximadamente normal, nos quais a congestão pulmonar ou edema é o problema principal.

Dinitrato de isossorbida é especialmente recomendado quando a doença arterial coronariana é causa da insuficiência cardíaca congestiva, sendo neste caso, seu efeito antianginoso de grande importância.

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em ensaios clínicos, o dinitrato de isossorbida oral de liberação imediata foi administrado em vários regimes de dose, com um total de dose diária variando de 30 mg a 480 mg. Ensaios controlados de uma única dose oral de dinitrato de isossorbida tem demonstrado reduções efetivas na angina relacionada ao exercício por até 8 horas. A atividade anti-angina está presente em aproximadamente 1 hora após a tomada da dose.

A maioria dos ensaios controlados com múltiplas doses de dinitrato de isossorbida oral tomadas a cada 12 horas (ou mais frequentemente) durante várias semanas têm demonstrado eficácia estatisticamente significativa contra a angina durante até 2 horas após a tomada da dose.

Esquemas de dose de uma vez diariamente, e esquemas com uma dose diariamente em um intervalo livre de pelo menos 14 horas tem demonstrado eficácia após a primeira dose de cada dia que foi similar àquela mostrada em estudos de dose única citados acima.

Os efeitos da segunda e da última dose foram menores e mais curtos que os efeitos da primeira.

#### **Referências bibliográficas:**

FDA DailyMed. Bula do Dinitrato de isossorbida atualizada em 10/2009. Disponível em: <<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=11687>>. Acesso em 02 de março de 2010.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

O dinitrato de isossorbida, quimicamente designado de 2,5-dinitrato de 1,4:3,6-dianidro-D-glucitol, é um vasodilatador de ação direta, que relaxa a musculatura vascular lisa. Além da musculatura vascular lisa, dinitrato de isossorbida relaxa a musculatura lisa brônquica, biliar, gastrointestinal, uretral e uterina. Os nitratos são antagonistas fisiológicos da norepinefrina, acetilcolina e histamina.

Após a administração de doses terapêuticas da droga, a pressão arterial sistêmica é geralmente diminuída; a frequência cardíaca mantém-se inalterada ou sofre um leve aumento compensatório. Na ausência de insuficiência cardíaca, o débito cardíaco aumenta brevemente e depois diminui. A resistência vascular e pressão pulmonares são diminuídas. Os efeitos antianginosos de dinitrato de isossorbida sublingual iniciam-se geralmente de 2 a 5 minutos após a administração e mantêm-se por 1 a 2 horas. Os efeitos hemodinâmicos dos comprimidos orais são observados dentro de 20 a 60 minutos, mantendo-se adequados por 4 a 6 horas.

#### **Farmacocinética:**

A absorção gastrointestinal de dinitrato de isossorbida comprimidos é rápida e completa. A droga sofre um intenso efeito metabólico de primeiro passo, com pequenas variações entre os pacientes. Dinitrato de isossorbida é metabolizado em dois mononitratos que, subsequentemente, sofrem glicuronização.

Menos de 1% do dinitrato de isossorbida liga-se às proteínas plasmáticas. As concentrações plasmáticas de dinitrato de isossorbida e mononitratos foram comparadas após a administração de comprimidos sublinguais (2x5mg) e comprimidos orais (2x10mg) em voluntários. A dose sob a forma sublingual foi mais rapidamente absorvida que a formulação oral, como evidenciado pelos picos de concentração mais precoces de dinitrato de isossorbida e de mononitratos. A meia-vida do dinitrato de isossorbida foi de 12 e 30 minutos, para comprimidos sublinguais e comprimidos orais, respectivamente. Para o mononitrato de isossorbida, a meia-vida foi de 2 horas para ambas as formas de apresentação. Para o mononitrato de isossorbida, a meia-vida de comprimidos sublinguais foi 5 horas e 48 minutos, enquanto que para os comprimidos orais foi 4 horas e 30 minutos.

A fase de eliminação após administração aguda e crônica de dinitrato de isossorbida parece ser ao menos bi-exponencial. Basicamente, toda a droga é eliminada pelos rins, principalmente sob a forma de glicuronídeo.

### **4. CONTRA-INDICAÇÕES**

Hipersensibilidade ao dinitrato de isossorbida ou compostos a ele relacionados e também a qualquer outro componente da fórmula.

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Como com qualquer nitrato, recomenda-se cautela quando **Angil** for administrado a pacientes com glaucoma, hipertireoidismo, anemia severa, traumatismo craniano recente e hemorragia severa. Devido a uma possível resposta hipotensora, dinitrato de isossorbida deve ser utilizado com precaução em associação a bloqueadores dos canais de cálcio, em pacientes que apresentem redução do volume sanguíneo devido ao tratamento com diuréticos, ou naqueles pacientes em uso de sildenafila.

A interrupção de **Angil** (dinitrato de isossorbida) deve ser feita de maneira lenta e gradual, com a finalidade de evitar rebote nos efeitos hemodinâmicos e crises agudas de angina. O tratamento com dinitrato de isossorbida pode agravar a angina causada por cardiomiopatia hipertrófica. É possível a ocorrência de tolerância ao dinitrato de isossorbida e tolerância cruzada com outros nitratos e nitritos.

A pressão arterial deve ser monitorizada frequentemente em pacientes com infarto recente, devidos aos efeitos deletérios da hipotensão nestes pacientes. Medidas de suporte apropriadas não foram estudadas, porém o tratamento como uma superdosagem por nitratos parece ser adequado, com elevação das extremidades e com expansão do volume sanguíneo.

**Carcinogênese, mutagênese e prejuízo da fertilidade:**

Não foram realizados estudos prolongados em animais, para avaliar o potencial carcinogênico desta droga.

Um estudo modificado de reprodução, com duas ninhadas, em ratos alimentados com dinitrato de isossorbida a 25 ou 100 mg/kg/dia, não revelou efeitos sobre a fertilidade ou gestação ou alguma patologia anormal nem nos pais, nem nos filhotes alimentados com dinitrato de isossorbida, quando comparados a ratos alimentados com uma dieta basal controlada.

**Uso durante a gravidez:**

Foi demonstrado que o dinitrato de isossorbida causa um aumento na embriotoxicidade em coelhos, relacionada à dose (aumento de filhotes mumificados), em doses orais de 35 a 150 vezes a dose humana máxima recomendada diariamente. Não há estudos bem controlados em mulheres grávidas. **Angil** não deve ser usado durante a gravidez, a menos que os benefícios esperados para a paciente superem os riscos potenciais para o feto, segundo critério médico.

**Uso durante a lactação -** Não se estudou a excreção do dinitrato de isossorbida no leite materno. Como muitas drogas são excretadas por essa via, a decisão entre interromper a amamentação ou o tratamento deve ser feita levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe e o risco potencial para a criança.

**Uso em pediatria:**

A eficácia e segurança de dinitrato de isossorbida em crianças não foram estabelecidas.

**Uso em idosos:**

Até o momento não há restrições do uso do medicamento em pacientes idosos.

**Este medicamento contém LACTOSE.**

**“Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser utilizado com cautela em portadores de Diabetes”.**

**A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.**

Categoria de risco C: 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.

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**Interações Medicamento-Medicamento**

Rosiglitazona e alcalóides ergot – o dinitrato de isossorbida aumenta os efeitos adversos destes medicamentos.

Inibidores da fosfodiesterase tipo 5 – o dinitrato de isossorbida, utilizado juntamente com os medicamentos dessa classe (por exemplo: sildenafil, tadalafila e vardenafila), aumenta o risco de queda brusca da pressão sanguínea, devendo evitar o uso concomitante desses medicamentos.

Os pacientes que estiverem recebendo drogas anti-hipertensivas, bloqueadores beta-adrenérgico ou fenotiazinas, concomitantemente ao uso de **Angil**, devem ser observados devido aos possíveis efeitos hipotensores acumulativos.

**Interações Medicamento-Substância Química**

Álcool – os pacientes que estiverem recebendo **Angil** não devem ingerir bebidas alcoólicas, pois o álcool pode intensificar os efeitos dessa droga.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Manter em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade. Este medicamento é válido por 24 meses a contar da data de fabricação.

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

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Guarde-o em sua embalagem original.**

#### **Características físicas e organolépticas**

**Angil 5mg** comprimido sublingual é um comprimido circular, plano, sem vinco rosa.

**Angil 10mg** é um comprimido circular revestido, abaulado, vincado e de cor azul.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

A dose inicial não deve ser maior que 5 mg, uma vez que ocasionalmente ocorre uma resposta hipotensora intensa.

Angina Pectoris:

Terapia de ataque:

Comprimidos sublinguais - os comprimidos sublinguais de **Angil** devem ser colocados e mantidos sob a língua até completa dissolução (aproximadamente 20 segundos), na dose de 5 a 10 mg a cada 2 ou 3 horas.

Profilaxia das crises (angina estável crônica)

Comprimidos sublinguais – podem ser utilizados na dose de 5 a 10 mg antes de situações estressantes, passíveis de provocar uma crise de angina;

Comprimidos orais - os comprimidos orais de **Angil** devem ser ingeridos, sem mastigar, com ajuda de um pouco de líquido, na dose de 5 a 30 mg, via oral, quatro vezes ao dia, a cada 6 horas, preferivelmente com o estômago vazio.

Insuficiência Cardíaca Congestiva:

Na insuficiência cardíaca congestiva aguda e crônica, ambas as formas, oral e sublingual, podem ser usadas. A escolha da forma sublingual ou oral deve ser feita baseada principalmente na duração da ação e não na intensidade da resposta, uma vez que esta é a maior diferença observada nestas formas de apresentação. A fim de obter máximo efeito terapêutico, é importante que as doses, sublingual e oral, sejam individualizadas de acordo com as necessidades de cada paciente, resposta clínica e alterações hemodinâmicas.

Deve-se iniciar o tratamento com dinitrato de isossorbida com a menor dose eficaz. A dose deve ser ajustada quando necessário, baseando-se no desempenho do ventrículo esquerdo. A dose inicial depende da avaliação da intensidade da insuficiência cardíaca. No tratamento da insuficiência cardíaca congestiva aguda, dinitrato de isossorbida sublingual é preferido por sua ação imediata e deve-se administrá-lo primeiramente para estabilizar os sintomas do paciente, ou determinar a extensão da resposta hemodinâmica; seguindo-se posteriormente o tratamento de manutenção com dinitrato de isossorbida oral.

As doses médias recomendadas para a Insuficiência Cardíaca Congestiva Aguda e Crônica são as seguintes:

Insuficiência Cardíaca Congestiva Aguda:

Comprimidos sublinguais: 5 a 10 mg, a cada 2 horas, ou segundo critério médico;

Comprimidos orais: 10 a 40 mg, quatro vezes ao dia, a cada 6 horas, ou segundo critério médico.

Insuficiência Cardíaca Congestiva Crônica:

Dose inicial recomendada em comprimidos sublinguais: 5 a 10 mg, a cada 2 horas, ou segundo critério médico;

Manutenção da dose com comprimidos orais: 20 a 40 mg, quatro vezes ao dia, a cada 6 horas, ou segundo critério médico.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

É comum ocorrer cefaléia vascular, que pode tornar-se intensa e persistente. A cefaléia é geralmente aliviada pelo uso de analgésicos adequados, ou pela redução temporária da dose do medicamento, e tende a desaparecer após as primeiras duas semanas de uso do medicamento.

Pode ocorrer vasodilatação cutânea com eritema.

Episódios passageiros de vertigem e fraqueza, além de outros sinais de isquemia cerebral, associados à hipotensão postural, podem ocorrer ocasionalmente. Alguns indivíduos podem apresentar sensibilidade acentuada aos efeitos hipotensores dos nitratos, mesmo com a dose terapêutica usual. Reações intensas como náusea, vômito, fraqueza, insônia, palidez, sudorese e choque podem ocorrer.

Em tais pessoas, o álcool pode intensificar estes efeitos. Medidas que facilitem o retorno venoso (por exemplo, cabeça baixa ou posição de Trendelenburg, respiração profunda, movimento das extremidades) geralmente revertem estes sintomas. Pode ocorrer ocasionalmente erupção cutânea e/ou dermatite esfoliativa.

As reações adversas podem ser observadas nas seguintes frequências:

Reações muito comuns ( $>1/10$ ): vermelhidão na pele, cefaléias, enjôos, nervosismo, hipotensão ortostática, taquiarritmia e vômito.

Reações incomuns ( $> 1/1.000$  e  $<1/100$ ): síncope, aumento de angina e hipertensão.

Reação muito rara ( $< 1/10.000$ ): metemoglobinemia.

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

## **10. SUPERDOSE**

Os sintomas de superdosagem com nitratos incluem: queda imediata da pressão arterial; cefaléia persistente e latejante; vertigem; palpitação; distúrbios visuais; eritema e sudorese (em seguida, a pele torna-se fria e cianótica); náusea e vômito (possivelmente com cólica e mesmo diarreia sanguinolenta); síncope (especialmente na posição ereta); metemoglobinemia com cianose e anóxia; hiperpnéia inicial, dispnéia e respiração lenta; pulsação lenta (dicrótica e intermitente); parada cardíaca; aumento da pressão intracranial com sintomas de confusão e febre moderada; paralisia e coma seguidos por convulsões clônicas e possivelmente morte devido a colapso circulatório.

A dose da droga que está associada aos sintomas da superdosagem ou que é ameaçadora para a vida não é conhecida. A DL<sub>50</sub> oral aguda de dinitrato de isossorbida em ratos foi determinada ser aproximadamente 1.100 mg/kg de peso corporal. Estes estudos em animais indicam que seria necessária 500 vezes a dose terapêutica usual, para produzir tais sintomas tóxicos no homem. Não se sabe se a droga é dialisável.

Sugere-se o seguinte tratamento na superdosagem:

Remover rapidamente o material ingerido, através de lavagem gástrica, caso a ingestão seja recente e o paciente esteja consciente.

Manter o paciente deitado na posição de choque e confortavelmente aquecido.

Movimentos passivos das extremidades podem ajudar o retorno venoso. Caso necessário, deve-se administrar oxigênio e proceder a respiração artificial. Caso ocorra metemoglobinemia, administrar intravenosamente solução de azul de metileno a 1% de 1 a 2 mg/kg de peso corporal.

A epinefrina é ineficaz na reversão de casos de hipotensão severa associada à superdosagem. Portanto, a epinefrina e os compostos a ela relacionados são contra-indicados nesta situação.

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

**DIZERES LEGAIS**

Reg. M.S. nº 1.0714.0106.

Farmacêutica Responsável

Dra. Cláudia dos Reis Tassinari Amaral - CRF-SP nº 15.346.

**Sanval Comércio e Indústria Ltda.**

Rua Nicolau Alayon, 441 - Interlagos.

São Paulo - SP - CEP: 04802-000

C.N.P.J. 61.068.755/0001-12

Indústria Brasileira.

SAC: 0800 176 777

E-mail: sac@sanval.com.br

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**ANEXO B**
**Histórico de Alteração de Bula**

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 da Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)*	Apresentações Relacionadas
			08/04/2015	0303543/15-3	1808 – Similar Notificação de Alteração de Texto de Bula	16/04/2015	Adequação á RDC 47/2009	VP/VPS	5 mg comprimido sublingual Embalagem com 20 e 500 comprimidos  10 mg - comprimido revestido Embalagem com 20 e 500 comprimidos
11/05/2015	Não disponível	Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	11/05/2015	Não disponível	Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	Aguardando análise	Item 4: O que devo saber antes de usar este medicamento Item 5: Advertências e Precauções	VP/VPS	5 mg comprimido sublingual Embalagem com 20 e 500 comprimidos  10 mg - comprimido revestido Embalagem com 20 e 500 comprimidos