

BRANTA[®]

losartana potássica + besilato de anlodipino

Comprimido revestido - 50 mg + 5 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

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

BRANTA[®]
losartana potássica + besilato de anlodipino

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BRANTA[®]
losartana potássica + besilato de anlodipino

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 50 mg + 5 mg: embalagens com 10 e 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de BRANTA[®] contém:

losartana potássica..... 50,0 mg
besilato de anlodipino 6,930 mg
(equivalente a 5 mg de anlodipino)

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico (anidro), amido, amidoglicolato de sódio, povidona, celulose microcristalina, dióxido de silício (coloidal), estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, talco e amarelo crepúsculo laca.

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

BRANTA[®] é indicado no tratamento da hipertensão leve.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo multicêntrico, aberto, fase III, realizado no Brasil com 116 pacientes portadores de hipertensão arterial estágio I, a associação fixa em uma mesma forma farmacêutica, de 5 mg de besilato de anlodipino e 50 mg de losartana potássica, normalizou a PA em 47,1 % dos pacientes com 1 comprimido ao dia.

Com o uso de 2 comprimidos ao dia a eficácia elevou-se para 83,3 %.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica:

- *losartana potássica:* é um antagonista do receptor da angiotensina II (tipo AT1). A angiotensina II é um potente vasoconstritor e um componente importante na fisiopatologia da hipertensão. A losartana potássica bloqueia os efeitos vasoconstritores e de secreção de aldosterona da angiotensina II através do bloqueio seletivo da ligação da angiotensina II ao

receptor AT1 encontrado em vários tecidos (por exemplo: músculo liso vascular, glândula adrenal). O início do efeito da ação da losartana na pressão sanguínea começa entre 2-3 horas e a ação máxima ocorre em 6 horas.

-besilato de anlodipino: é um antagonista dos canais de cálcio do tipo diidropiridina (antagonista do íon cálcio ou bloqueador do canal lento de cálcio) que inibe o influxo transmembrana do íon cálcio para o interior da musculatura lisa vascular e cardíaca. O processo de contração do músculo cardíaco e do músculo liso vascular depende da movimentação dos íons de cálcio extracelulares para as células através de canais íon-específicos. Pela inibição do influxo de íons de cálcio, o músculo liso vascular dilata, resistindo à hipertensão. O mecanismo de alívio da angina pectoris pelo anlodipino ainda não está completamente definido, porém sabe-se que este medicamento reduz a isquemia do miocárdio através das seguintes funções:

1. dilata a arteríola periférica, diminuindo a resistência periférica, reduzindo o consumo de energia e da necessidade de oxigênio do músculo cardíaco.
2. dilata a artéria coronária e a arteríola coronária das áreas normais e isquêmicas, aumentando o fornecimento de oxigênio do músculo cardíaco em pacientes com espasmo coronário.

O início do efeito da ação do anlodipino na pressão sanguínea começa entre 3-5 horas e a ação máxima ocorre em 8 horas.

Farmacocinética:

- losartana potássica: a farmacocinética da losartana potássica e do seu metabólito ativo (E-3174) é linear com dose oral de até 200 mg e não varia com o tempo. Nem a losartana nem o seu metabólito se acumulam no plasma com doses diárias repetidas. Na administração por via oral, a losartana potássica tem biodisponibilidade sistêmica de cerca de 33%.

A losartana potássica passa por metabolismo de primeira passagem através das enzimas do citocromo P 450. É convertida, em parte, ao metabólito ativo ácido carboxílico que é o principal responsável pelo antagonismo dos receptores da angiotensina II no tratamento com losartana potássica. Cerca de 14% da dose administrada via oral é convertida em metabólito ativo. Após administração via oral, a losartana potássica é rapidamente absorvida, atingindo o pico de concentração plasmática em 1 hora. A losartana potássica e o E-3174 alcançam o pico de concentração plasmática do 296 ng/mL e 249 ng/mL em 1,0 e 4,1 horas, respectivamente, após dose única oral de 50 mg em voluntários saudáveis. A área sob a curva da concentração plasmática (AUC) de E-3174 é aproximadamente 4 vezes maior que a da losartana potássica (1915 vs. 476 ng.h/mL). A absorção é lenta e a $C_{máx}$ é reduzida com a ingestão de alimentos. A losartana potássica e o E-3174 têm alta ligação às proteínas (98,7% e 99,8%) com volumes de distribuição de 34 litros e 12 litros, respectivamente. Aproximadamente 35% da droga é eliminada na urina e, aproximadamente, 60% é excretada nas fezes. A losartana potássica e o E-3174 têm meia-vida de eliminação de 2 e 6 - 9 horas, respectivamente. A taxa da depuração renal da losartana potássica e do E-3174 é 4,3 e 1,6 L/h.

- besilato de anlodipino: após administração por via oral de doses terapêuticas de besilato de anlodipino, a absorção ocorre gradualmente com pico de concentração plasmática entre 6 e 12 horas. O $T_{máx}$ médio do anlodipino é de 8 horas após dose oral única de 5 mg em voluntários saudáveis. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64 e 90%. A biodisponibilidade do anlodipino não é alterada pela ingestão de alimentos. O anlodipino tem um amplo volume de distribuição (V_d) de 21 L/Kg e alta ligação às proteínas plasmáticas (95%).

O anlodipino passa por um extenso, porém lento, metabolismo hepático. A porção diidropiridina é oxidada ao análogo de piridina durante a biotransformação inicial com mínimo metabolismo pré-sistêmico ou de primeira passagem. Os metabólitos não possuem atividade significativa.

Menos de 10% da dose oral é excretada na forma inalterada. Por administração oral, 60% da dose é recuperada na urina, principalmente como metabólitos, e 20 a 25% é recuperada nas fezes.

A meia-vida de eliminação do anlodipino é entre 30 a 50 horas em indivíduos saudáveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

BRANTA[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade aos bloqueadores dos receptores da angiotensina, aos antagonistas de canais de cálcio do tipo diidropiridina ou aos demais componentes da fórmula. Também é contraindicado no caso de gravidez e para pacientes com histórico de angioedema ou qualquer efeito adverso relatado em tratamento anterior com bloqueadores de receptores de angiotensina ou antagonistas de canal de cálcio.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais: a losartana potássica pode causar hipotensão sintomática. A hipotensão sintomática, na maioria das vezes, ocorre em pacientes que possuem depleção de volume e/ou de sais como resultado do tratamento prolongado com diuréticos, dieta de restrição de sal, diálise, diarreia ou vômito. A depleção do volume e/ou de sais deve ser corrigida antes do início do tratamento com a combinação de losartana potássica e besilato de anlodipino.

Disfunção hepática: a combinação de losartana potássica e besilato de anlodipino deve ser administrada com cautela em pacientes com disfunção hepática, pois a meia-vida do anlodipino é prolongada nesses pacientes.

Falência hepática: raramente inibidores de receptor de angiotensina têm sido associados com uma síndrome que se inicia com icterícia colestática, progredindo para necrose hepática fulminante e, às vezes, podendo ser fatal. O mecanismo dessa síndrome não é conhecido. Pacientes que administram essa combinação e desenvolveram icterícia ou sinais de aumento das enzimas hepáticas devem descontinuar o tratamento e receber acompanhamento médico apropriado.

Disfunção renal: em indivíduos susceptíveis, alterações na função renal podem ser antecipadas, como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva severa na qual a função renal pode depender da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o tratamento com bloqueador de receptor da angiotensina pode ser associado com oligúria e/ou azotemia progressiva e, raramente, com falência renal aguda, podendo ser fatal.

Gravidez: não há experiência clínica com BRANTA[®] na gravidez ou na lactação. Portanto, BRANTA[®] não deve ser administrado durante a gravidez, lactação ou em mulheres em idade fértil, a menos que sejam utilizados métodos contraceptivos adequados.

Categoria de risco na gravidez: D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação: BRANTA[®] não deve ser administrado durante a amamentação.

Pediatria: não há experiência clínica com BRANTA[®]; o uso deste medicamento não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Pacientes idosos: os pacientes idosos possuem um risco maior na diminuição das funções hepática, renal ou cardíaca. BRANTA[®] deve ser utilizado nesses pacientes com cautela, de acordo com a recomendação médica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- *losartana potássica:*

A losartana potássica administrada por 12 dias não afeta a farmacocinética ou a farmacodinâmica de uma dose única de varfarina. A losartana potássica não afeta a farmacocinética da digoxina oral e endovenosa. A co-administração de losartana potássica e cimetidina leva ao aumento de cerca de 18% na AUC da losartana potássica, mas não afeta a farmacocinética do E-3174. A co-administração de losartana potássica e fenobarbital leva à

redução de cerca de 20% na AUC da losartana potássica e do E-3174. Não há interação farmacocinética entre a losartana potássica e a hidroclorotiazida.

Inibidores do citocromo P3A4 não interferem significativamente enquanto que indutores potentes do citocromo P3A4 podem causar importante interação medicamentosa.

Assim como com outras drogas que bloqueiam a angiotensina II ou seus efeitos, o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo: espirolactona, triantereno, amilorida), suplementos de potássio ou substitutos de sal que contém potássio podem levar ao aumento de potássio sérico.

- besilato de anlodipino:

O besilato de anlodipino tem sido administrado com segurança com diuréticos tiazídicos, drogas beta-bloqueadoras, inibidores da enzima conversora de angiotensina, nitratos de longa ação, nitroglicerina sublingual, antiinflamatórios não-esteroidais, antibióticos e agentes hipoglicemiantes orais.

A co-administração de besilato de anlodipino com digoxina não alterou os níveis séricos da digoxina ou a sua depuração renal em voluntários normais. A co-administração de cimetidina não alterou a farmacocinética do anlodipino.

Em voluntários sadios, a co-administração de besilato de anlodipino não alterou significativamente o efeito da varfarina no tempo de protrombina. A introdução de besilato de anlodipino não resulta na necessidade de modificação do regime estabelecido para a varfarina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

BRANTA® 50 mg + 5 mg: comprimido revestido de coloração laranja, redondo, biconvexo, sulcado em um dos lados e liso do outro.

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

Os comprimidos de BRANTA® deverão ser engolidos inteiros. Não devem ser mastigados ou triturados.

Posologia: 1 comprimido uma vez ao dia. Dependendo da resposta do paciente, a dose poderá ser aumentada para 2 comprimidos uma vez ao dia. Pode ser administrado com ou sem alimentos.

Em caso de esquecimento de administração da dose, o paciente deve tomar a dose omitida de BRANTA® assim que se lembrar. Se for perto da próxima tomada, pular a dose esquecida e prosseguir com o horário regular da dosagem. Nunca tomar dose em duplicata do medicamento para recompensar a dose esquecida.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- *losartana potássica*

Em geral, o tratamento com losartana potássica foi bem tolerado. Os efeitos adversos ocorreram em, pelo menos, 1% dos pacientes tratados com losartana potássica e eram mais frequentes com a losartana potássica do que com o placebo.

Sistema digestivo: diarreia, dispepsia.

Sistema músculo-esquelético: cãibra e mialgia.

Sistema nervoso/ psiquiátrico: tontura, insônia.

Sistema respiratório: congestão nasal, tosse, infecção no trato respiratório superior e sinusite.

Os eventos adversos seguintes também foram relatados por 1% ou mais dos pacientes tratados com losartana potássica, ocorrendo mais frequentemente no grupo placebo: astenia/fadiga, edema/inchaço, dor abdominal, dor no peito, náusea, dor de cabeça e faringite.

- *besilato de anlodipino*:

Os efeitos adversos mais comumente observados são: edema, rubor facial, palpitação, fadiga, cefaleia, sonolência, dor abdominal e tontura.

Em estudos clínicos controlados, os seguintes efeitos adversos ocorreram em menos de 1%, mas em mais de 0,1% dos pacientes:

Sistema cardiovascular: arritmia (incluindo taquicardia ventricular e fibrilação atrial), bradicardia, dor no peito, hipotensão, isquemia periférica, síncope, taquicardia, tontura postural, hipotensão postural e vasculite.

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

Sistema gastrointestinal: anorexia, constipação, dispepsia, disfagia, diarreia, flatulência, pancreatite, vômito e hiperplasia gengival.

Geral: reação alérgica, astenia, lombalgia, sensação conjunta de calor, suor e taquicardia, mal-estar, dor, calafrio, ganho e perda de peso.

Sistema músculo-esquelético: artralgia, artrose, cãibras e mialgia.

Psiquiátrico: disfunção sexual (homens e mulheres), insônia, nervosismo, depressão, sonhos anormais, ansiedade e despersonalização.

Sistema respiratório: dispneia e epistaxe.

Pele e anexos: angioedema, eritema multiforme, prurido, erupção, erupção eritematosa e máculo-papular.

Sistema sensorial: visão anormal, conjuntivite, diplopia, dor ocular e zumbidos.

Sistema urinário: frequência de micção, desordem na micção e noctúria.

Sistema nervoso autônomo: boca seca e aumento do suor.

Metabólico e nutricional: hiperglicemia e sede.

Sistema hematopoiético: leucopenia, púrpura e trombocitopenia.

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

- *losartana potássica*:

Sintomas: a manifestação mais provável de superdosagem é a hipotensão e a taquicardia. Pode ocorrer bradicardia por estimulação parassimpática (vagal).

Tratamento: se ocorrer hipotensão sintomática, o tratamento de suporte deve ser instituído. Nem a losartana potássica nem E-3174 podem ser removidos por hemodiálise.

- *besilato de anlodipino*:

Sintomas: dados disponíveis sugerem que uma grande superdosagem poderia resultar em excessiva vasodilatação periférica e hipotensão acentuada e provavelmente prolongada e, a possibilidade, de uma taquicardia reflexa.

Tratamento: como a absorção do besilato de anlodipino é lenta, deve ser realizada lavagem gástrica. Deve ser instituído medida ativa de suporte cardiovascular, incluindo monitoramento das funções cardíaca e respiratória, elevação das extremidades e atenção para o volume de fluido circulante e eliminação urinária. O gluconato de cálcio endovenoso pode ajudar na reversão dos efeitos de bloqueio da entrada de cálcio. Um agente vasoconstritor pode ser útil na recuperação do tônus vascular e da pressão sanguínea, desde que o uso do mesmo não seja contraindicado. Uma vez que o anlodipino é altamente ligado às proteínas, a diálise não constitui um benefício para o paciente.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0525.0032

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

SAC: 0800.7708818

Esta bula foi aprovada em 20/03/2015.



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 |
| 20/03/2015 | - | Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | Dizeres Legais (alteração do logo da empresa) | VP e VPS | Comprimidos revestidos de 50mg + 5mg: embalagens com 10 e 30 comprimidos |
| 18/02/2014 | 0126198/14-3 | Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 | - | - | - | - | Atualização de texto de bula conforme RDC 47/09 Alteração dos Dizeres Legais (responsável técnico) | VP e VPS | Comprimidos revestidos de 50mg + 5mg: embalagens com 10 e 30 comprimidos |
| 17/02/2014 | 0121548/14-5 | Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 | - | - | - | - | Atualização de texto de bula conforme RDC 47/09 Alteração dos Dizeres Legais (responsável técnico) | VP e VPS | Comprimidos revestidos de 50mg + 5mg: embalagens com 10 e 30 comprimidos |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |