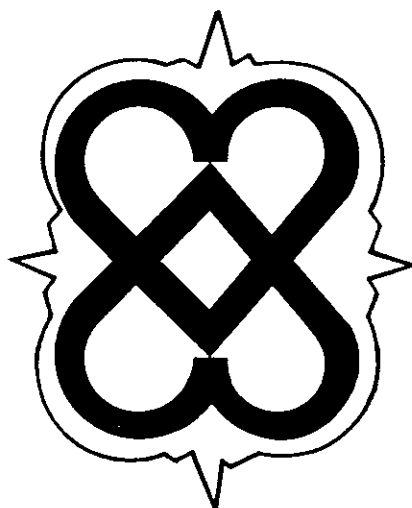


ISSN 0104-0758 - VOLUME 12 -SUPLEMENTO C - JULHO/99

Revista da SOCERJ

Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro



**DIRETRIZES SOBRE CONDUTA
NA FIBRILAÇÃO ATRIAL
AGUDA E CRÔNICA**

1999

DIRETRIZES SOBRE CONDUTA NA FIBRILAÇÃO ATRIAL AGUDA E CRÔNICA

**RECOMENDAÇÕES DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SOCERJ**

Promoção:

Departamento de Arritmias, Estimulação
Cardíaca e Eletrofisiologia

Coordenadores:

Dr. Jayme Barros Freitas
Dr. José Carlos B. Ribeiro

Participantes:

Dr. Eduardo Andrea
Dr. Nilson Araújo Júnior
Dra. Olga de Souza
Dra. Sílvia Boghossian

REVISTA DA SOCERJ

ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO.
SOCERJ

PUBLICAÇÃO TRIMESTRAL/PUBLISHED QUARTERLY

DADOS DE CATALOGAÇÃO

REVISTA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO RJ, BRASIL V 1-1988

1988, 1:1,2

1989, 2:1,2,3,4

1990, 3:1,2,3,4

1991, 4:1,2,3,4

1992, 5:1,2,3,4

1993, 6:1,2,3,4

1994, 7:1,2,3,4

1995, 8:1,2,3,4

1996, 9:1,2,3,4

1997, 10:1,2,3,4

1998, 11:1,2,3(Suplemento e Suplemento.A)

1999, 12: (Suplemento A, Suplemento B e Suplemento C)

ISSN 0104-0758

INDEXADA NO INDEX MEDICUS LATINO AMERICANO

IMPRESSA NO BRASIL - PRINTED IN BRAZIL

TIRAGEM: 3.000 EXEMPLARES

REVISTA DA SOCERJ - (REV. SOCERJ)

REVISTA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

SOCERJ

EDITOR:

ROBERTO LUIZ MENSSING DA SILVA SÁ

CO-EDITOR:

DENILSON CAMPOS DE ALBUQUERQUE

CONSELHO EDITORIAL:

ANTONIO ALVES DE COUTO
AYRTON PIRES BRANDÃO
CANTÍDIO DRUMOND NETO
CLÁUDIA C. ESCOSTEGUY
CLÁUDIO GIL SOARES DE ARAÚJO
EDISON C. SANDOVAL PEIXOTO
ELIZABETE VIANA DE FREITAS
FRANCISCO MANES ALBANESI FILHO
HENRIQUE MURAD
IGOR BORGES DE ABRANTES JÚNIOR
IVAN GONÇALVES MAIA
JORGE NEVAL MOLL FILHO
LUIS JOSÉ MARTINS ROMÃO FILHO
MARCO AURÉLIO SANTOS
NELSON SOUZA E SILVA
SILVIA HELENA BOGHOSSIAN

SECRETÁRIA DE REDAÇÃO:

CHRISTINA ANASTASSIU

A Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (ISSN 0104-0758 volume 12, suplemento C) foi editada pela SOCERJ, Rua Voluntários da Pátria, 445 SL. 218, Botafogo, CEP: 22270-000, Rio de Janeiro, RJ, Telefax: (021) 266-3761 ou 286-3749 - Fax: 538-0791 e distribuída à classe médica por cortesia do Laboratório SANOFI. As mudanças de endereço, a solicitação de números atrasados e os trabalhos a serem publicados deverão ser dirigidos à sede da SOCERJ.

SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SOCERJ

DIRETORIA

Presidente:

César Cardoso de Oliveira

Vice- Presidente:

Paulo Sérgio de Oliveira

1º Secretário:

Elizabete Viana de Freitas

2º Secretário:

Salvador Manoel Serra

1º Tesoureiro:

Maria Eliane Campos Magalhães

2º Tesoureiro:

Paulo Roberto Pereira de Sant' Ana

Diretor Científico:

Luis Antonio de Almeida Campos

Editor da Revista da SOCERJ:

Roberto Luiz Menssing da Silva Sá

Co-Editor:

Denilson Campos de Albuquerque

Conselho Editorial:

Antonio Alves de Couto
Ayrton Pires Brandão
Cláudia C. Escosteguy
Cláudio Gil Soares de Araújo
Cantídio Drumond Neto
Edison C. Sandoval Peixoto
Elizabete Viana de Freitas
Francisco Manes Albanesi Filho
Henrique Murad
Igor Borges de Abrantes Júnior
Ivan Gonçalves Maia
Luis José Martins Romêo Filho
Marco Aurélio Santos
Paulo Ginefra
Sílvia Helena Boghossian

Conselho Fiscal:

Carlos Alberto Toscano da Graça
Moysés Gamarski
Marcelo Vieira Gomes

Suplentes:

Heraldo Viter
Jamil da Silva Soares
Maria de Lourdes Tavares de Carvalho

Comissão Científica:

Luiz Antonio de Almeida Campos
Ademir Batista da Cunha
Antonio Luiz da Silva Brasileiro
Edison Mattos
Evandro Tinoco Mesquita
Fabio Bergman
Fernando Rangel
Francisco Manes Albanesi Filho
Francisco Nascimento
Henrique Murad
João Mansur
José Geraldo de Castro Amino
Luciano Belém
Marcelo Montera
Marco Antonio Teixeira
Paulo Roberto Dutra da Silva
Paulo Roberto Sant'Ana
Salvador Serra
Sergio Salles Xavier

Comissão de Ensino:

Luiz Maurino Abreu
José Carlos Ribeiro
José Guilherme de Faria Féres
Mirza Sampaio Perez

Comissão Med. Preventiva e Social:

Jorge Gomes da Silva (presidente)
Antonio Alves do Couto
Dany David Kruczan
Edyo José Freitas Cardoso
João Bosco de F. Santos
Oswaldo Luiz Cergidanes
Paulo Wesley F. Bragança

Comissão de Informática:

Sergio Emanuel Kaiser
Pinkus Kopiler
Roberto Pozzan

Comissão Eleitoral:

Emílio César Zilli
Jorge Luiz Ferreira Brandão
Ricardo Luiz Ribeiro

Representante do FUNCOR no Rio de Janeiro:

Lilian Soares da Costa

FIBRILAÇÃO ATRIAL

Nos últimos 10 anos, os conhecimentos dos mecanismos desencadeadores das arritmias cardíacas e das diversas formas para o seu diagnóstico e manuseio se modificaram bastante, contrastando com a conduta meramente expectante de outras épocas.

A SOCERJ, através de seu departamento de arritmias, estimulação cardíaca e eletrofisiologia visa, com a apresentação deste documento, não o estabelecimento de normas fixas e definitivas na condução deste tipo de arritmia, mas diretrizes que, no momento, julgamos importantes para melhorar o quadro hemodinâmico com a reversão de uma forma aguda ou enfrentar o desafio da tentativa de normalização do ritmo nas apresentações crônicas.

APRESENTAÇÃO

No momento, a fibrilação atrial (FA) está sob intensa investigação clínica e experimental. É a arritmia sustentada mais freqüente na prática clínica e nas salas de emergência. Sua prevalência aumenta significativamente com a idade, atingindo 10% da população que chega às sétima e oitava décadas de vida.

Seus sintomas estão relacionados à elevação e irregularidade da resposta ventricular e ao comprometimento hemodinâmico gerado pela perda da atividade mecânica atrial, sendo a desordem do ritmo cardíaco que mais comumente provoca acidentes tromboembólicos sistêmicos.

Com freqüência, inúmeros trabalhos de revisão são publicados e chegam ao nosso conhecimento, sem entretanto mostrar o que necessariamente buscamos para a definição de nossa conduta. Várias controvérsias persistem sem serem respondidas, outras surgem originadas de novas informações obtidas dos estudos eletrofisiológicos e que pretendemos analisar neste documento.

Temos certeza de que inúmeras perguntas ainda estão sem resposta, justificando portanto a indicação deste tema para ser debatido em nosso congresso pelos experientes apresentadores convidados pela SOCERJ.

ÍNDICE

MANUSEIO DOS PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL.....	2
Sinais e Sintomas de Instabilidade Hemodinâmica (ACLS).....	3
1 - Controle da Frequência Cardíaca.....	4
1.1- Controle da FC em PTs com FA Permanente.....	4
2 - Restauração a Ritmo Sinusal.....	5
2.1 - Fibrilação Atrial de Início Recente (<48).....	5
Fatores de Risco para Tromboembolismo.....	6
2.2 - Fibrilação Atrial > 48 h ou de Tempo Indeterminado.....	7
3 - Prevenção de Recorrências.....	9
4 - Prevenção de Tromboembolismo.....	12
4.1- Estudo na Prevenção de Eventos Tromboembólicos.....	12
ABORDAGEM NÃO FARMACOLÓGICA DA FA.....	14
1- Ablação do Nódulo AV e Implante de Marcapasso Definitivo.....	14
2- Implante de Marcapasso Definitivo.....	15
3- Desfibrilador Atrial Implantável.....	15
4. Abordagem não Farmacológica do Substrato Arritmogênico da Fibrilação Atrial.....	15
FIBRILAÇÃO ATRIAL EM SITUAÇÕES ESPECIAIS.....	16
1- No Pós-operatório de Cirurgia Cardíaca.....	16
2- No Pós-operatório de Cirurgia não Cardíaca.....	16
3- Wolff Parkinson White.....	16
4- Pacientes Grávidas.....	17
5- No Infarto Agudo do Miocárdio.....	17
6- Fibrilação Atrial em Pacientes com Corações Estruturalmente Normais.....	18
6.1 - FA Familiar.....	18
6.2 - FA Secundária a Outras Arritmias.....	18
6.3 - Uso de Álcool.....	18
6.4 - Hipertireoidismo.....	18
REFERÊNCIAS.....	20

MANUSEIO DOS PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL

A prevalência da FA aumenta com a idade e com a presença de doença cardíaca estrutural (DCE). A doença valvar mitral e a hipertensão arterial (HA) são as patologias mais freqüentes associadas à FA. A ocorrência de fenômenos tromboembólicos, acometendo particularmente o cérebro, é complicação freqüente nos pacientes (pts) com FA, principalmente os pts idosos em que o risco de acidente vascular cerebral é maior ⁽¹⁾.

Recentemente, Sopher e Camm ⁽²⁾ sugeriram uma nova classificação para a FA em aguda e crônica baseada na história de FA. A FA crônica deve ser dividida em paroxística, persistente e permanente (Tabela 1).

Tabela 1: Classificação Atual da Fibrilação Atrial

FA AGUDA	
<i>Transitória</i>	Causada por fatores desencadeantes temporários (álcool, infecção, alteração eletrolítica ou hormonal).
<i>Intermitente</i>	Episódios iniciais e autolimitados decorrentes de doença cardiovascular clínica, subclínica ou em pts > 65 anos de idade.
FA CRÔNICA	
<i>Paroxística</i>	FA recorrente com término espontâneo por períodos variados < 48 horas.
<i>Persistente</i>	FA sustentada > 48 horas sem término espontâneo e pode ser cardiovertida.
<i>Permanente</i>	FA sustentada sem término espontâneo e sem sucesso prévio com cardioversão e FA de longa duração que não podem ser cardiovertidas.

Os sintomas resultam da perda de contração atrial, da freqüência cardíaca (FC) elevada e da assincronia da condução atrioventricular (AV). Estes sintomas podem ser bem tolerados nos pts sem DCE, porém, no contexto de disfunção ventricular (DV), as conseqüências por diminuição do débito cardíaco estão associadas às complicações hemodinâmicas e cardioembólicas.

O tratamento da FA visa o alívio dos sintomas, a redução do risco de tromboembolismo e a melhoria do prognóstico. Vários estudos retrospectivos já demonstraram que a FA não é condição benigna, e que a reversão e manutenção em RS reduziram não só a morbidade por melhoria do estado hemodinâmico como também o risco de complicações tromboembólicas.

A identificação e a eliminação de fatores precipitantes (hipertireoidismo, hipoxemia, anemia) devem sempre ser realizadas antes de se iniciar a reversão à RS. O hipertireoidismo deve ser sempre considerado nos pts em que a FA ocorre sem aparente doença cardíaca de base, e também nos idosos, pois nesses, a FA pode ser a manifestação inicial da doença tireoidiana. Um dado clínico para a presença de hipertireoidismo é a falência de controle da FC com o uso do digital.

A estratégia terapêutica depende do estado hemodinâmico, da duração das crises e da presença de DCE. Os pts devem ser prontamente submetidos à cardioversão elétrica (CE), segundo orientação do ACLS (Advanced Cardiac Life Support) ⁽³⁾, quando apresentarem sinais e sintomas de instabilidade hemodinâmica como:

SINAIS E SINTOMAS DE INSTABILIDADE HEMODINÂMICA (ACLS)

- dor precordial
- dispnéia
- diminuição do nível de consciência
- hipotensão arterial
- choque
- congestão pulmonar
- infarto agudo do miocárdio (IAM)

Nos casos em que a FC durante FA encontra-se abaixo de 150 bpm associada à hipotensão arterial, deve ser analisada a presença de outros fatores como hipovolemia, IAM e embolia pulmonar.

Em relação à duração da arritmia, podemos definir a FA de início recente quando a arritmia se instalou em menos de 48 horas e FA em mais de 48 horas.

O tratamento da FA consiste em quatro objetivos distintos, como demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2

Objetivos do Tratamento de FA:

1. Controle da FC
2. Restauração e manutenção do ritmo sinusal
3. Prevenção de recorrências
4. Prevenção de tromboembolismo

1- CONTROLE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

As drogas que agem deprimindo a condução e prolongando a refratariedade no nóculo AV são frequentemente utilizadas para controle dos sintomas, redução da FC e melhora do estado hemodinâmico.

Os antagonistas dos canais de cálcio, em especial o diltiazem, agem rapidamente na redução da FC sendo a droga de escolha, segundo recomendação do ACLS ⁽³⁾ para controle da FC. Em um estudo multicêntrico⁽⁴⁾ com diltiazem em "bolus" na dose de 20 a 25 mg houve controle da FC na presença de FA ou flutter em 94% dos pts. A resposta terapêutica ocorreu em torno de 4 min, e a continuação da infusão do diltiazem (10 - 15 mg/h) manteve a FC controlada em 74%. O diltiazem também é a droga de escolha nos pts com FA > 48 horas em que existe risco de fenômenos tromboembólicos na tentativa de controle da FC ainda não anticoagulados. O verapamil também é eficaz em reduzir a FC com "bolus" inicial de 5 - 15 mg, podendo ser mantido na infusão de 0.05 a 0.2 mg/min. A hipotensão arterial é o principal efeito adverso.

A digoxina e os betabloqueadores são outras opções terapêuticas que podem ser utilizadas para controle da FC, sendo a escolha baseada na patologia associada ⁽⁵⁾. Em pts com disfunção ventricular e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) a digoxina deve ser considerada como de primeira escolha.

O hipertireoidismo está presente em cerca de 8 - 10 % dos pts com FA, sendo o uso dos betabloqueadores a opção mais eficaz. Nos pts com FA por aumento da atividade simpática, em que os surtos foram desencadeados durante esforço físico ou estresse emocional, também há benefício com a utilização dos betabloqueadores. A Tabela 3 mostra as drogas e doses a serem utilizadas para controle da FC.

Os pts com a síndrome de Wolff-Parkinson-White (W.P.W.) apresentam elevada resposta ventricular e complexos QRS alargados com vários graus de aberrância. Esta situação pode desencadear fibrilação ventricular com risco de vida. Quando os pts encontram-se instáveis hemodinamicamente, a cardioversão elétrica deve ser realizada de imediato. Drogas para controle da FC devem ser evitadas, pois facilitam a condução pela via acessória ao bloquearem parcialmente a condução do estímulo pelo nóculo AV.

1-1 CONTROLE DA FC EM PTS COM FA PERMANENTE

O controle da FC é importante não só para abolir a sintomatologia de palpitações, mas também para evitar que a presença de FC elevada possa descompensar alguma cardiopatia subadjacente. Situações onde o controle da FC é particularmente importante são a miocardiopatia hipertrófica, miocardiopatias restritivas, estenose mitral, doenças pericárdicas, doença coronariana instável e hipertrofia ventricular esquerda.

A manutenção de FC elevadas cronicamente, quer por FA, quer por outras arritmias supraventriculares, pode levar ao aparecimento de uma cardiopatia secundária à arritmia, chamada de taquicardiomiopatia, ocasionando DVE de moderada a grave. Esta entidade é frequentemente não diagnosticada e o controle da arritmia geralmente leva à reversão da DVE.

A FC ideal a ser atingida deve ser individualizada caso a caso. Em geral, a manutenção de FC entre 60 e 90 bpm em repouso é satisfatória. Deve-se pesquisar a presença de sintomas aos exercícios (intolerância aos esforços, palpitações, precordialgia ou dispnéia) e utilizar criteriosamente elementos objetivos como a ergometria e o Holter para analisar a terapêutica utilizada. O Holter tem como objetivo o conhecimento

da FC média e de distúrbios da condução AV associados. Nos casos de FC média acima de 100 bpm existe risco de desenvolvimento de taquicardiomiopatia. A presença de distúrbios da condução AV associados nos orienta em relação aos cuidados com as drogas que estão sendo empregadas para controle da FC, bem como a identificação de pts que necessitam de terapia não farmacológica associada, como implante de marcapasso. A agressividade no controle da FC deve levar em conta as condições clínicas do paciente, sinais de desenvolvimento de taquicardiomiopatia, atividades físicas praticadas e sintomas.

É importante salientar que drogas com potencial de promover a reversão ao ritmo sinusal devem ser evitadas se não existir previamente a conduta adequada antitrombótica, sob o risco de precipitar fenômenos tromboembólicos.

O uso de medidas não farmacológicas para o controle da resposta ventricular, como a ablação por radiofrequência do nódulo AV seguida de implante de marcapasso definitivo deve ser indicado no paciente onde o objetivo esperado não foi alcançado com a terapêutica com drogas. Esta terapêutica, apesar de aparentemente agressiva tem demonstrado excelentes resultados no controle dos sintomas, tolerância ao exercício, melhoria da qualidade de vida e regressão da taquicardiomiopatia.

2- RESTAURAÇÃO A RITMO SINUSAL

O retorno a ritmo sinusal tem vários efeitos benéficos: alívio dos sintomas, melhora hemodinâmica e possível redução de complicações tromboembólicas. A reversão espontânea para RS pode ocorrer em cerca de 50 % dos pts com FA de início recente (< 24 h). A duração da FA é o fator mais importante para a conversão espontânea à RS ⁽⁶⁾, e a decisão de se optar por cardioversão e quando, permanece um importante problema clínico e sem dados suficientes na literatura, até o momento.

Terapia farmacológica com drogas antiarrítmicas (AA) tem um papel fundamental nos pts com FA com duração inferior a 48 horas. A reversão farmacológica tem eficácia reduzida quando a FA tem duração superior a 48 horas, sendo a cardioversão elétrica (CE) o tratamento mais indicado; porém torna-se necessário a anticoagulação (AC) antes e após a reversão.

A decisão terapêutica depende do tempo de instalação da FA:

- A - FA < 48 horas;
- B - FA > 48 horas;
- C - FA de tempo indeterminado.

2.1 – FIBRILAÇÃO ATRIAL DE INÍCIO RECENTE (< 48 h)

Na FA com duração < 48 horas não é necessária a AC, pois assume-se que esse seja o tempo necessário para a formação de trombos após a instalação da arritmia. Uma vez formado, o trombo organiza-se em 2 a 3 semanas e torna-se mais aderente à parede atrial.

Os pts que se apresentam com FA < 48 h, mas são portadores de valvulopatia mitral, disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção (FE) < 40% ou história de tromboembolismo devem primeiramente ser anticoagulados (conforme esquema de tratamento da FA > 48 horas) antes da tentativa de cardioversão, assim como aqueles com data de início da FA duvidosa ou imprecisa.

FATORES DE RISCO PARA TROMBOEMBOLISMO:

- 1 - Presença de valvulopatia mitral.
- 2 - Disfunção ventricular esquerda com FE < 40%.
- 3 - História de tromboembolismo.

Várias drogas AA que atuam no substrato eletrofisiológico atrial podem ser utilizadas, como a quinidina, procainamida, disopiramida, propafenona, flecainida, amiodarona e sotalol. A taquicardia ventricular polimórfica (TVP) e o "torsade de pointes" (TP) podem ocorrer em 1 a 2% dos pts que estão em uso de quinidina, procainamida, disopiramida ou sotalol devido ao prolongamento do intervalo QT. Os pts mais suscetíveis a proarritmia são aqueles que estão em uso de anti-arrítmicos das classes I e III, hipopotassemia (uso prolongado de diuréticos, por ex.) e disfunção ventricular. Qualquer tentativa de reversão da FA requer monitorização eletrocardiográfica contínua e suporte para realização de manobras de ressuscitação, particularmente pelo potencial pro-arrítmico de certas drogas.

A quinidina tem sido utilizada desde de 1920, revertendo a ritmo sinusal 60 a 80% dos pts com FA aguda. A sua eficácia é semelhante quando comparada com as outras drogas do grupo I da classificação de Vaughan-Williams⁽⁷⁾. Alguns estudos placebo-controlados⁽⁸⁾ usando flecainida ou propafenona IV mostraram eficácia de reversão em até 81% dos pts. A flecainida por via oral na dose única de 300 mg ou propafenona 600 mg também avaliada em estudos placebo-controlados apresentam taxa de reversão de 50% em 3 h e 70-80% em 8 h. Estas drogas devem ser evitadas em pts com FE baixa, ICC e distúrbios da condução ventricular.

A amiodarona IV tem sido muito utilizada com eficácia entre 25 a 83%⁽⁹⁾. O solvente polisorbato 80 tem propriedades hipotensoras e pode também reduzir a FC e deprimir a condução AV. Em pts com IAM ou disfunção ventricular esquerda em que as drogas do grupo I são contra-indicadas, a amiodarona é a melhor opção terapêutica.

O Ibutilide é uma nova alternativa para reversão da FA e aprovada pelo FDA desde 1996. É uma droga com propriedades classe III que prolonga o potencial de ação. É utilizada de forma IV exclusivamente na dose de 1,0 mg, podendo ocasionar TVP e TP em 1 a 4 % dos pts⁽¹⁰⁾. Outra opção terapêutica recente é o uso do dofetilide, outro agente com propriedade classe III e de boa eficácia na reversão da FA. No momento, estas drogas ainda não estão comercializadas no Brasil.

Quando a FA é secundária a um hipertireoidismo, a cardioversão deve ser adiada até normalização da função tireoidiana.

Pacientes com síndrome de W.P.W. e que não necessitam de cardioversão elétrica imediata podem ter a FA revertida com procainamida ou propafenona, pois agem diminuindo a condução pela via acessória.

Existem poucas informações dos trabalhos randomizados que mostrem superioridade em termos de eficácia de uma droga sobre a outra. Portanto, a escolha da terapia AA deve ser individualizada e depende da presença de DCE. Em pts sem DCE, as drogas classe I podem ser usadas com segurança e devem ser evitadas em pts com doença coronariana, FE baixa, ICC e distúrbios da condução AV onde a amiodarona é a terapia de escolha. A cardioversão química deve sempre ser realizada em ambiente hospitalar devido ao risco de proarritmia. Nos casos sem resposta a terapêutica farmacológica que persistem com FA está indicada a CE.

As drogas AA e as doses a serem utilizadas estão listadas na tabela 3.

Tabela 3: Drogas que podem ser utilizadas para controle da FC e reversão a RS

Drogas para redução da FV	Esquemas de Reversão
Lanatosídeo C - 0.04 mg IV – bolus	Quinidina - 400 mg 6/6 h VO
Esmolol (10mg/ml) – 0,5mg/Kg 1 min e dripping de 0,05 mg/kg/min	Amiodarona - 150mg em 10 min, 360mg em 6h e 540mg em 18h
Metoprolol (1mg/ml) – 5mg IV lento em intervalos de 5 min até 15mg 15 a 30 min ou 5 mg/15 min	Procainamida 15 - 20 mg/min IV até complementar 1gr ou QRS > 50%
Atenolol (0,5mg/ml) – 5mg IV lento/5 min repetir 10 min após e iniciar 50 mg VO	Propafenona - 1 a 2 mg/Kg/ 10min pode repetir 30 min após 1 dose
Diltiazem (5mg/ml) - 0,25mg/Kg/2 min IV, se necessário, repetir em 15 min 0,35mg/Kg/2min IV	Propafenona - 450 mg VO 4/4 h
Verapamil (2.5mg/ml) - 2,5 a 5,0 mg IV/ 2min repetir 5 a 10 mg/ 15 a 30 min ou 5 mg/15 min	Flecainida - 300 mg VO dose única

Obs 1 - Pacientes com disfunção ventricular usar digital para redução da FV e amiodarona para reversão.

Obs 2 - Pacientes sem disfunção ventricular usar como primeira escolha o diltiazem.

2-2- FIBRILAÇÃO ATRIAL > 48 h OU DE TEMPO INDETERMINADO

Os pts com FA > 48 h ou de tempo indeterminado devem ser anticoagulados antes e após a reversão. A anticoagulação (AC) por 3 semanas antes da reversão tem a finalidade de prevenção de formação de novos trombos enquanto haveria tempo para uma maior organização e aderência à parede, reduzindo as complicações embólicas. Após a cardioversão da FA ocorre uma alteração mecânica transitória no AE chamada átrio atordoado, com chance de formação de novos trombos, o que justifica a manutenção da AC por um período mínimo de 30 dias após a reversão. Este fenômeno ocorre após a cardioversão farmacológica ou elétrica.

O esquema clássico utiliza cumarínico com objetivo de manter INR (International Normalized Ration) entre 2.0 e 3.0, e o esquema alternativo usa heparinização plena mantendo o PTT em 2 a 2,5 vezes do valor desejável. Estes pts devem receber também o AC oral, devendo a heparina ser suspensa apenas quando o INR estiver adequado.

Um estudo multicêntrico randomizado (ACUTE- Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography) ⁽¹¹⁾ propôs uma alternativa para a cardioversão deste pts com FA >48 h baseada nos resultados do ecocardiograma transesofágico (ETE), e comparou a estratégia clássica de AC por 3-4 semanas antes da CE com a abordagem de heparinização plena por 24 horas seguida da realização de ETE para determinar a presença de trombo intra-atrial. Quando o exame era normal, os pts eram submetidos a CE ou química e mantidos anticoagulados por 4 semanas. A reversão à RS ocorreu em 84% dos pts com a segunda conduta em 76% com esquema clássico de AC oral. Os pts com trombo atrial eram submetidos à AC oral por 3-4 semanas e à cardioversão adiada, sendo realizada na dependência dos achados de novo ETE. Todos estes pts eram mantidos com AC oral por 1 mês após a cardioversão.

Em relação às duas condutas propostas para os pts com FA > 48 horas ou de tempo indeterminado, consideramos a abordagem de cardioverter o mais rápido possível (esquema de heparina IV por 24 horas e realização de ETE), como a de primeira linha nos pts que se encontram internados e nos pts com disfunção ventricular esquerda. O esquema de AC oral por 3 semanas pode ser utilizado naqueles pts que chegam ao consultório e não ao hospital e se encontram estáveis do ponto de vista hemodinâmico e não necessitam de cardioversão imediata.

Recentemente, os autores do ACUTE ⁽¹¹⁾ mostraram uma nova alternativa segura e eficaz para reverter os pts que estão em uso de AC, antecipando para 5 a 6 dias o uso do AC oral e posterior realização do ETE. Na ausência de trombos, a cardioversão era realizada e os pts mantidos com AC por 4 semanas. No esquema clássico de 3 semanas de AC não é necessária a realização do ETE, sendo os pts internados eletivamente e submetidos à cardioversão.

Gelder e cols ⁽¹²⁾ demonstraram, através de estudo prospectivo em 191 pts consecutivos, que a duração da arritmia e idade do pt foram os únicos fatores independentes que influenciaram na taxa de conversão à RS. O risco de CE é muito baixo e não existe evidência de dano miocárdico após uma CE. A incidência de arritmias ventriculares malignas causadas pela CE também é muito baixa, salvo os casos de hipocalemia e intoxicação digitálica.

A reversão do episódio agudo pode ser realizada através da CE ou farmacológica.

Observações práticas em relação ao procedimento de CE

- Iniciar com carga de 100 J e aumentar para 200 J, 300 J e 360 J, se necessário;
- Os eletrodos devem ser colocados preferencialmente em posição antero-posterior;
- Realizar a CE ao final da expiração, quando é menor a impedância torácica;
- Sincronizar com o complexo QRS, devendo ser sempre verificada a cada nova tentativa.

Contra-indicações

- Alimentação recente (< 4 horas);
- Intoxicação digitálica. O uso crônico de digital não é contra-indicação;
- FA com resposta ventricular lenta na ausência de drogas que reduzam a FC.

A estratégia de tratamento da FA está demonstrada em forma de fluxograma na página 19.

3- PREVENÇÃO DE RECORRÊNCIAS

A recorrência de FA, na ausência de uma terapia profilática, é bem elevada variando entre 45-85% em 1 ano. Alguns fatores clínicos e ecocardiográficos nos ajudam a identificar os pts mais propensos à recidiva de FA. Em geral, admite-se que as FA de duração menor que um ano são mais suscetíveis de se manterem em ritmo sinusal após a cardioversão.

A MANUTENÇÃO EM RS DEPENDE DE FATORES :

CLÍNICOS

- a) História prévia de FA;
- b) Idade avançada;
- c) Refratariedade às drogas AA.

ECOCARDIOGRÁFICOS

- a) Átrio esquerdo aumentado;
- b) Estenose mitral;
- c) Miocardiopatias.

Devemos sempre questionar quais são os pts que devemos usar drogas AA para prevenção de recorrências. Os pts que tiveram o primeiro episódio de FA e não são portadores de cardiopatia ou tiveram identificado um fator desencadeante como uso de álcool ou crise tireotóxica, não necessitam inicialmente de tratamento. Lévy e cols ⁽¹³⁾, baseados nos aspectos clínicos, estratificaram a FA em 3 classes que podem ser de grande utilidade para definição do tratamento profilático.

CLASSE I. PRIMEIRO EPISÓDIO DE FA

- A - Término espontâneo
- B - CE ou farmacológica

CLASSE II. EPISÓDIOS RECORRENTES SEM TRATAMENTO

- A - Assintomáticos
- B - 1 episódio em 3 meses
- C - Mais de 1 episódio em 3 meses

CLASSE III. EPISÓDIOS RECORRENTES COM TRATAMENTO

- A - Assintomáticos
- B - 1 episódio em 3 meses
- C - Mais de 1 episódio em 3 meses

Esta classificação tem implicações terapêuticas selecionando quais são os pts que necessitam de tratamento. Pts classe I não necessitam de tratamento profilático, pois é o primeiro episódio de FA. Os pts classe II-A (assintomáticos, em que provavelmente o diagnóstico foi feito pelo Holter), o tratamento farmacológico para prevenção de recorrências e tromboembolismo não está estabelecido, porém recomendamos que, se os surtos de FA são freqüentes, e sustentados pela análise do sistema Holter, deve ser instituído o tratamento para prevenção de recorrências. Nos pts classe II-B podem ser tratados com drogas para controle da resposta ventricular em caso de um novo episódio, ou já iniciar o tratamento com drogas AA. Nos casos classe II-C, III-A e III-B está indicada a terapia com drogas AA para prevenção de recorrências. Os pts classe III-C em que mais de 2 drogas AA foram ineficazes no controle da FA podem ser tratados com as opções não farmacológicas descritas neste trabalho.

As drogas classe I e III são normalmente utilizadas para prevenção de novos surtos de FA. Existem poucos estudos prospectivos comparando todas essas drogas AA. Uma meta-análise ⁽¹⁴⁾ sobre a utilização de quinidina demonstrou que 50% dos pts encontravam-se em RS após 1 ano em relação aos 25% dos pts controle, porém com aumento da mortalidade. As drogas classe IC (propafenona e flecainida) têm mostrado eficácia de 50% na prevenção de recorrências. Estas drogas devem ser evitadas em pts com disfunção ventricular, por terem efeito inotrópico negativo. Nos pts com doença arterial coronariana estas drogas também não devem ser utilizadas, pelos efeitos proarrítmicos já demonstrado em diversos estudos, em especial o CAST ⁽¹⁵⁾, em que a mortalidade desses pts foi maior no grupo que usava droga do grupo IC da classificação de Vaughan-Williams.

A propafenona apresenta eficácia entre 40–60% na manutenção de RS após 6 meses de tratamento ⁽¹⁶⁾. A sua escolha deve ser direcionada para os pts com FA isolada ou em cardiopatias com boa função ventricular e sem doença coronariana.

A alta taxa de recidiva da FA é decorrente da eficácia limitada destas drogas e do abandono do tratamento por efeitos colaterais.

A prevenção de recorrências de FA deve, sempre que possível, ser orientada de acordo com os possíveis mecanismos desencadeadores. Os pts com FA de origem neurogênica, onde o sistema nervoso autônomo tem um papel preponderante, devem ter o tratamento anti-arritmico baseado nos achados clínicos ou eletrocardiográficos que dividem em FA vagal ou FA simpática. A FA de origem vagal ocorre mais em homens, entre 40 e 50 anos, durante o sono e/ou após as refeições. Através do sistema Holter é possível, em alguns casos, a identificação de bradicardia sinusal antes do surto de FA vagal e de taquicardia sinusal antes de um surto de FA simpática. A FA simpática ou adrenérgica ocorre mais durante a vigília e é precipitada por estresse emocional ou esforço físico. As opções para o tratamento da FA vagal são a quinidina e a disopiramida, pois são drogas vagolíticas. A propafenona, os betabloqueadores e o sotalol podem ser utilizados na FA simpática. A amiodarona pode também ser utilizada em qualquer tipo de FA neurogênica.

Trabalho recente de Souza e cols⁽¹⁷⁾ mostrou uma redução da recorrência de FA neurogênica quando se usa a abordagem direcionada.

A amiodarona e o sotalol, que representam as drogas classe III, têm sido amplamente utilizados com eficácia entre 50 - 80% . Uma meta-análise⁽¹⁸⁾ recente comparando amiodarona e flecainida mostrou eficácia superior, e melhor tolerabilidade com uso da amiodarona em baixa dose. A amiodarona tem sido utilizada com taxas de sucesso em torno de 60% nos pts com FA refratários às outras drogas AA. É a droga de primeira escolha nos pts com disfunção ventricular esquerda. A utilização de dose baixa (200 mg/dia) diminui o risco de toxicidade pulmonar e tireoidiana.

O sotalol, uma droga classe III com ação betabloqueadora não-seletiva, apresenta eficácia de 52% em 6 meses de tratamento⁽¹⁹⁾. Nos pts com distúrbios eletrolíticos ou em uso de diuréticos, insuficiência renal e cardiopatia estrutural, o seu uso deve ser acompanhado da medida do intervalo QT pelo risco de desenvolver TVP e TP ou ser evitado, nestes casos.

Nos pts com doença do nódulo sinusal ou com ectopias supraventriculares freqüentes o uso de terapia não farmacológica, como marcapasso, associada à terapia com drogas AA, pode reduzir a recorrência da FA.

Em conclusão à indicação do tratamento profilático e à seleção das drogas AA, deve-se considerar a presença de DCE, de disfunção ventricular esquerda, de IAM e do modo de iniciação dos episódios de FA. Encontramos na Tabela 4 as diversas opções terapêuticas e doses para prevenção de FA.

Tabela 4: Drogas para prevenção de recorrências

1. Betabloqueadores - metoprolol 50 - 100 mg VO / 24 h, atenolol 25 - 100 mg VO
2. Disopiramida - 250 mg - 500 mg VO / 24 h
3. Flecainida - 100 mg VO / 24 h
4. Quinidina - 400 mg VO / 24 h
5. Propafenona - 300 - 900 mg VO / 24 h
6. Sotalol - 120 - 360 mg VO / 24 h
7. Amiodarona - 200 - 400 mg VO / 24 h

Obs 1 - Em pts com disfunção ventricular ou doença arterial coronariana a amiodarona e/ou sotalol são as drogas de escolha. Devem ser evitadas as drogas do grupo I (Quinidina, Disopiramida, Flecainida e Propafenona).

Obs 2 - Em pts com Fibrilação Atrial Neurogênica de origem vagal a quinidina, disopiramida e amiodarona são as drogas de escolha. Nos casos de origem adrenérgica, os betabloqueadores, a propafenona, o sotalol e a amiodarona podem ser utilizadas.

4- PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO

A presença de FA está associada a eventos tromboembólicos, os principais responsáveis pela morbidade e mortalidade dessa arritmia. No estudo de Framingham⁽²⁰⁾, pts com FA sem doença valvar apresentaram risco 5,6 vezes maior de desenvolver eventos tromboembólicos, e este risco aumentou em até 15 vezes quando associado à valvopatia mitral reumática. O impacto deste último grupo é ainda mais dramático devido à alta prevalência desta condição em pacientes jovens. Os pts idosos têm um risco maior de AVC quando na presença de FA. Wolf e cols⁽²¹⁾ encontraram 6,7% de AVC em pts entre 50-59 anos e de 36,2% em pts entre 80-89 anos.

A análise de estudos randomizados não demonstrou diferença entre o risco de AVC entre pts com a FA paroxística e a FA persistente e permanente. O risco de fenômenos tromboembólicos parece ser maior após o início da FA e durante o seu primeiro ano após a conversão a RS.

Os pts que já tiveram algum evento tromboembólico têm um alto risco de recorrência quando desenvolvem FA. Outros fatores independentes de risco para eventos tromboembólicos são hipertensão arterial, diabetes mellitus e insuficiência cardíaca congestiva.

Os pacientes que são submetidos à ablação por radiofrequência do nódulo AV e implante de marcapasso definitivo continuam propensos a fenômenos tromboembólicos devendo receber terapia AC.

A estratificação dos pts com FA em alto e baixos riscos para o desenvolvimento de tromboembolismo é fundamental para a determinação da terapia AC. Os pts que não apresentam os fatores de risco para eventos tromboembólicos devem receber antiagregantes plaquetários, bem como os que necessitam ser anticoagulados, porém apresentam contra-indicações para o mesmo.

Dois estudos prospectivos^(21,22) que analisaram pts com FA e AVC identificaram variáveis clínicas com preditores independentes de risco tromboembólico.

4-1- ESTUDO NA PREVENÇÃO DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS

Cinco estudos prospectivos placebo-controlados foram realizados com acompanhamento variando entre 1,2 a 2,3 anos comparando uso de AC oral, AAS e placebo para prevenção de eventos tromboembólicos (Tabela 5).

Tabela 5: Principais Estudos na Prevenção de Eventos Tromboembólicos

AFASAK - Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation Study from Copenhagen

SPAF - Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

BAATAF - Boston Area Anticoagulation Trial in Atrial Fibrillation

CAFA - Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study

SPINAF - Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation

Os estudos demonstraram que o uso do AC oral reduziu em 68% o risco de AVC em pts com FA, sem aumento da frequência de sangramento. Os pts com idade inferior a 65 anos, sem história de HAS e DM e sem passado de evento tromboembólico tinham baixo risco para desenvolver AVC e, portanto não se beneficiarão com uso do AC oral.

A utilização de AAS foi analisada em dois destes estudos mencionados, porém em doses distintas. O AFASAK utilizou 75 mg/dia AAS e o SPAF 325 mg/dia. No AFASAK não houve diferença quanto à incidência de complicações tromboembólicas e mortalidade vascular nos grupos com AAS e placebo. Entretanto, no SPAF houve redução de risco de AVC em 42% dos pts com 1,4% de incidência de complicações hemorrágicas.

O SPAF II envolveu 1.100 pts em 16 centros, entre 1987 e 1992, e comparou a utilização do AAS com o AC oral mantendo INR entre 2.0 e 4.5. Os pts foram divididos em dois grupos (< 75 anos e > 75 anos). O uso do AC oral ou do AAS resultou em redução da incidência de AVC de 1,6% e 1,9%, respectivamente, em pts < 75 anos, e de 5,1 e 5,6 em pts > 75 anos. Complicações hemorrágicas menores ocorreram em 20% nos pts com AC oral e em 11% no grupo com AAS, em pts > 75 anos. As complicações hemorrágicas foram altas neste estudo, pois os níveis propostos de anticoagulação eram altos (INR 2.0-4.5). O SPAF III que utilizou baixa dose de AC oral (INR 1.2-1.5) em combinação com AAS (325 mg/dia) não é recomendado, pois mostrou uma mortalidade e incidência de AVC maior no grupo em questão, quando comparado com o uso apenas de AC oral mantendo o INR entre 2.0-3.0.

Em resumo, o que aprendemos destes trabalhos randomizados ⁽²³⁾ é que o uso de AC oral reduz o risco de eventos tromboembólicos. Em pts com FA não reumática o ideal é se manter o INR entre 2.0-3.0 e o risco/benefício deve ser analisado individualmente em cada pt. Nos pts com doença valvular mitral e prótese cardíaca o INR deve ser mantido entre 3.0-4.0. Os pts de baixo risco devem receber AAS, e os de alto risco AC oral (Tabela 6).

Tabela 6: Fatores de Risco para eventos tromboembólicos em Pts com FA não Reumática

1. Idade > 65 anos
2. Hipertensão arterial sistêmica
3. Diabetes mellitus
4. Passado de ataque isquêmico transitório
5. Passado de acidente vascular cerebral
6. Passado de eventos tromboembólicos
7. Presença de disfunção ventricular e/ou ICC
8. Átrio esquerdo > 5 cm, trombo atrial, disfunção mecânica atrial esquerda

ABORDAGEM NÃO FARMACOLÓGICA DA FA

Apesar do uso das estratégias farmacológicas para controle dos fenômenos tromboembólicos, controle da frequência cardíaca e prevenção de recorrências da fibrilação atrial serem úteis na maioria dos pacientes, existe ainda uma parcela de pacientes onde estas medidas não são suficientes. Em alguns pacientes o uso de drogas se mostra incapaz de controlar a frequência cardíaca de pacientes cronicamente em fibrilação atrial, e em outros de impedir as recorrências, por vezes freqüentes, que exigem hospitalização e sucessivas cardioversões, sempre com alto custo, tanto financeiro como emocional. Nestes casos, devemos lançar mão de outras estratégias para controle dos sintomas da FA.

1- ABLAÇÃO DO NÓDULO AV E IMPLANTE DE MARCAPASSO DEFINITIVO

A ablação do Nó AV, seguida de implante de marcapasso definitivo, é um procedimento paliativo, capaz de controlar de maneira definitiva a resposta ventricular de pacientes com fibrilação atrial crônica ou com paroxismos freqüentes não responsivos a drogas. A restauração da regularidade do ritmo e o uso de sistemas de estimulação cardíaca artificial mais sofisticados (como por exemplo DDDR com "mode-switching") proporcionam restauração parcial da fisiologia normal, além de promover o benefício adicional de permitir a retirada de drogas antiarrítmicas, prevenindo seus pára-efeitos.

A facilidade de execução técnica aliada ao alto índice de sucesso e baixíssimo nível de complicações tornaram esta modalidade de tratamento largamente aceita em todo o mundo. Vários estudos têm comprovado melhora tanto de parâmetros funcionais cardíacos como de índices de qualidade de vida, além de queda dramática nos custos hospitalares relacionados a múltiplas internações para controle da arritmia.

Deve-se lembrar que esta modalidade de tratamento não exclui o uso da terapia antitrombótica. As indicações para esta abordagem estão sumarizadas na tabela 7.

Tabela 7

Indicações para Ablação do Nó Av e Marcapasso Definitivo em Pacientes com Fibrilação Atrial

1. Fibrilação atrial crônica ou paroxística incontrolável com abordagem farmacológica.
2. Paciente portador de marcapasso cardíaco definitivo ou com outra indicação para o implante deste, que não o controle da arritmia, que apresente intolerância ao esquema antiarrítmico empregado.

2. IMPLANTE DE MARCAPASSO DEFINITIVO

O conhecimento de que um dos determinantes básicos para o início da FA é a dispersão da refratriedade atrial levou ao desenvolvimento de vários estudos para o uso da estimulação cardíaca artificial atrial para prevenir o aparecimento de novos episódios de FA. Diferentemente da ablação do nó AV seguida de implante de marcapasso, esta modalidade terapêutica teria a vantagem de manter o paciente em ritmo sinusal, ao invés de apenas promover o controle da frequência cardíaca.

Tem-se demonstrado que o uso de marcapassos bicamerais (DDD) em pacientes com síndrome bradi-taqui diminui a recorrência ou indução de FA quando comparado com o modo VVI de estimulação. O uso de modalidades alternativas de estimulação ("multi-site atrial pacing") tem sido encorajador, mas estudos mais detalhados são necessários para definição de seu real papel na prática clínica.

3. DESFIBRILADOR ATRIAL IMPLANTÁVEL

É uma metodologia recente, ainda não implementada em larga escala. Seu papel exato no manejo de pacientes com FA ainda precisa ser definido. Os resultados iniciais apontam para um alto grau de eficácia e segurança e tolerabilidade aceitável com o advento de choques de baixa energia. O impacto destes dispositivos sobre a história natural da FA ainda está em investigação, mas já existem dados indicando redução na ocorrência de complicações tromboembólicas com o uso destes dispositivos.

4. ABORDAGEM NÃO FARMACOLÓGICA DO SUBSTRATO ARRITMOGÊNICO DA FIBRILAÇÃO ATRIAL

Sem dúvida, a abordagem direta do substrato arritmogênico da FA é o procedimento ideal, pois, ao contrário de todas as modalidades acima, esta seria a única com potencial de cura definitiva da arritmia.

A abordagem cirúrgica da fibrilação tem sido descrita através de várias técnicas de "compartimentalização" das câmaras atriais, o que impediria a gênese da FA. Esta modalidade de tratamento pode ser empregada em pacientes que possuam indicação cirúrgica por outra condição por equipes treinadas neste tipo de cirurgia. Como principais complicações estão a necessidade de uso de marcapasso definitivo por lesão do sistema de condução, embolia e recorrência da arritmia.

A tentativa de reproduzir as cirurgias de compartimentalização através de técnicas percutâneas com cateteres de ablação por radiofrequência tem-se mostrado desanimadoras e permanecem em nível investigacional.

Recentemente, a descrição de pacientes com focos bem individualizados de taquicardias atriais rápidas que funcionam como gatilhos indutores de FA (chamada de FA focal) e de que a ablação destes focos (geralmente localizados nas veias pulmonares) produziria a cura dos paroxismos de FA, têm despertado interesse crescente.

FIBRILAÇÃO ATRIAL EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

1 - NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDÍACA

A FA é a complicação pós-operatória mais comum em cirurgia cardíaca. A incidência relatada varia de 5 a 40% nos pacientes submetidos à revascularização miocárdica, e é maior ainda após cirurgia de troca valvar⁽²⁴⁾. Muitos episódios de FA após revascularização miocárdica ocorrem nos primeiros dias de pós-operatório, com um pico de incidência entre o segundo e o quarto dias.

Vários mecanismos têm sido propostos para a gênese da FA. Dentre estes, destacam-se: alterações do SNA, hipertensão arterial, trauma devido à canulação, hipomagnesemia, isquemia e infarto atrial, inflamação devido à pericardite, retirada de betabloqueadores, entre outros.

Dos fatores de risco relacionados, a idade avançada foi o que mais consistentemente correlacionou-se com o surgimento de FA no pós-operatório de revascularização miocárdica.

O tratamento baseia-se no estado hemodinâmico do paciente. Nos casos de instabilidade e descompensação hemodinâmica, a CE sincronizada é a terapêutica de escolha. Caso contrário, o objetivo deve ser o controle da resposta ventricular, utilizando-se drogas como digoxina, beta-bloqueadores ou antagonistas dos canais de cálcio. Se após 24 horas a FA persistir, cardioversão química ou CE deve ser tentada. Os esquemas antiarrítmicos preconizados são os mesmo listados na Tabela 3, ressaltando o uso da amiodarona por ser a droga que tem menor efeito inotrópico negativo em relação às drogas AA utilizadas. A prevenção dos episódios de FA pode ser realizada com uso de amiodarona IV ou betabloqueadores logo após a realização da cirurgia, ou por via oral, uma semana antes da cirurgia ⁽²⁵⁾.

2 - NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA NÃO CARDÍACA

A incidência de FA no pós-operatório de cirurgia não cardíaca é menos freqüente que após cirurgia cardíaca, situando-se em torno de 5%. Mowry e Reynolds relataram incidência de 19% após cirurgias torácicas ⁽²⁶⁾. O manuseio destes pts baseia-se inicialmente no controle de fatores precipitantes, como doença cardíaca subjacente, instabilidade respiratória e distúrbios metabólicos. As drogas para controle da FC devem ser usadas e os esquemas para reversão a RS devem priorizar a propafenona ou a procainamida.

3 - WOLFF PARKINSON WHITE

A verdadeira incidência de FA na Síndrome de Wolff Parkinson White (WPW) é desconhecida. Entre os pacientes sintomáticos, calcula-se que a prevalência da FA seja da ordem de 35%.

Já está bem documentado que a morte súbita pode ser a primeira manifestação arritmica destes pacientes, sendo a FA a taquiarritmia que precede a fibrilação ventricular. O período refratário anterógrado da via anômala menor do que 270 ms e o período refratário efetivo ventricular menor que 220 ms são os principais determinantes da resposta ventricular durante a FA na síndrome de WPW, e desta forma caracterizam um grupo de maior risco de morte súbita.

A incidência de FA está aumentada nos pacientes com mais de uma via acessória.

A observação de que a ablação por radiofrequência reduz marcadamente a recorrência da FA, sugere que a via anômala esteja envolvida na indução e perpetuação da arritmia.

A CE sincronizada está indicada nos casos de deteriorização hemodinâmica. Caso contrário, podemos lançar mão de drogas como procainamida, disopiramida ou propafenona.

Os avanços das técnicas ablativas e seu alto índice de sucesso tornam mandatória a indicação de ablação para este tipo de paciente.

4 - PACIENTES GRÁVIDAS

A ocorrência de FA em grávidas sem cardiopatia é evento raro, porém pode ser encontrada em pacientes reumáticas, portadoras de vias anômalas, e após o uso de magnésio.

Considerações quanto aos efeitos das drogas sobre o feto devem ser avaliadas:

a - Drogas antiarrítmicas:

Pouco se sabe sobre o real efeito das drogas AA sobre o feto, havendo relatos esporádicos de efeitos deletérios com praticamente todas as drogas. A mais bem estudada é a quinidina, parecendo ser relativamente segura para o feto, estando raramente relacionada com trombocitopenia fetal e leve efeito ocitótico. A amiodarona já foi descrita como causadora de hipotireoidismo fetal e prematuridade, embora em raros casos. Se possível, devemos evitar as drogas AA, controlando a FC com digital ou betabloqueadores, ou antagonista dos canais de cálcio.

b - Drogas antitrombóticas:

A anticoagulação se faz necessária quando a FA se mantém por mais de 48 horas em pts cardiopatas ou que já tiveram algum episódio tromboembólico. Os cumarínicos são contra-indicados em pacientes grávidas pelo seu potencial teratogênico. A heparina, devido ao seu alto peso molecular, não ultrapassa a barreira fetoplacentária, sendo a droga de escolha. Para comodidade pode ser utilizada em esquema subcutâneo com controle do PTTa. Pouco se sabe sobre o uso de heparina de baixo peso molecular.

c - Cardioversão elétrica:

Embora sejam poucos os relatos de cardioversões elétricas em pacientes grávidas, não existem relatos de efeitos deletérios ao feto ou à mãe. Deve ser a terapêutica de escolha se houver comprometimento hemodinâmico causado pela arritmia. A carga inicial deve ser de 80 a 100 J.

5 - NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

A FA durante infarto agudo do miocárdio pode ocorrer entre 10 a 16% dos casos, sendo esta incidência maior nas primeiras 24 horas. A utilização de fibrinolíticos reduziu a incidência de FA. A análise dos dados do GUSTO 1⁽²⁷⁾ mostrou que 7,9% dos pts desenvolveram FA após a admissão e as análises uni e multivariadas demonstraram associação com doença multivascular, menor fluxo anterogrado pela coronariografia, maior incidência de insuficiência cardíaca e maior mortalidade. A ocorrência de AVC intra-hospitalar também foi maior neste grupo. O tratamento da FA deve seguir a abordagem de manuseio da FA descrita inicialmente, porém as drogas classe I devem ser evitadas pelo risco de proarritmia e aumento de mortalidade nesta população específica.

6- FIBRILAÇÃO ATRIAL EM PACIENTES COM CORAÇÕES ESTRUTURALMENTE NORMAIS

Embora a imensa maioria dos pacientes portadores de FA apresente alguma cardiopatia, um pequeno percentual destes apresentará FA isoladamente. Estes pacientes certamente pertencem a um grupo heterogêneo, onde doenças ainda não conhecidas, outras arritmias e fatores externos podem estar envolvidos na gênese da FA.

6.1 - FA FAMILIAR:

Do muito que se sabe, que existem famílias onde um elevado percentual de pessoas exibe FA, geralmente em idade jovem e sem outra causa atribuível. O mecanismo da gênese da FA nestes pacientes é desconhecido, mas hoje já se sabe que estas famílias apresentam uma mutação no cromossomo 10.

6.2 - FA SECUNDÁRIA A OUTRAS ARRITMIAS:

É conhecido que várias arritmias supraventriculares, como taquicardia por reentrada nodal (TAVN) e flutter atrial podem degenerar em FA em indivíduos jovens. Devemos sempre inquirir a nossos pacientes com FA idiopática se notam palpitações regulares ao início dos paroxismos, ou atentar se documentações de inícios de episódios de FA iniciam com arritmias regulares. A importância disto reside no fato de que, apesar de ser um fenômeno infreqüente, a maioria destas arritmias é passível de cura definitiva por ablação por radiofrequência.

6.3 - USO DE ÁLCOOL:

Vários estudos têm confirmado o papel do álcool como fator precipitante de episódios de FA. O mecanismo da FA induzida pelo álcool não é bem conhecido, mas o aumento do nível de catecolaminas circulante, reflexos vagais e dano direto no miocárdio têm sido sugeridos como possíveis fatores reponsáveis. A síndrome conhecida como "holiday heart syndrome" refere-se à maior incidência de FA em pessoas saudáveis, após consumo excessivo de álcool.

6.4 - HIPERTIREOIDISMO:

A incidência de FA em pacientes com hipertireoidismo varia entre 10-20%, ocorrendo mais nos pacientes com mais de 40 anos. O hipertireoidismo responde por 1 a 3% de todas as causas de FA em algumas séries. A investigação desta etiologia é importante, pois com a correção do hipertireoidismo a reversão e a manutenção do ritmo sinusal são esperadas em 60% dos casos. O rastreamento bioquímico é importante, pois principalmente no idoso o hipertireoidismo pode ser oligossintomático.

Em resumo, em pacientes com FA idiopática, a pesquisa de cardiopatias subjacentes oligo ou assintomáticas deve ser realizada, seguida da pesquisa de gatilhos não cardíacos potencialmente solucionáveis. Apesar de vários estudos clássicos terem demonstrado que os pacientes com FA idiopática apresentam um bom prognóstico, com índices de mortalidade baixos, alguns estudos recentes encontraram um risco 4 a 5 vezes maior de acidentes vasculares encefálicos em pacientes com FA idiopática, quando comparados com o grupo de controle, sugerindo que esta não é uma entidade benigna, e provavelmente deve receber o tratamento padronizado para os demais pacientes com FA.

FIBRILAÇÃO ATRIAL

Instável - Cardioversão elétrica⁴

Estável

Tempo de início da palpitação

< 48h

Ecocardiograma

Sem fator de risco
Cardioversão elétrica⁴/
química³

Com fator de risco¹

> 48h

Indeterminado

ANTICOAGULAÇÃO

1-Fatores de risco para tromboembolismo

- Disfunção VE (Fe < 40%)
- Estenose mitral
- Hx de tromboembolismo

2-Drogas para controle de frequência: (FC ≤ 90 bpm)

- Diltiazem: • Ataque: 0,25 mg/Kg/2min IV, se necessário repetir em 15 min 0,35 mg/Kg/2 min IV
- Manutenção: 5-15 mg/h (monitorar FC)
- Lanatosídeo: • Ataque: 0,04 mg IV bolus
- Metoprolol: • 5 mg a cada 10 min até dose total de 15mg

3- Drogas para cardioversão

- Quinidina: • 400 mg VO 6/6h (2 comp.)
- Amiodarona: • Vide protocolo
- 4-Cardioversão elétrica • Observar algoritmo de cardioversão elétrica do ACLS.

Obs.: Em caso de presença de trombo intracavitário manter warfarin (NR 2.0 a 3.0) repetir ecocardiograma transesofágico em 4 semanas.

Esquema 1 A

- 1- Controlar frequência ventricular².
- 2- Warfarin 5mg/dia, ambulatorialmente, durante 3 semanas mantendo INR entre 2.0 e 3.0.
- 3-Internação em jejum na Unidade de Emergência para proceder cardioversão eletiva.
- 4-Manter warfarin, durante 4 semanas, após cardioversão mantendo INR entre 2.0 e 3.0.

Esquema 1 B

- 1- Controlar frequência ventricular².
- 2- Warfarin 5mg/dia, ambulatorialmente, durante 1 semana mantendo INR entre 2.0 e 3.0.
- 3- Internação em jejum na Unidade de Emergência para proceder cardioversão eletiva após ETE. Alta em 12h.
- 4- Manter warfarin, durante 4 semanas, após cardioversão mantendo INR entre 2.0 e 3.0.

Esquema 2 A

- 1- Controle da frequência ventricular².
- 2-Heparina venosa durante 12-24h mantendo PTT entre 1,5 a 2,5.
- 3-Iniciar warfarin 5mg.
- 4-Ecocardiograma transesofágico, se ausência de trombo intra-cavitário à Cardioversão elétrica
- 5-Liberar para residência após INR entre 2.0 e 3.0, manter warfarin por 4 semanas

REFERÊNCIAS

1. Cabin HS, Clubb KS, Hall C, Perlmutter RA, Feinstein AR. Risk of systemic embolization of atrial fibrillation without mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1990;61: 714-7.
2. Sopher SM, Camm AJ. Atrial Fibrillation: Maintenance of sinus rhythm versus rate control. *Am J Cardiol* 1996;77:24-37A.
3. Advanced Cardiac Life Support – American Heart Association -1997
4. Ellenbogen KA, Dias VC, Plumb VJ et al. A placebo-controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24-hour heart rate control during atrial fibrillation and atrial flutter. A multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:891-7.
5. Pritchett EL. Management of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;326:1264-1271
6. Prystowsky EN, Benson DW, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 1996;93:1262-1277.
7. Viko LE, Marvin HM, White PD. A clinical report on the use of quinidine sulphate. *Arch Intern Med* 1923;31:345-363.
8. Wang J, Boume GW, Wang Z, et al. Comparative mechanisms of antiarrhythmic drug action in experimental atrial fibrillation. The importance of use-dependent effects on refractoriness. *Circulation* 1993;88:1030-1044.
9. Horowitz LN, Spielman SR, Greenspan AM, et al. Use of amiodarone in the treatment of persistent and paroxysmal atrial fibrillation resistant to quinidine therapy. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1402-1407.
10. Ellenbogen KA, Wood M, Stambler BS et al. Conversion of atrial fibrillation and flutter by intravenous ibutilide; a multicenter dose response study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:130-6.
11. Klein AL, Grimm RA et al. Cardioversion guided by transesophageal echocardiography the Acute Pilot Study: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:200-9.
12. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, et al. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1991;68:852-858.
13. Lévy S, Novella P, Ricard Ph, Paganelli F. Paroxysmal atrial fibrillation: A need for classification. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:69-74.
14. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for the maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A Meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990;82:1106-1116.
15. Wyse DG, Hallstrom A, McBride R, Cohen JD et al. Events in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST): Mortality in Patients Surviving Open Label Titration But Not Randomized to Double-Blind Therapy. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:20-8.
16. Nattel S. Newer developments in the management of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1995;130:1094-1106.
17. Souza O, Pereira L, Silva MA, Santos AI et al. Identification of neurogenic atrial fibrillation through ambulatory electrocardiography for a correct pharmacological approach. *ANE* 1998;3:32. Abstract
18. Zaremski DG, Nolan PE, Slack MK, Caruso AC. Treatment of resistant atrial fibrillation. A Meta-analysis comparing amiodarone and flecainide. *Arch Intern Med* 1995;155:1885-1891.
19. Hohnloser SH, Van de Loo A, Baedeker F. Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation. Prospective comparison of sotalol versus quinidine. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:852-858.
20. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. The Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-1022.
21. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-years follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985;254:3449-53.
22. Cairns JA, Connolly SJ. Nonrheumatic atrial fibrillation: Risk of stroke and role of antithrombotic therapy. *Circulation* 1991;84:469-79.
23. Lévy SG, Breithardt RW, Campbell RWF, Camm AJ, Daubert JC et al. Atrial Fibrillation: Current knowledge and recommendations for management. *Eur Heart J* 1998;19:1294-1320.
24. Lauer MS, Eagle KA, Buckley MJ, DeSanctis RW. Atrial Fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;31(5):367-378.
25. Olshansky B. Management of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *American Journal of Cardiology* 1996;78 (8):27-24.
26. Mowry FM, Reynolds EW. Cardiac rhythm disturbances complicating resectional surgery of the lung. *Ann Intern Med* 1964;61:688.
27. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB et al. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global utilization of streptokinase and TPA for occluded coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997;2:406-13.
28. Scheimann MM, Morady F, Hess DS. Catheter-induced ablation of atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *JAMA* 1982;248:855-861
29. Brignole M, Gianfranceschi L, Menozzi C. Influence of atrioventricular junction radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and flutter on quality of life and cardiac performance. *Am J Cardiol* 1994;74:242-246
30. Kay GN, Buben RS. Effect of catheter ablation of the atrioventricular junction on quality of life and exercise tolerance in paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1988;62:741-744
31. Saksena S, Mongeon L, Krol R. Clinical efficacy and safety of atrial defibrillation using current nonthoracotomy endocardial lead configurations: a prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:125A
32. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB. Five year experience with the maze procedure for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1993;56:814-824
33. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997, 95:572-576

(2agpco3)



ANGIPRESS
Atenolol
25 mg, 50 mg e 100 mg
Comprimidos

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 25 mg. Embalagem com 28 comprimidos.
Comprimidos 50 mg. Embalagem com 28 comprimidos.
Comprimidos 100 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

USO ADULTO - VIA ORAL

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de ANGIPRESS 25 mg contém:	
Atenolol	
25 mg	
Excipiente q.s.p.	1
comprimido	
Cada comprimido de ANGIPRESS 50 mg contém:	
Atenolol	
50 mg	
Excipiente q.s.p.	1
comprimido	
Cada comprimido de ANGIPRESS 100 mg contém:	
Atenolol	
100 mg	
Excipiente q.s.p.	1
comprimido	

Excipientes: Carbonato de Magnésio, Amido de Milho, Gelatina, Lauril Sulfato de Sódio, Explosol, Estearato de Magnésio

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- **Ação esperada do medicamento:** ANGIPRESS é um produto para tratamento da hipertensão arterial, angina (dor no peito) e arritmias cardíacas. Pertence a uma classe de produtos chamados beta-bloqueadores.
- **Cuidados de armazenamento:** Conservar ao abrigo do calor e da umidade.
- **Prazo de validade:** desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, ANGIPRESS apresenta prazo de validade de 60 meses. Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.
- **Gravidez e lactação:** Informar ao médico ocorrência de gravidez na vigência do tratamento. ANGIPRESS não é recomendado durante a gravidez e lactação.
- **Cuidados de administração:** Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
- **Interrupção do tratamento:** Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. A interrupção da terapêutica com um beta bloqueador deve ser gradativa. Pacientes com doença arterial coronariana devem ser advertidos contra a interrupção abrupta da medicação.
- **Reações adversas:** Informar ao médico o aparecimento de reações desagradáveis. Os efeitos adversos mais comuns incluem: frio nas extremidades, fadiga muscular e bradicardia (diminuição da frequência cardíaca para menos que 60 batimentos por minuto), vermelhidão da pele e olhos secos. Entretanto, a incidência destes efeitos é pequena e, na maioria dos casos, os sintomas desaparecem com a interrupção do tratamento.

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

- **Ingestão concomitante com outras substâncias:** Informe seu médico caso esteja tomando alguma outra medicação. Nenhum outro medicamento deve ser tomado sem o consentimento de seu médico.
- **Contra-indicações e precauções:** Não tome o remédio se você tiver asma, bronquite ou apresentar alteração grave que reduza a frequência cardíaca (a menos que sejam portadores de marcapasso artificial); no choque cardiogênico e portadores de insuficiência cardíaca descompensada. ANGIPRESS não deve ser administrado a crianças.

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

ANGIPRESS é um beta-bloqueador cardiosseletivo, ou seja, age predominantemente bloqueando os receptores B1 que se situam principalmente nas fibras miocárdicas, apresentando menor ação sobre os receptores B2 (localizados na musculatura lisa dos brônquios e dos vasos periféricos). Apresenta, portanto, menor possibilidade de efeitos adversos quando comparado aos beta-bloqueadores não-seletivos em pneumopatas crônicos, asmáticos, fumantes, portadores de vasculopatias periféricas e diabéticos. Entretanto, este efeito preferencial não é absoluto, pois em altas doses, a cardiosseletividade não é observada.

ANGIPRESS não possui atividade simpatomimética intrínseca, nem atividade estabilizadora de membrana. Estudos em animais indicam que apenas quantidades desprezíveis de atenolol cruzam a barreira hematoencefálica. É provável que a ação do ANGIPRESS na redução da frequência e contratilidade cardíacas faça com que ele seja eficaz na eliminação ou redução de sintomas de pacientes com angina.

Farmacocinética

No homem, a absorção de uma dose oral é rápida e consistente, porém incompleta. Aproximadamente 50% da dose oral é absorvida pelo trato gastrointestinal e o restante é excretado inalterado pelas fezes. Os picos plasmáticos ocorrem após 2 a 4 horas da administração. Sua longa meia-vida plasmática permite a terapêutica em dose única diária na maioria dos pacientes. Em virtude de sua alta cardiosseletividade, ANGIPRESS pode ser usado com sucesso em pacientes com alterações respiratórias que não toleram betabloqueadores não-seletivos. Sua meia-vida plasmática (aproximadamente 6 horas) pode se elevar na presença de comprometimento renal grave, uma vez que os rins são sua principal via de eliminação. Sua ligação às proteínas plasmáticas é baixa (aproximadamente 3%).

INDICAÇÕES

No tratamento da angina de peito e no infarto agudo do miocárdio. No controle da hipertensão arterial e de certas arritmias cardíacas. Na profilaxia da enxaqueca.

CONTRA-INDICAÇÕES

ANGIPRESS não deve ser administrado em pacientes portadores de bradicardia sinusal e bloqueio átrio-ventricular de 2º ou 3º grau (a menos que sejam portadores de marcapasso artificial). No choque cardiogênico e portadores de insuficiência cardíaca descompensada.

ANGIPRESS também é contra-indicado para pacientes que possuam hipersensibilidade conhecida a quaisquer dos componentes da fórmula.

PRECAUÇÕES

ANGIPRESS não deve ser administrado a pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, podendo ser introduzido com cuidado após a sua compensação. Se durante o tratamento com ANGIPRESS aparecer insuficiência cardíaca congestiva, este produto deve ser temporariamente suspenso até que a insuficiência cardíaca tenha sido controlada.

Uma das ações farmacológicas de ANGIPRESS é diminuir a frequência e a força de contração do coração. Nos raros casos em que sintomas desagradáveis forem atribuídos à frequência cardíaca baixa, a dose de ANGIPRESS pode ser reduzida. ANGIPRESS pode mascarar a taquicardia que ocorre com a hipoglicemia em pacientes diabéticos. Porém, as outras manifestações como a sudorese e tonturas não são significativamente alteradas.

ANGIPRESS age predominantemente sobre os beta-receptores cardíacos (B1) e, portanto, pode ser utilizado em baixas doses e com os devidos cuidados em portadores de doenças crônicas obstrutivas das vias aéreas. Todavia, em pacientes asmáticos pode ocorrer um aumento da resistência das vias aéreas. Em portadores de doença cardíaca isquêmica, do mesmo modo que com qualquer agente betabloqueador, o tratamento não deve ser interrompido abruptamente. Deve-se ter cautela ao se administrar conjuntamente com agentes antiarrítmicos classe 1, como a disopirâmida. Deve ser usado com cautela quando administrado conjuntamente com o verapamil em pacientes com função ventricular comprometida ou com anormalidades de condução.

Como ocorre com qualquer droga betabloqueadora, pode-se decidir suspender a administração de ANGIPRESS antes de uma cirurgia. Neste caso, a última dose de ANGIPRESS deve ser administrada 48 horas antes do início da anestesia. Se por outro lado for decidido continuar o tratamento, deve-se tomar cuidado ao usar agentes anestésicos tais como éter, ciclopropano e tricloroetileno. Se ocorrer dominância vagal, esta pode ser corrigida pela injeção de 1 a 2 mg de atropina por via intravenosa.

Bradicardia excessiva pode ser tratada pela administração intravenosa de 1 a 2 mg de atropina, seguida, se necessário, por um beta-estimulante como isoprenalina 25 µg ou orciprenalina 0,5 mg administrado lentamente na veia. Deve-se tomar cuidado para que a pressão sanguínea não caia demais caso a dose de beta-estimulante tenha que ser aumentada.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

O atenolol pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas, embora possa ser benéfico em certas situações como risco de vida ou falha com outros tratamentos anti-hipertensivos. Ele atravessa a barreira placentária e aparece no sangue do cordão umbilical. Sua administração iniciada no 2º trimestre de gestação tem sido associada com o nascimento de crianças pequenas para a idade gestacional.

O atenolol é excretado no leite materno e bradicardias clinicamente significativas têm sido relatadas em crianças em fase de lactação. Deve-se avaliar riscos e benefícios quando da utilização de atenolol durante a gravidez.

Crianças prematuras ou aquelas com comprometimento da função renal tem uma probabilidade maior de desenvolver efeitos colaterais.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Drogas depletoras de catecolaminas (ex. reserpina) podem apresentar um efeito aditivo quando administradas com agentes beta-bloqueadores, podendo ocorrer hipotensão e/ou bradicardia significativa acompanhadas de vertigem, síncope ou hipotensão postural.
- Antagonistas de cálcio também podem apresentar efeito aditivo quando associados ao uso de ANGIPRESS (vide precauções).
- Se um agente beta-bloqueador for co-administrado com clonidina, este deve ser retirado gradualmente vários dias antes da suspensão gradual da clonidina. Na substituição da clonidina por beta-bloqueadores, a introdução destes deve ser realizada vários dias após a interrupção da clonidina. Estas precauções devem ser tomadas pois os beta-bloqueadores podem exacerbar a hipertensão rebote que ocorre com a retirada da clonidina.
- As informações sobre o uso concomitante de atenolol e aspirina são limitadas. Dados de muitos estudos clínicos (TIMI II e ISIS 2) não sugerem nenhuma interação entre a aspirina e beta-bloqueadores no infarto agudo do miocárdio.
- Quando em uso de beta-bloqueadores, pacientes com história de reações anafiláticas a uma série de alérgenos podem apresentar uma reação mais importante de menor resposta às doses habituais de epinefrina (usada no tratamento de crise alérgica).

REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos, os efeitos colaterais atribuídos à atividade farmacológica do atenolol incluem frio nas extremidades, fadiga muscular e, em casos isolados, bradicardia. Distúrbios do sono do tipo observado com outros beta-bloqueadores raramente foram relatados com ANGIPRESS. Têm havido relatos de "rashes" cutâneos e/ou olhos secos associados ao uso de beta-bloqueadores. A incidência é pequena e, na maioria dos casos, os sintomas desaparecem com a suspensão do tratamento. Interrupção da terapêutica deve ser considerada se este tipo de reação, quando ocorrer, não puder ser explicado por outra causa. A interrupção da terapêutica com um beta-bloqueador deve ser gradativa.

POSOLOGIA

As posologias recomendadas estão baseadas na análise de ensaios clínicos, cabendo, todavia, ao médico assistente estabelecer a posologia adequada a cada paciente. Em geral, recomenda-se utilizar de 25 mg (dose mínima eficaz) a 100 mg em dose única diária.

O atenolol pode ser usado sozinho ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos como diuréticos tipo tiazídicos, hidralazina e alfametildopa (com relação às outras classes de anti-hipertensivos, vide interações medicamentosas).

Devido à sua meia-vida plasmática, o atenolol pode ser utilizado em dose única diária em grande número de pacientes, mas pode ser necessário o fracionamento da dose total ou duas tomadas diárias caso não se obtenha o efeito desejado no momento do vale.

Na hipertensão, estudos demonstram que doses diárias maiores que 100 mg não parecem produzir efeitos adicionais. Porém, no controle da angina, alguns pacientes podem necessitar de doses de 200 mg/dia.

Crianças: Não há até o momento experiência pediátrica com ANGIPRESS e, por este motivo, não se recomenda a sua administração a crianças.

Idosos: As dosagens podem ser reduzidas, especialmente em pacientes com função renal comprometida.

Insuficiência Renal: Uma vez que ANGIPRESS é excretado por via renal, a dose deve ser ajustada nos casos de insuficiência renal grave. Numa velocidade de filtração glomerular superior a 35 ml/min/1,73 m² (normal varia de 100 a 150 ml/min/1,73 m²) não ocorre acúmulo significativo de ANGIPRESS. Pacientes em hemodiálise devem receber dose suplementar após cada sessão de diálise e isto deve ser feito sob supervisão hospitalar, uma vez que quedas acentuadas de pressão sanguínea podem ocorrer.

SUPERDOSE

Os sintomas predominantes descritos após superdosagem com atenolol são: letargia, tonturas, perda do controle respiratório, pausa sinusal e bradicardia.

Também são esperados os efeitos encontrados com a superdosagem de qualquer agente beta-bloqueador como: insuficiência cardíaca congestiva, broncoespasmo

e/ou hipoglicemia.
O tratamento da superdose deve visar, inicialmente, a remoção de qualquer quantidade da droga ainda não absorvida através da indução de vômitos, lavagem gástrica e/ou administração de carvão ativado.
O atenolol pode ser removido da circulação por hemodiálise.
As demais medidas a serem instituídas visam o controle dos efeitos produzidos pela droga e devem ser orientadas pelo médico, podendo incluir:-
no controle da bradicardia, o uso de atropina intravenosa ou isoproterenol;
- em casos refratários e no bloqueio átrio-ventricular de 2º e 3º graus, o uso de estimulação artificial pode estar indicada.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS-1213.0024
Resp.Téc.n.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF-SP. 3544
Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.
Laboratórios Biosintética Ltda.
Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CNPJ nº 53.162.095/0001-88
Indústria Brasileira



(2agdc03)



ANGIPRESS-CD

Atenolol 25 mg/Clortalidona 12,5 mg
Atenolol 50 mg/Clortalidona 12,5 mg
Atenolol 100 mg/Clortalidona 25 mg
Comprimidos

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimido 25/12,5 mg. Embalagem com 28 comprimidos.
Comprimido 50/12,5 mg. Embalagem com 28 comprimidos.
Comprimido 100/25 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido 25/12,5 mg contém:
Atenolol
25,0 mg
Clortalidona
12,5 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido
(Carbonato de Magnésio, Amido de Milho, Laurilsulfato de Sódio, Gelatina, Estearato de Magnésio, Amarelo Ariavit, Vermelho Ariavit, Croscarmelose Sódica)

Cada comprimido 50/12,5 mg contém:
Atenolol
50,0 mg
Clortalidona
12,5 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido
(Carbonato de Magnésio, Amido de Milho, Laurilsulfato de Sódio, Gelatina, Estearato de Magnésio, Amarelo Ariavit, Vermelho Ariavit, Croscarmelose Sódica)

Cada comprimido 100/25 mg contém:
Atenolol 100 mg
Clortalidona 25 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido
(Carbonato de Magnésio, Amido de Milho, Laurilsulfato de Sódio, Gelatina, Estearato de Magnésio, Amarelo Ariavit, Vermelho Ariavit, Croscarmelose Sódica)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: ANGIPRESS-CD possui a atividade anti-hipertensiva de dois agentes, um beta-bloqueador (Atenolol) e um diurético (Clortalidona).
ANGIPRESS-CD é indicado no tratamento da hipertensão arterial. A combinação de baixas doses eficazes de um beta-bloqueador e um diurético pode ser adequada para pacientes nos quais doses totais de ambas as drogas administradas de forma isolada sejam consideradas inadequadas.
Cuidados de armazenamento: Conservar o produto ao abrigo do calor excessivo e da umidade.
Prazo de validade: desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, ANGIPRESS-CD apresenta prazo de validade de 36 meses. Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.
Gravidez e lactação : Informar ao médico ocorrência de gravidez na vigência do tratamento, visto que como ocorre com todas as drogas, este produto não deve ser administrado durante a gravidez, a não ser que o seu uso seja essencial. Informar ao médico se está amamentando.
Cuidados de administração : Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Cuidados na interrupção do tratamento: Tome os comprimidos de ANGIPRESS-CD de acordo com as instruções do seu médico. Não interromper o tratamento sem o conhecimento de seu médico.
Reações adversas:. Informar ao médico o aparecimento de reações desagradáveis. O produto é normalmente muito bem tolerado, e os efeitos colaterais relacionados com esta associação são pouco frequentes e, geralmente, de pequena intensidade.

Podem ocorrer os seguintes efeitos: extremidades frias, cansaço muscular temporário, fadiga, distúrbios gastrintestinais e, em casos isolados, bradicardia, alterações do sono, dores de cabeça, alterações de humor, vertigens, piora da insuficiência cardíaca, alopecia, trombocitopenia, púrpura, reações cutâneas semelhantes à psoríase, exacerbação da psoríase, distúrbios visuais, psicoses, alucinações, precipitação de bloqueio cardíaco em pacientes sensíveis, erupção cutânea e/ou olhos secos, náusea e tontura. A incidência relatada é pequena, e, na maioria dos casos, os sintomas desaparecem quando o tratamento foi descontinuado. Caso algum desses sintomas ocorra sem que possa ser atribuído a outras causas, deve-se, então, considerar a suspensão da droga.

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

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe seu médico caso esteja tomando alguma outra medicação. Nenhum outro medicamento deve ser tomado sem o consentimento de seu médico.
Contra-indicações e precauções: Este produto é contra-indicado para pacientes portadores de bloqueio cardíaco do segundo e terceiro grau, pacientes que apresentam hipersensibilidade ao Atenolol e Clortalidona, com bradicardia sinusal severa. Não deve ser administrada a pacientes em choque cardiogênico.

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

ANGIPRESS-CD possui a atividade anti-hipertensiva de dois agentes, um beta-bloqueador (Atenolol) e um diurético (Clortalidona). O Atenolol é um beta-bloqueador cardio-seletivo, isto é, age predominantemente sobre os receptores beta-adrenérgicos do coração, e não possui atividade simpatomimética intrínseca nem atividade estabilizadora de membrana. Estudos em animais indicam que apenas quantidades desprezíveis de Atenolol cruzam a barreira hematoliquórica. Sua longa meia-vida plasmática permite a terapêutica em dose única diária na maioria dos pacientes. Sua meia-vida de eliminação é de 6-9 horas. Em virtude de sua alta cardio-seletividade o Atenolol pode ser usado com sucesso em pacientes com alterações respiratórias que não toleram beta-bloqueadores não seletivos. Aproximadamente 50% de uma dose oral de Atenolol é absorvida no trato gastrintestinal; liga-se muito pouco às proteínas plasmáticas. A Clortalidona, um diurético monossulfonamila, aumenta a excreção renal de água, sódio e cloreto, sem determinar sobrecarga circulatória e, normalmente, não diminuindo a pressão arterial normal. A natriurese é acompanhada por certa perda de potássio. O efeito diurético tem início em cerca de 2 horas, alcança seu máximo após 12 horas, persistindo por 1 a 2 dias. Clortalidona inibe a reabsorção do sódio e do cloro, principalmente na porção proximal do túbulo renal distal, reduz suavemente a tensão arterial elevada, mesmo quando do emprego de baixas posologias baixas; o efeito anti-hipertensivo aumenta paulatinamente, chegando a sua plenitude ao fim de duas a quatro semanas de tratamento. Aproximadamente 60% de uma dose oral de clortalidona é absorvida no trato gastrintestinal. A Clortalidona apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas de 75%. Sua meia-vida de eliminação é de 50 horas. A combinação do Atenolol com a Clortalidona demonstrou ser compatível, apresentando, em geral, maior eficácia do que cada uma das drogas usadas isoladamente no tratamento da hipertensão.

INDICAÇÕES

No tratamento da hipertensão arterial. A combinação de baixas doses eficazes de um beta-bloqueador e um diurético pode ser adequada para pacientes nos quais doses totais de ambas as drogas administradas individualmente sejam consideradas inadequadas.

CONTRA-INDICAÇÕES

Este produto é contra-indicado para pacientes portadores de bloqueio cardíaco do segundo e terceiro grau, pacientes que apresentam hipersensibilidade ao Atenolol e Clortalidona, com bradicardia sinusal severa. Não deve ser administrada a pacientes em choque cardiogênico.

PRECAUÇÕES

O produto deve ser administrado com precaução a pacientes com insuficiência cardíaca. Se houver descompensação da insuficiência cardíaca congestiva durante o tratamento com o produto, a droga pode ser temporariamente suspensa, até que a insuficiência tenha sido compensada. Uma das ações farmacológicas do Atenolol é reduzir a frequência cardíaca. Se sintomas forem atribuídos a uma frequência cardíaca baixa, o que pode raramente ocorrer, a dose deve ser diminuída. O produto modifica a taquicardia da hipoglicemia. Como ocorre com outros beta-bloqueadores, o tratamento de pacientes com doença cardíaca isquêmica não deve ser descontinuado abruptamente. Os efeitos metabólicos da Clortalidona são dose-dependentes, e a pequena dose

contida no produto raramente causa problemas.

O emprego do produto tem sido associado apenas a pequenas alterações do teor de potássio. O potássio corpóreo total não se altera com a terapêutica prolongada, e as alterações de potássio sérico são pequenas e clinicamente sem importância. Portanto, normalmente em casos de hipertensão arterial não complicada, a administração suplementar de potássio não é necessária. Todavia, os níveis de potássio devem ser especialmente avaliados em pacientes idosos, nos que estejam tomando digitálicos, nos submetidos a dietas especiais com baixo teor de potássio, ou que apresentem distúrbios gastrintestinais. Embora não freqüente, os efeitos adversos sobre lípidos causados pelo -bloqueador podem ser potencializados com a utilização de diuréticos. O produto tem sido associado a pequenos aumentos do ácido úrico sérico. Nos raros casos de elevação prolongada, recomenda-se a administração concomitante de um uricosúrico.

A Clortalidona pode diminuir a tolerância à glicose e, portanto, durante terapêutica prolongada com o produto recomenda-se realizar testes regulares para identificar glicosúria, bem como tendência a hipoglicemia devido ao uso do atenolol. É necessário muita cautela ao se administrar ANGIPRESS-CD para pacientes com conhecida predisposição à diabetes.

ANGIPRESS-CD pode agravar os distúrbios de circulação periférica arterial. Sendo contra-indicado em obstrução arterial periférica grave ou outras desordens vaso espásticas.

Os pacientes com histórico de reação anafilática contra vários alergênicos, quando em uso do ANGIPRESS-CD, podem não responder às doses usuais de adrenalina utilizadas no tratamento de tais reações.

Em pacientes portadores de insuficiência renal grave, recomenda-se reduzir a dose ou a freqüência de administração.

Recomenda-se interrupção gradual do tratamento com ANGIPRESS-CD durante o período de 1 a 2 semanas.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Não se recomenda a administração de ANGIPRESS-CD durante os períodos de gravidez e/ou lactação. ANGIPRESS-CD pode ser utilizado no 3º trimestre da gestação para tratamento de hipertensão arterial. A administração por longos períodos pode estar associada a retardo de crescimento intra-uterino. Deve-se avaliar possíveis riscos versus benefício no tratamento.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se tomar cuidado ao transferir pacientes que tomam clonidina para um beta-bloqueador. Se o beta-bloqueador e a clonidina estão sendo administrados concomitantemente, a clonidina não deve ser descontinuada antes de vários dias após a interrupção do uso de beta-bloqueador.

Deve-se tomar cuidado ao prescrever um beta-bloqueador junto com um antidissrítmico classe I, tal como a disopirâmida.

Beta-bloqueadores devem ser usados com cuidado em combinação com o verapamil e/ou com o diltiazem, em pacientes com insuficiência ventricular ou anormalidade de condução. Esta associação pode levar à prolongação da condução SA e AV, podendo resultar em hipotensão severa, bradicardia e insuficiência cardíaca. Nenhuma destas drogas devem ser administradas por via intravenosa antes de 48 horas após a interrupção da outra.

Preparações que contém lítio geralmente não devem ser administradas junto com diuréticos, porque elas podem diminuir o seu clearance renal.

A depleção de potássio pode ser perigosa em pacientes que estejam em tratamento com digitálicos.

Como ocorre com qualquer droga beta-bloqueadora, pode-se decidir suspender a administração deste produto antes de uma cirurgia. Neste caso, a última dose deve ser administrada 48 horas antes do início da anestesia. Se, por outro lado, for decidido continuar o tratamento, deve-se tomar cuidado ao usar agentes anestésicos, tais como o éter, ciclopropano e tricloroetileno. Dominância vagal, se ocorrer, pode ser corrigida pela injeção de 1 a 2 mg de atropina por via intravenosa.

REAÇÕES ADVERSAS

O produto é normalmente muito bem tolerado, e os efeitos colaterais relacionados com esta associação são pouco freqüentes e, geralmente, de pequena intensidade.

Extremidades frias, cansaço muscular temporário, fadiga, distúrbios gastrintestinais e, em casos isolados, bradicardia e alterações do sono são muito raros. Podem, também, ocorrer dores de cabeça, alterações de humor, vertigens e piora da insuficiência cardíaca.

Distúrbios do sono do tipo observado com outras drogas beta-bloqueadoras foram raramente relatados, assim como alopecia, trombocitopenia, púrpura, reações cutâneas semelhantes à psoríase, exacerbação da psoríase, distúrbios visuais, psicoses, alucinações e precipitação de bloqueio cardíaco em pacientes sensíveis. Têm havido relatos de erupção cutânea e/ou olhos secos; nestes casos, recomenda-se a suspensão do medicamento e comunicar ao médico assistente.

Náusea e tontura têm sido ocasionalmente relatadas. Reações idiossincráticas à droga tais como trombocitopenia e leucopenia, raramente ocorrem. A incidência relatada é pequena, e, na maioria dos casos, os sintomas desaparecem quando o tratamento é descontinuado.

Caso algum desses sintomas ocorra sem que possa ser atribuído a outras causas, deve-se, então, considerar a suspensão da droga.

POSOLOGIA

Iniciar a terapia com 1 comprimido por dia de ANGIPRESS-CD 50 mg/12,5 mg. Não havendo resposta satisfatória após 15 dias, aumenta-se a dose para 1 comprimido de ANGIPRESS-CD 100 mg/25 mg ao dia. Aumentar-se mais a dose produzirá pouca ou nenhuma diminuição suplementar da pressão arterial, e, quando necessário, pode-se adicionar uma outra droga anti-hipertensiva como, por exemplo, um vasodilatador. Em geral, pacientes idosos e/ou com insuficiência renal grave respondem melhor a doses menores ou a uma freqüência menor de administração.

USO EM IDOSOS: Um comprimido ao dia de ANGIPRESS-CD de 50/12,5 mg ou de um a dois de 25/12,5 mg ao dia, é suficiente na maioria dos pacientes idosos com hipertensão principalmente naqueles que não respondem ao tratamento com baixas doses de apenas um dos componentes. Nos casos em que o controle de hipertensão não for alcançado, a adição de uma pequena dose de um terceiro agente, por exemplo um vasodilatador, pode ser adequada.

INSUFICIÊNCIA RENAL: Em pacientes com insuficiência renal grave, pode ser necessária uma redução na dose diária ou na freqüência de administração das doses. O Atenolol sofre excreção renal, portanto pode ser necessário ajuste de dosagem nos casos de insuficiência renal. Acumulação insignificante de Atenolol ocorre até o clearance de creatinina ficar abaixo de 35 ml/min/1,73 m² (faixa normal de 100-150 ml/min/1,73 m²). As dosagens máximas recomendadas para pacientes com insuficiência renal são:

Clearance de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Atenolol - Meia-vida de eliminação (h)	Dosagem máxima
15-35	16-27	50 mg/dia
<15	>27	50 mg em dias alternados

USO PEDIÁTRICO: Não há experiência pediátrica e, por esse motivo, não se recomenda a administração desse medicamento a crianças.

CONDUTA NA SUPERDOSE

Em caso de superdose recomenda-se esvaziamento gástrico e a adoção de medidas de apoio necessárias. Bradicardia excessiva pode ser tratada pela administração de 1 a 2 mg de atropina por via intravenosa que, se necessário, pode ser seguida por uma infusão intravenosa de 1-10 mg/hora de glucagon, ou um beta-estimulante beta-adrenérgico, tais como dobutamina (2,5 mcg a 10 mcg/Kg/min, i.v.) ou isoprenalina (10 a 25 mcg, velocidade de infusão não superior a 5 mcg/min). Dependendo da quantidade da superdose ingerida, para atingir a resposta desejada podem ser necessárias doses maiores de dobutamina ou isoprenalina, de acordo com as condições clínicas do paciente.

Há possibilidade de ocorrência de hipotensão após o uso de agonistas beta-adrenérgicos, mas pode-se reduzi-la pelo uso da dobutamina que é um agente mais seletivo. A diurese excessiva deve ser controlada através da manutenção de equilíbrio hidro-eletrolítico normal.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0188
Resp.Téc.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF/SP 354
Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Laboratórios Biosintética Ltda

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CNPJ nº 53.162.095/0011-88
Indústria Brasileira



(4cdrco1)



CORDAREX
Besilato de Amlodipina
2,5 mg, 5 mg e 10 mg
Comprimidos

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 2,5 mg. Embalagem com 20 comprimidos.
Comprimidos de 5 mg. Embalagem com 10 ou 20 comprimidos.
Comprimidos de 10 mg. Embalagem com 20 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de 2,5 mg contém:
Besilato de amlodipina (equivalente a 2,5 mg de amlodipina base) 3,47 mg
Excipiente q.s.p.
1 comprimido
(encompress anidro, microcel MC-102, croscarmelose sódica, talco, estearato de magnésio, corante laca de alumínio amarelo tartrazina)

Cada comprimido de 5 mg contém:
Besilato de amlodipina (equivalente a 5 mg de amlodipina base) 6,94 mg
Excipiente q.s.p.
1 comprimido
(encompress anidro, microcel MC-102, croscarmelose sódica, talco, estearato de magnésio)

Cada comprimido de 10 mg contém:
Besilato de amlodipina (equivalente a 10 mg de amlodipina base) 13,89 mg
Excipiente q.s.p.
1 comprimido
(encompress anidro, microcel MC-102, explosol, talco, estearato de magnésio, corante laca alumínio amarelo tartrazina)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

.Ação esperada do medicamento: CORDAREX está indicado na hipertensão, na angina crônica estável e na angina vasoespástica.
.Cuidados de armazenamento: Conservar o produto longe do calor e protegido da luz e da umidade.
.Prazo de validade: Desde que sejam observados os devidos cuidados de armazenamento, CORDAREX apresenta prazo de validade de 24 meses, a partir da data de sua fabricação. Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.
.Gravidez e lactação: CORDAREX não deve ser administrado durante a gravidez, principalmente nos três primeiros meses, nas mulheres com suspeita de gravidez e durante a lactação. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento e se estiver amamentando.
.Cuidados de administração: "Siga as orientações do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento."
.Interrupção do tratamento: "Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico."
.Reações adversas: Em geral, o tratamento com a Amlodipina é bem tolerado até doses de 10 mg/dia e as reações adversas apresentadas com o seu uso, geralmente foram de leve a moderada intensidade, sendo seus efeitos colaterais mais comuns: dor de cabeça, inchaço principalmente das pernas, vermelhidão, palpitação, cansaço e enjôos.

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

.Contra-indicações: Este produto está contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a quaisquer dos componentes da fórmula. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início, ou durante o tratamento.

.NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

Amlodipina é quimicamente uma nova substância pertencente ao grupo dos agentes bloqueadores dos canais de cálcio diidropiridínicos. Provoca a inibição do fluxo transmembrana de íons cálcio (no músculo cardíaco) seletivamente, através de membranas celulares. Pode-se observar efeito inotrópico negativo "in vitro", porém esse efeito não foi observado em animais nas doses terapêuticas. A concentração sérica de cálcio não é afetada.

Na faixa de pH fisiológico, CORDAREX é um composto ionizado ($pK_a = 8,6$) e sua interação cinética com os canais de cálcio é caracterizada por um índice gradual de associação e dissociação com o sítio de ligação do receptor, resultando em um início gradual de ação.

CORDAREX é um vasodilatador arterial periférico que atua diretamente no músculo liso vascular e causa redução na resistência vascular periférica e redução na pressão sanguínea.

Na angina de esforço, CORDAREX reduz a resistência periférica total ("afterload") contra a qual o coração trabalha e reduz o produto frequência cardíaca X pressão e assim, a demanda miocárdica de oxigênio, em qualquer nível de exercício.

Na angina vasoespástica, a eficácia de CORDAREX é explicada pela inibição do espasmo coronário, restabelecendo o fluxo sanguíneo nas artérias coronarianas e arteríolas.

FARMACOCINÉTICA

Amlodipina é bem absorvida pelo trato gastrointestinal, atingindo picos plasmáticos entre a 6^a e 12^a hora, após administração oral. Liga-se em cerca de 93% às proteínas plasmáticas. Sua biodisponibilidade absoluta é estimada entre 64 e 90%. A biodisponibilidade de CORDAREX não é alterada pela alimentação.

Aproximadamente 90% de CORDAREX é convertido em metabólitos inativos, via metabolismo hepático.

Sua eliminação do plasma é bifásica, apresentando meia-vida de eliminação de 30 a 50 horas. Os níveis plasmáticos estabilizados são atingidos após o 7^o ou 8^o dia de tratamento.

A farmacocinética de CORDAREX não é significativamente influenciada pela disfunção renal. Pacientes com insuficiência renal podem receber a dose inicial usual.

Pacientes idosos e/ou com insuficiência hepática apresentam clearance de amlodipina diminuído, necessitando de uma dose inicial menor.

Administração de amlodipina, em estudos clínicos, não demonstrou alterações clínicas significantes no índice cardíaco ou pressão sanguínea em pacientes normotensos com angina.

Com administração oral diária crônica, a efetividade anti-hipertensiva é mantida por, pelo menos, 24 horas.

FARMACODINÂMICA

Como outros bloqueadores de canal de cálcio, medidas hemodinâmicas da função cardíaca no repouso e durante exercício, em pacientes com função ventricular normal, tratados com CORDAREX, têm demonstrado um leve aumento na frequência cardíaca sem influência significativa na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo.

Em estudos hemodinâmicos, CORDAREX **não** está associado com um efeito inotrópico negativo quando administrado na faixa de dose terapêutica em animais e no homem, mesmo quando co-administrado com β -bloqueadores no homem. Achados similares têm sido observados em pacientes normais ou com insuficiência cardíaca bem compensada.

Em pacientes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de CORDAREX resultaram em diminuição na resistência vascular renal e um aumento na taxa de filtração glomerular sem alteração na fração de filtração ou proteinúria.

CORDAREX não produz alteração na função nodal sinatrial ou na condução atrioventricular em animais e no homem, nem mesmo com o uso concomitante de β bloqueadores. Em estudos clínicos nos quais amlodipina foi administrada em combinação com β -bloqueadores em pacientes com hipertensão ou angina, não foram observados efeitos adversos nos parâmetros eletrocardiográficos.

A eficácia anti-hipertensiva da amlodipina foi demonstrada em vários estudos duplo cego, controlados, randomizados. A administração única diária produziu redução estatisticamente significativa na pressão sanguínea nas posições supina e em pé, 24 horas após sua administração, em pacientes com hipertensão leve a moderada. Manutenção do efeito sobre a pressão sanguínea após 24 horas de intervalo entre doses foi observado, com pequena diferença no pico e no efeito.

Não foi demonstrada tolerância em pacientes estudados num período de um ano.

Em estudos envolvendo pacientes com angina crônica estável foi observado aumento no tempo de exercício (p.e. bicicleta), com doses de 10 mg. Aumento de tempo de exercício limitado por sintomas de 12,8% (63 segundos) para doses de 10 mg e de 7,9% (38 segundos) para 5 mg. CORDAREX 10 mg também aumentou o tempo para ocorrer desvio de 1 mm no segmento ST e diminuiu o índice de ataques de angina. Tem-se demonstrado eficácia em pacientes com angina em tratamentos de longa duração.

Em pacientes com angina, não houve redução significativa na pressão sanguínea (4/1 mmHg) ou alteração na frequência cardíaca (+ 0,3 bpm).

INDICAÇÕES

No tratamento da hipertensão arterial como droga única ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos, tais como agentes β -bloqueadores, diuréticos ou inibidores da enzima de conversão.

No tratamento da insuficiência coronariana como droga única ou em associação a outras drogas, pode ser usado na angina crônica estável e na angina vasoespástica (Prinzmetal ou angina variante).

CONTRA-INDICAÇÕES

CORDAREX está contra-indicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade à amlodipina ou aos demais componentes da fórmula.

PRECAUÇÕES

No infarto do miocárdio ou na intensificação da angina: raramente pacientes com coronariopatia obstrutiva severa desenvolveram (de forma documentada) piora da angina (aumento da frequência dos episódios, da duração ou da severidade destes) ou infarto agudo do miocárdio, quando iniciaram a terapêutica com bloqueadores de canais de cálcio, ou quando tiveram sua dosagem aumentada. O mecanismo destes efeitos ainda não foi esclarecido.

Uso em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva: estudos clínicos com amlodipina em pacientes com classe funcional II ou III (NYHA) não demonstraram piora da insuficiência cardíaca baseados nas medidas do tempo de exercício, sintomas ou pela medida da fração de ejeção. Também foi demonstrado que o uso de amlodipina em associação com diuréticos, digitais e inibidores da ECA não aumentou a mortalidade e morbidade em pacientes com classe funcional III ou IV.

Uso em pacientes com insuficiência hepática: recomenda-se cautela ao se administrar amlodipina neste tipo de paciente, visto que a meia-vida dessa droga é prolongada nestes pacientes.

Pacientes portadores de insuficiência renal: não necessitam redução da posologia, uma vez que a amlodipina é amplamente metabolizada, sendo somente 10% excretado como droga inalterada pela urina.

Em pacientes com estenose aórtica severa, o uso de qualquer vasodilatador periférico pode induzir, se bem que raramente, à hipotensão aguda.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Até o presente momento, não existem estudos clínicos comprovando a segurança da amlodipina durante a gravidez e a lactação na espécie humana, todavia os estudos laboratoriais realizados em ratos, revelaram que a amlodipina prolonga o trabalho de parto com níveis de doses 50 vezes superiores à dose máxima recomendada na espécie humana. Desse modo, amlodipina só deverá ser usada durante a gravidez se os benefícios para a paciente justificarem o risco potencial para o feto.

Recomenda-se que o aleitamento seja descontinuado quando da administração de CORDAREX à mãe.

USO PEDIÁTRICO

Segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

CORDAREX não tem efeito sobre o sítio de ligação das drogas testadas (digoxina, fenitoína, warfarina e indometacina). Não alterou o nível sérico nem o *clearance* renal de digoxina em voluntários normais. A cimetidina não alterou a farmacocinética da amlodipina. Quando administrado concomitantemente com a warfarina, não altera a resposta no tempo de protrombina.

Amlodipina tem sido administrada seguramente com: diuréticos tiazídicos, β bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, nitratos, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, drogas antiinflamatórias não esteroidais, antibióticos e drogas hipoglicemiantes orais.

REAÇÕES ADVERSAS

Em geral, o tratamento com a amlodipina é bem tolerado com doses de até 10 mg/dia. A maioria das reações adversas descritas foram de leve ou moderada intensidade. Os efeitos colaterais mais comuns foram a cefaléia e o edema; outros efeitos colaterais foram relatados com incidência menor que 1%: tonturas, vermelhidão, palpitações, fadiga, náuseas, sonolência e dor abdominal.

Os eventos abaixo relacionados ocorreram em menos de 1% da população estudada (fase pré-comercialização) e aonde a relação causal não pode ser confirmada. Eles serão listados apenas como um alerta ao médico quanto a possibilidade de relação causal:

Cardiovascular: arritmia, bradicardia, dor no peito, hipotensão, isquemia periférica, síncope, taquicardia, hipotensão postural, vertigem postural;

Sistema nervoso central e periférico: hipoestesia, parestesia, tremor, vertigem;

Gastrointestinal: anorexia, constipação, dispepsia, disfagia, diarreia, flatulência, vômito;

Geral: astenia, dor nas costas, mal-estar, dores, tremores generalizados, ganho de peso;

Sistema músculo-esquelético: artralgia, artrose, câibras musculares, mialgia;
Psiquiátrico: disfunção sexual, insônia, nervosismo, depressão, sonhos anormais, ansiedade, despersonalização;
Sistema respiratório: dispnéia, epistaxe;
Pele: prurido, erupção na pele;
Órgãos dos sentidos: visão anormal, conjuntivite, diplopia, dor nos olhos, *tinitus*;
Sistema urinário: distúrbio de micção, noctúria;
Sistema nervoso autônomo: boca seca;
Metabólico e nutricional: sede;
Hematopoético: púrpura.

O uso de amlodipina não foi associado a alterações clinicamente significativas nos níveis séricos do potássio, glicose, triglicérides totais, colesterol total, HDL, ácido úrico, uréia ou creatinina.
Os eventos que se seguem já foram descritos após o período de comercialização em larga escala e sua relação causal ainda é incerta: ginecomastia, icterícia e elevações de enzimas hepáticas.
A amlodipina tem sido usada com segurança em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva compensada, doença vascular periférica, diabetes melittus e dislipidemias.

POSOLOGIA

A introdução de tratamento anti-hipertensivo com produtos antagonistas do íon cálcio deve sempre utilizar a menor dose. A seguir, em prazo de 7 a 14 dias (em média 10 dias), após a reavaliação clínica do paciente e de acordo com sua resposta terapêutica, inicia-se a titulação de dose. A terapêutica anti-hipertensiva com a amlodipina segue os mesmos preceitos.
Indivíduos de baixa estatura, baixo peso, idosos ou com insuficiência hepática, devem começar com 2,5 mg, uma vez ao dia. Esta dosagem também é indicada para pacientes submetidos a outra terapia anti-hipertensiva à qual se adiciona o CORDAREX.
A dosagem deve ser ajustada segundo as necessidades do paciente.
A dose recomendada para angina crônica estável ou vasoespástica é de 5 a 10 mg. A maioria dos pacientes necessita de 10 mg para o efeito adequado.
Quando co-administrado com outras drogas anti-hipertensivas e/ou antianginosas, CORDAREX tem sido administrado com segurança com tiazidas, β-bloqueadores, nitratos e/ou nitroglicerina sublingual.

CONDUTA NA SUPERDOSE

Amlodipina não é dialisável, portanto não se recomenda diálise. A superdosagem pode causar vasodilatação periférica, hipotensão e possivelmente taquicardia reflexa. Em caso de superdosagem recente, recomenda-se lavagem gástrica e medidas gerais de suporte (instalação de monitorização cardíaca e respiratória com aferições frequentes da pressão arterial) infusão de fluídos e substâncias vasopressoras.

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

CORDAREX 2,5 mg
Besilato de Amlodipina

Comprimidos
Biosintética
Contém 20 comprimidos.
Indicações, contra-indicações, precauções, interações medicamentosas, reações adversas, posologia, conduta na superdose: vide bula.

Composição:
Cada comprimido contém
Besilato de Amlodipina3,47 mg
(equivalente a 2,5 mg de Amlodipina base)
excipiente q.s.p.....1 comprimido

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar o produto longe do calor e protegido da luz e da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORDAREX 5 mg
Besilato de Amlodipina

Comprimidos
Biosintética

Contém 10 ou 20 comprimidos.

USO ADULTO

Indicações, contra-indicações, precauções, interações medicamentosas, reações adversas, posologia, conduta na superdose: vide bula.

Composição:
Cada comprimido contém
Besilato de Amlodipina6,94 mg
(equivalente a 5 mg de Amlodipina base)
excipiente q.s.p.....1 comprimido

CORDAREX 10 mg
Besilato de Amlodipina
Biosintética
Comprimidos

Contém 20 comprimidos.

USO ADULTO

Composição, indicações, contra-indicações, precauções, interações medicamentosas reações adversas, posologia, conduta na superdose: vide bula.

Composição:
Cada comprimido contém
Besilato de Amlodipina13,89 mg
(equivalente a 10 mg de Amlodipina base)
excipiente q.s.p.....1 comprimido

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar o produto longe do calor e protegido da luz e da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MS-1.1213.0010
Resp.Técnn.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF-SP. 3544
Laboratórios Biosintética Ltda.
Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CNPJ nº 53.162.095/0001-88
Indústria Brasileira



(4crsco1)



CORUS
Losartam
25 mg e 50 mg
Comprimidos

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 25 mg e 50 mg. Embalagem com 28 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 25 mg contém:
Losartam potássico..... 25 mg
Excipiente q.s.p.1 comprimido
(Lactose, talco, Amido de Milho, Dióxido de Silício, Croscarmelose Sódica, Estearato de Magnésio, Polycoat, Dióxido de Titânio, Corante Laca amarelo tartrazina)

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:
Losartam potássico..... 50 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido
(Lactose, talco, Amido de Milho, Dióxido de Silício, Croscarmelose Sódica, Estearato de Magnésio, Polycoat, Dióxido de Titânio, Corante Laca Azul Brilhante)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: O produto está indicado para o tratamento da hipertensão arterial.

Cuidados de armazenamento: Este produto deve ser conservado ao abrigo do calor excessivo, da luz e da umidade.

Prazo de validade: desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, CORUS apresenta prazo de validade de 36 meses. Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.

Gravidez e lactação: Losartam está contra-indicado para uso durante a gravidez e lactação. Informar sempre seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento. Quando a gravidez for detectada, o uso de losartam deve ser descontinuado o mais breve possível.

Cuidados de Administração: Siga a orientação do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Podem ocorrer as seguintes reações adversas: mal estar, fraqueza, dor abdominal, edema, dor no peito, náusea, faringite, diarreia, dor de cabeça, tontura, insônia, câibras, congestão nasal. Durante estudos clínicos, estes fenômenos, em geral, foram leves, não levando à interrupção do tratamento.

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

Ingestão concomitante com outras substâncias: O médico deve ter conhecimento da medicação que o paciente estiver tomando.

Contra-indicações e precauções: É contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao Losartam ou a outros componentes da fórmula. Não deve ser usado durante a gravidez e lactação. Avise seu médico se você tiver alguma doença de fígado, rins ou insuficiência cardíaca. "Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento."

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

CORUS possui como princípio ativo Losartam. Trata-se de um agente anti hipertensivo, antagonista específico de receptor (AT1) da angiotensina II, não peptídico e altamente seletivo, que não interfere na resposta à bradicinina (enquanto os inibidores de enzima de conversão de angiotensina intensificam esta resposta , o que pode levar a tosse aproximadamente 20% dos pacientes). Diminui a pressão sanguínea sem alterar o ritmo circadiano, a variabilidade da pressão sanguínea ou o ritmo do pulso. Não afeta o clearance de creatinina, o volume urinário, nem a excreção de sódio ou potássio.

Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24

horas, sem induzir à hipotensão nas primeiras horas da terapia. Isso permite que o produto seja administrado somente uma vez ao dia.

Losartam e seu principal metabólito ativo bloqueiam os efeitos vasoconstritor e secretor de aldosterona da angiotensina II por bloqueio seletivo da sua ligação aos receptores AT1 encontrados em vários tecidos. Estudos "in vitro" demonstram que Losartam é um inibidor competitivo do receptor AT1, efetuando uma ligação reversível.

Losartam e seu metabólito principal não inibem a enzima conversora de angiotensina (ECA), nem ligam-se ou bloqueiam outros receptores hormonais ou canais iônicos conhecidos como importantes na regulação do sistema cardiovascular.

FARMACODINÂMICA

Dados analisados sugerem que a maioria das ações dos inibidores da ECA se devem ao bloqueio da síntese da angiotensina II. Losartam tem afinidade pelos receptores específicos da angiotensina II; inibe competitivamente a resposta contrátil do músculo vascular liso e as respostas pressoras à angiotensina II administrada em forma exógena "in vivo"; diminui a pressão sanguínea na hipertensão angiotensina II-dependente, bloqueando-a em seu receptor.

A angiotensina II é um poderoso vasoconstritor e, em concentrações fisiológicas, aumenta a absorção tubular de sódio. Losartam bloqueia os efeitos renais produzidos por ela.

As concentrações plasmáticas de aldosterona caem após a administração de Losartam. Apesar deste efeito na secreção de aldosterona, a variação observada nos níveis de potássio plasmático é muito pequena.

O mecanismo primário do efeito anti-hipertensivo do Losartam é o bloqueio do efeito vasoconstritor da angiotensina II, que é demonstrado pela afinidade de união, tanto em modelos animais de hipertensão induzida experimentalmente, como em pacientes com hipertensão essencial.

Os inibidores da ECA e o Losartam (antagonista da angiotensina II) parecem ter efeitos hemodinâmicos sistêmicos e regionais similares. O efeito da inibição da ECA e o bloqueio da angiotensina sobre os diferentes componentes do sistema renina-angiotensina também são comparáveis, exceto por um aumento marcante nos níveis de angiotensina II no plasma durante o bloqueio dos receptores AT1 da angiotensina II. Esse aumento pode conduzir, teoricamente, a uma estimulação excessiva dos receptores AT2, porém, devido ao que se conhece da função desse receptor, é impossível avaliar a relação dessa elevação. Observou-se também um aumento da excreção de ácido úrico, com a administração de Losartam.

Os estudos comparativos preliminares com inibidores da ECA demonstraram que a eficácia anti-hipertensiva de Losartam é comparável à do Enalapril. Esses estudos também sugerem que, contrariamente aos inibidores da ECA, Losartam não produz tosse, nem angioedema.

Losartam não afeta a resposta à bradicinina, enquanto os inibidores da ECA aumentam a resposta à bradicinina. Em estudos realizados no homem Losartam não demonstrou efeito no índice de filtração glomerular, no fluxo plasmático renal ou na fração de filtração. Não produziu alterações significativas em estudos de múltiplas doses nas concentrações de prostaglandinas renais, triglicérides de jejum, colesterol total ou HDL colesterol bem como na glicemia.

Doses de 50 e 100 mg de Losartam, quando administradas duas vezes ao dia produzem resposta terapêutica mais adequada.

Pacientes de ambos os sexos e de idade inferior ou superior a 65 anos apresentam a mesma resposta clínica ao produto. Entretanto, pacientes de raça negra apresentam menor resposta à monoterapia com Losartam. O seu efeito se faz presente já na primeira semana de tratamento mas, em alguns estudos, o efeito máximo ocorreu entre 3 a 6 semanas.

FARMACOCINÉTICA

Losartam sofre um metabolismo de primeira passagem no fígado pela ação das enzimas do sistema citocromo P450. A oxidação do grupo 5-hidroximetil no anel imidazol resulta no metabólito ativo, que é responsável pela maior parte da ação de antagonismo do receptor de angiotensina II conseqüente ao tratamento com Losartam. A meia-vida terminal do Losartam é de cerca de 2 horas e a de seu metabólito é de 6 a 9 horas. A farmacocinética do Losartam e seu metabólito principal é linear com doses de até 200 mg por via oral. Nem o Losartam nem seu metabólito ativo se acumulam no plasma após dose única diária repetida.

O Losartam é bem absorvido por via oral e sua biodisponibilidade é de aproximadamente 33%. Cerca de 14% da dose administrada por via oral é convertida no metabólito ativo. As concentrações máximas de Losartam e de seu metabólito ativo atingem a concentração máxima em 1 hora e em 3-4 horas, respectivamente. Porquanto as concentrações máximas de Losartam e seu metabólito ativo sejam iguais, a área sob a curva de concentração pelo tempo (AUC) do metabólito é cerca de 4 vezes maior que a de Losartam. O alimento diminui a absorção de Losartam e reduz sua concentração máxima, mas tem pequeno efeito na sua AUC ou na AUC de seu metabólito ativo.

Ambos, Losartam e seu metabólito ativo, ligam-se altamente à proteína plasmática, primariamente albumina, com frações plasmáticas livres de 1,3% e 0,2%, respectivamente. Em ratos, o Losartam atravessa de modo pobre a barreira hematoencefálica. Em cerca de 1% dos indivíduos estudados, a conversão de Losartam para seu metabólito ativo em vez de corresponder a 14% da dose, índice tido como normal, atingiu menos que 1%.

O volume de distribuição de Losartam é de 34 litros e de seu metabólito ativo de 12 litros. O clearance plasmático total do Losartam e de seu metabólito ativo é de cerca 600 ml/min e 50 ml/min, respectivamente, com clearance renal de cerca de 75 ml/min e 25 ml/min, respectivamente. Quando o Losartam é administrado por via oral, cerca de 4% da dose é excretada na forma inalterada na urina e cerca de 6% excretada como metabólito ativo. Excreção biliar contribui para excreção de Losartam e seus metabólitos. Após administração oral, 35% é eliminado pela urina e 60% nas fezes.

As concentrações plasmáticas de Losartam e seu metabólito ativo são similares em idosos e jovens hipertensos de ambos os sexos. As concentrações plasmáticas de Losartam são duas vezes mais elevadas em mulheres hipertensas que em homens hipertensos, mas as concentrações do metabólito ativo são similares em ambos os sexos.

Pacientes com Insuficiência Renal: As concentrações plasmáticas de Losartam não estão alteradas em pacientes com clearance de creatinina superior a 30 ml/min. Em pacientes cujo clearance de creatinina é menor, as AUC são cerca de 50% maiores e podem duplicar nos pacientes com insuficiência renal que necessitam de hemodiálise. As concentrações plasmáticas do metabólito ativo não são significativamente alteradas em pacientes com comprometimento da função renal. Nem Losartam ou seu metabólito ativo podem ser removidos por hemodiálise.

Pacientes com Insuficiência Hepática: Em pacientes com cirrose hepática leve ou moderada, as concentrações plasmáticas de Losartam e seu metabólito ativo estão 5 vezes e 1,7 vezes, respectivamente maiores que no adulto jovem normal. O clearance nestes pacientes é cerca de 50% menor e a biodisponibilidade oral é cerca de duas vezes maior. Neste tipo de paciente assim como nos pacientes volume-depletados, recomenda-se iniciar a terapêutica com a menor dose (25mg), embora seu uso não seja recomendado na insuficiência hepática grave.

INDICAÇÕES

CORUS está indicado para o tratamento da hipertensão arterial como monoterapia ou ser usado em combinação com outros agentes anti hipertensivos.

CONTRA-INDICAÇÕES

É contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao Losartam ou aos demais componentes da fórmula. Durante a gravidez e lactação.

PRECAUÇÕES

O uso de fármacos que agem diretamente no sistema renina-angiotensina durante o 2º ou 3º trimestre de gravidez pode causar alterações fetais, inclusive morte. Vários casos já foram relatados na literatura médica, em pacientes usando inibidores da ECA, durante o 2º ou 3º trimestre de gravidez. Estas alterações fetais incluem: hipotensão neonatal, hipoplasia craniana neonatal, anúria, insuficiência renal reversível ou irreversível e morte. Oligohidramnio também tem sido relatado. Em geral, está associado a malformações crânio-faciais. Essas reações adversas não parecem estar relacionadas ao uso dos fármacos no primeiro trimestre da gravidez. Assim, quando a gravidez for detectada, de imediato a medicação deve ser suspensa ou substituída.

Recomenda-se precaução na administração para pacientes com insuficiência renal ou hepática grave.

Recomenda-se precaução no início do tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca ou depletados de sódio (em tratamento com diuréticos ou com dietas hipossódicas restritas), pois pode produzir um quadro de hipotensão severa.

Recomenda-se administrar com precaução em pacientes com enfermidade cerebro-vascular ou cardiopatia isquêmica, nos quais o quadro pode se agravar como consequência de uma hipotensão severa.

Os pacientes devem ser advertidos sobre a necessidade de consultar seu médico em qualquer situação que possa indicar depleção de volume (vertigem, tontura) ou que possa provocá-la (transpiração excessiva, desidratação, diarreia, vômitos).

O Losartam apresenta um efeito uricosúrico potente.

Nos pacientes submetidos a cirurgia maior ou durante a anestesia com drogas que produzam hipotensão, Losartam pode bloquear a ação da angiotensina II formada como consequência da liberação compensadora de renina. Caso ocorra hipotensão, esta pode ser corrigida mediante a expansão de volume.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

O losartam está contra-indicado na vigência de gravidez e quando esta for detectada, seu uso deve ser descontinuado o mais breve possível. Como não se tem conhecimento se o losartam é excretado no leite humano, deve-se optar pela descontinuação do uso da droga ou da amamentação quando a droga for vital para a mãe.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos anti-hipertensivos do Losartam podem ser aumentados por drogas hipotensoras que aumentam a liberação de renina.

Tem-se descrito efeitos natriuréticos e caliuréticos para o Losartam. Portanto, recomenda-se controle periódico da calemia em pacientes em tratamento com diuréticos.

Tem-se relatado toxicidade ao lítio em pacientes em tratamento com drogas que

aumentam a eliminação de sódio. Losartam tem sido administrado conjuntamente com diuréticos tiazídicos, antagonistas de cálcio e beta-bloqueadores, sem se observar interações adversas clinicamente significativas. O cetoconazol e o sulfafenasol são potentes inibidores do sistema citocromo P450 de metabolização. Não se sabe se uso concomitante destas drogas pode produzir alguma influência no efeito de Losartam.

REAÇÕES ADVERSAS

O produto é geralmente bem tolerado. Ocasionalmente, tem-se reportado mal estar epigástrico, diarreia, mialgia, câibras musculares, tonturas, insônia, congestão nasal, astenia, fraqueza, edema ou inchaço local, náuseas e faringites, cefaléia, hipotensão ortostática. Todos estes efeitos foram geralmente leves e não levaram a interrupção do tratamento. Durante os ensaios clínicos pré-comercialização da droga ocorreram 2 casos de angioedema (caracterizados por inchaço de lábios e pálpebras), que não puderam ser associados diretamente ao uso de Losartam, mas tiveram uma relação causal sugerida. Excepcionalmente, tem-se observado aumento leve e transitório das transaminases, da uréia e da creatinina.

POSOLOGIA

A dose inicial usual de CORUS é de 50 mg uma vez ao dia, ou 25 mg em pacientes com possível depleção de volume intravascular (por exemplo, pacientes em tratamento com diuréticos), e em pacientes com histórico clínico de insuficiência hepática. CORUS pode ser administrado uma ou duas vezes ao dia com doses diárias variando de 25 a 100 mg. Se o efeito anti-hipertensivo durante a fase de vale não for adequado usando se o esquema de dose única diária, um esquema de duas doses diárias pode ser instituído usando-se a mesma dose total ou aumentando-se a dose. Se a pressão sanguínea não for controlada com o uso do Losartam isolado, outros processos podem ser adicionados ao esquema posológico (p. ex.: diuréticos).

CONDUTA NA SUPERDOSE

Não existem antecedentes de superdosagem com Losartam. Não obstante, a manifestação mais provável é a hipotensão e a taquicardia; bradicardia poderia ocorrer pela estimulação parassimpática (vagal). Se ocorrer hipotensão sintomática, o tratamento de suporte deve ser instituído. Nem o Losartam nem seu metabólito ativo podem ser removidos por hemodiálise.

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA, QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

CORUS 25 mg
Losartam
Comprimidos revestidos
Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos.

USO ADULTO

Indicações, contra-indicações, precauções, interações medicamentosas, reações adversas, posologia, conduta na superdose: vide bula.

Composição:
Cada comprimido revestido contém
Losartam25 mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar o produto longe do calor e protegido da luz e da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

CORUS 50 mg
Losartam
Comprimidos revestidos
Biosintética

Contém 14 ou 28 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

Composição, indicações, contra-indicações, precauções, interações medicamentosas, reações adversas, posologia, conduta na superdose: vide bula.

Composição:
Cada comprimido revestido contém
Losartam50 mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido

MS-1213.0179
Resp.Téc.n.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF-SP. 3544
Laboratórios Biosintética Ltda.
Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CGC nº 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira



(4crhco1)



CORUS-H
Losartam / Hidroclorotiazida
50mg / 12,5 mg
Comprimidos

USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos 50/12,5 mg. Embalagem com 14 e 28 comprimidos.

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 50/12,5 mg contém:
Losartam
50 mg
Hidroclorotiazida
12,5 mg
Excipiente q.s.p.
1 comprimido
(Amido de Milho, croscarmelose sódica, lactose, dióxido de silício, microcel MC-102, talco, estearato de magnésio, polycoat incolor, dióxido de titânio, corante vermelho 40)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Ação esperada do medicamento: O produto está indicado para o tratamento da hipertensão arterial.
Cuidados de armazenamento: Este produto deve ser conservado ao abrigo do calor excessivo, da luz e da umidade.
Prazo de validade: desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, CORUS-H apresenta prazo de validade de 36 meses. Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.
Gravidez e lactação: Este produto está contra-indicado para uso durante a gravidez e na lactação. A Hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária mas não a barreira hemato-encefálica e é excretada no leite materno. Informar sempre seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento.
Cuidados de Administração: Siga a orientação do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Cuidados na interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Reações adversas: Podem ocorrer as seguintes reações adversas: mal-estar, fraqueza, dor abdominal, edema, dor no peito, náusea, faringite, diarreia, dor de cabeça, tontura, insônia, câimbras, congestão nasal e exantema. Estes fenômenos, em geral, foram leves, não sendo necessário interromper o tratamento.

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

Ingestão concomitante com outras substâncias: O médico deve ter conhecimento da medicação que o paciente estiver tomando.
Contra-indicações e precauções: É contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao Losartam, hidroclotiazida ou a outros componentes da fórmula. Não deve ser utilizado durante a gravidez e na lactação. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Informe seu médico a ocorrência de doença hepática, renal, insuficiência cardíaca ou diabetes.

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO
CORUS H possui como princípios ativos Losartam e a Hidroclorotiazida. O Losartam é um agente anti-hipertensivo, antagonista específico de receptor (AT1) da angiotensina II, não peptídico e altamente seletivo, que não interfere na resposta à bradicinina (enquanto os inibidores de enzima de conversão de angiotensina intensificam esta resposta , o que pode levar a tosse aproximadamente 20% dos pacientes). Diminui a pressão sanguínea sem alterar o ritmo circadiano, a variabilidade da pressão sanguínea ou o ritmo do pulso. Não afeta o clearance de creatinina, o volume urinário, nem a excreção de sódio ou potássio. Quando administrado oralmente, Losartam controla a pressão sanguínea por 24

horas, sem induzir à hipotensão nas primeiras horas da terapia. Isso permite que o produto seja administrado somente uma vez ao dia.

Losartam e seu principal metabólito ativo bloqueiam os efeitos vasoconstritor e secretor de aldosterona da angiotensina II por bloqueio seletivo da ligação da angiotensina II aos receptores AT1 encontrados em vários tecidos. Estudos "in vitro" demonstram que Losartam é um inibidor competitivo do receptor AT1, efetuando uma ligação reversível.

Losartam e seu metabólito principal não inibem a enzima conversora de angiotensina (ECA), nem ligam-se ou bloqueiam outros receptores hormonais ou canais iônicos conhecidos como importantes na regulação do sistema cardiovascular.

A Hidroclorotiazida é um diurético tiazídico com ação nos mecanismos de reabsorção tubular renal de eletrólitos, aumentando diretamente a excreção de sódio e cloretos em quantidades aproximadamente equivalentes. Indiretamente, a ação diurética das tiazidas reduz o volume plasmático com aumento da atividade da renina plasmática, aumento na secreção de aldosterona, aumento das perdas urinárias de potássio e redução do potássio plasmático. Assim, a administração de um antagonista de angiotensina tende a reverter a perda de potássio associado com a diurese. O mecanismo do efeito anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos é desconhecido, embora a resposta à terapia pareça estar relacionada com alteração do balanço de sódio, pequena redução do volume de líquido extracelular e plasmático e, talvez, alguma alteração na resistência vascular periférica após poucos meses.

FARMACODINÂMICA

Dados analisados sugerem que a maioria das ações dos inibidores da ECA se devem ao bloqueio da síntese da angiotensina II. Losartam tem afinidade pelos receptores específicos da angiotensina II, inibe competitivamente a resposta contrátil do músculo vascular liso e as respostas pressoras à angiotensina II administrada em forma exógena "in vivo"; diminui a pressão sanguínea na hipertensão angiotensina II - dependente, bloqueando-a em seu receptor.

A angiotensina II é um poderoso vasoconstritor e, em concentrações fisiológicas, aumenta a absorção tubular de sódio. Losartam bloqueia os efeitos renais produzidos por ela. As concentrações plasmáticas de aldosterona caem após a administração de Losartam. Apesar deste efeito na secreção de aldosterona, a variação observada nos níveis de potássio plasmático é muito pequena.

O mecanismo primário do efeito anti-hipertensivo do Losartam é o bloqueio do efeito vasoconstritor da angiotensina II, que é demonstrado pela afinidade de união, tanto em modelos animais de hipertensão induzida experimentalmente, como em pacientes com hipertensão essencial.

Os inibidores da ECA e o Losartam (antagonista da angiotensina II) parecem ter efeitos hemodinâmicos sistêmicos e regionais similares. O efeito da inibição da ECA e o bloqueio da angiotensina sobre os diferentes componentes do sistema renina-angiotensina também são comparáveis, exceto por um aumento marcante nos níveis de angiotensina II no plasma durante o bloqueio dos receptores AT1 da angiotensina II. Esse aumento pode conduzir, teoricamente, a uma estimulação excessiva dos receptores AT2, porém, devido ao que se conhece da função desse receptor é impossível avaliar a relação dessa elevação. Observou-se também um aumento da excreção de ácido úrico com a administração de Losartam.

Os estudos comparativos preliminares com inibidores da ECA demonstraram que a eficácia anti-hipertensiva de Losartam é comparável à do enalapril. Esses estudos também sugerem que, contrariamente aos inibidores da ECA, Losartam não produz tosse nem angioedema.

Losartam não afeta a resposta à bradicinina, enquanto os inibidores da ECA aumentam a resposta à bradicinina. Em estudos realizados no homem, Losartam não demonstrou efeito no índice de filtração glomerular, no fluxo plasmático renal ou na fração de filtração. Não produziu alterações significativas em estudos de múltiplas doses nas concentrações de prostaglandinas renais, triglicérides de jejum, colesterol total ou HDL-colesterol bem como na glicemia.

Doses de 50 e 100 mg quando administradas duas vezes ao dia produzem resposta terapêutica mais adequada. O efeito de Losartam se faz presente já na primeira semana de tratamento, mas em alguns estudos o efeito máximo ocorreu entre 3 a 6 semanas.

Estudos controlados de Losartam e Hidroclorotiazida estabelecendo a eficácia anti-hipertensiva de várias doses de Losartam (25, 50 e 100 mg) e Hidroclorotiazida concomitante (6,25, 12,5 e 25 mg) e comparados ao placebo, demonstraram uma resposta anti-hipertensiva adicional ao nível de fase vale de concentração (24 horas). Pacientes de ambos os sexos e de idade inferior ou superior a 65 anos apresentam a mesma resposta clínica ao produto. Pacientes de raça negra apresentam uma resposta mais intensa à Hidroclorotiazida que aqueles de raça branca e menor resposta ao Losartam. A resposta total ao uso da combinação fixa foi semelhante em pacientes de raça negra ou branca.

FARMACOCINÉTICA

Losartam sofre um metabolismo de primeira passagem no fígado pela ação das enzimas do sistema citocromo P450. A oxidação do grupo 5-hidroximetil no anel imidazol resulta no metabólito ativo, que é responsável pela maior parte da ação de antagonismo do receptor de angiotensina II conseqüente ao tratamento com Losartam. A meia-vida terminal do Losartam é de cerca de 2 horas e a de seu metabólito é de cerca de 6 a 9 horas. A farmacocinética do Losartam e seu metabólito principal é linear com doses de até 200 mg por via oral. Nem o Losartam

nem seu metabólito ativo se acumulam no plasma após dose única diária repetida. O Losartam é bem absorvido por via oral e sua biodisponibilidade é de aproximadamente 33%. Cerca de 14% da dose administrada por via oral é convertida no metabólito ativo. As concentrações máximas de Losartam e de seu metabólito ativo atingem a concentração máxima em 1 hora e em 3-4 horas, respectivamente. Porquanto as concentrações máximas de Losartam e seu metabólito ativo sejam iguais, a área sob a curva de concentração pelo tempo (AUC) do metabólito é cerca de 4 vezes maior que a de Losartam. O alimento diminui a absorção de Losartam e reduz sua concentração máxima, mas tem pequeno efeito na sua AUC ou na AUC de seu metabólito ativo.

Ambos, Losartam e seu metabólito ativo, ligam-se altamente à proteína plasmática, primariamente albumina, com frações plasmáticas livres de 1,3% e 0,2%, respectivamente. Em ratos, o Losartam atravessa de modo pobre a barreira hemato-encefálica. Em cerca de 1% dos indivíduos estudados, a conversão de Losartam para seu metabólito ativo em vez de corresponder a 14% da dose, índice tido como normal, atingiu menos que 1%.

O volume de distribuição de Losartam é de 34 litros e de seu metabólito ativo de 12 litros. O clearance plasmático total do Losartam e de seu metabólito ativo é de cerca 600 ml/min e 50 ml/min respectivamente, com clearance renal de cerca de 75 ml/min e 25 ml/min, respectivamente. Quando o Losartam é administrado por via oral, cerca de 4% da dose é excretada na forma inalterada na urina e cerca de 6% excretada como metabólito ativo. Excreção biliar contribui para excreção de Losartam e seus metabólitos. Após administração oral, 35% é eliminado pela urina e 60% nas fezes.

As concentrações plasmáticas de Losartam e seu metabólito ativo são similares em idosos e jovens hipertensos de ambos os sexos. As concentrações plasmáticas de Losartam são duas vezes mais elevadas em mulheres hipertensas que em homens hipertensos, mas as concentrações do metabólito ativo são similares em ambos os sexos.

Hidroclorotiazida: Após a administração oral de Hidroclorotiazida, a diurese inicia-se dentro de 2 horas, atinge seu pico em cerca de 4 horas e dura cerca de 6 a 12 horas. A Hidroclorotiazida não é metabolizada, sendo eliminada rapidamente pelos rins. Quando os níveis plasmáticos foram determinados durante 24 horas, a meia-vida plasmática variou entre 5,6 e 14,8 horas. Pelo menos 61% da dose oral é eliminada inalterada dentro das 24 horas. A Hidroclorotiazida cruza a barreira placentária mas não a hemato-encefálica e é excretada no leite materno.**Pacientes com Insuficiência Renal:** As concentrações plasmáticas de Losartam não estão alteradas em pacientes com clearance de creatinina superior a 30 ml/min. Em pacientes cujo clearance de creatinina é menor; as AUC são cerca de 50% maiores e podem duplicar nos pacientes com insuficiência renal que necessitam de hemodiálise. As concentrações plasmáticas do metabólito ativo não são significativamente alteradas em pacientes com comprometimento da função renal.

Nem Losartam ou seu metabólito ativo podem ser removidos por hemodiálise.

Pacientes com Insuficiência Hepática: Em pacientes com cirrose hepática leve ou moderada as concentrações plasmáticas de Losartam e seu metabólito ativo estão 5 vezes e 1,7 vezes, respectivamente, maiores que no adulto jovem normal. O clearance nestes pacientes é cerca de 50% menor e a biodisponibilidade oral é cerca de duas vezes maior.

Corus H não é recomendado para pacientes com comprometimento hepático que requerem tratamento com Losartam. A dose inicial de Losartam recomendada para estes pacientes (25mg) não pode ser administrada na forma de Corus H (devido à existência do diurético). Outros tiazídicos também devem ser evitados uma vez que pequenas alterações no balanço hidrolítico e dos eletrólitos podem precipitar o coma hepático.

INDICAÇÕES

CORUS H está indicado para o tratamento da hipertensão arterial. A combinação de dose fixa não está indicada para terapêutica inicial.

CONTRA-INDICAÇÕES

É contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao Losartam e/ou à Hidroclorotiazida ou aos demais componentes da fórmula. Durante gravidez e lactação. Por causa da Hidroclorotiazida, este produto é contra-indicado em pacientes com anúria ou hipersensibilidade a outras drogas derivadas da sulfanilamida.

PRECAUÇÕES

Recomenda-se precaução na administração para pacientes com insuficiência renal ou hepática graves.

Recomenda-se precaução no início do tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca ou depletados de sódio (em tratamento com diuréticos ou com dietas hipossódicas restritas), pois pode produzir um quadro de hipotensão severa.

Recomenda-se administrar com precaução em pacientes com enfermidade cerebro-vascular ou cardiopatia isquêmica, nos quais o quadro pode se agravar como consequência de uma hipotensão severa.

Os pacientes devem ser advertidos sobre a necessidade de consultar seu médico em qualquer situação que possa indicar depleção de volume (vertigem, tontura) ou que possa provocá-la (transpiração excessiva, desidratação, diarreia, vômitos).

O Losartam apresenta um efeito uricosúrico potente, por isso, em combinação com Hidroclorotiazida atenua a hiperuricemia induzida pelo diurético.

Nos pacientes submetidos à cirurgia maior ou durante a anestesia com drogas que produzam hipotensão, Losartam pode bloquear a ação da angiotensina II formada como consequência da liberação compensadora de renina. Caso ocorra hipotensão, esta pode ser corrigida mediante a expansão de volume.

Diuréticos tiazídicos devem ser usados com cautela em pacientes com função hepática deteriorada ou doença hepática progressiva, uma vez que pequenas alterações no balanço hidroeletrólítico podem precipitar coma hepático. Os diuréticos tiazídicos podem exacerbar ou ativar o lupus eritematoso sistêmico. Reações de hipersensibilidade aos tiazídicos podem ocorrer em pacientes com ou sem histórico clínico de alergia ou asma brônquica, mas são mais prováveis que ocorram em pacientes com tal histórico.

Nos estudos realizados com o uso de Losartam e Hidroclorotiazida, a incidência de pacientes hipertensos que desenvolveram hipercalemia ou hipocalemia foi muito pequena e nenhum paciente teve que descontinuar o tratamento por alterações para mais ou para menos do potássio sérico.

Todo paciente recebendo tratamento com diuréticos tiazídicos deve ser observado periodicamente para os sinais clínicos de alterações no balanço hidroeletrólítico: hiponatremia, alcalose hipoclorêmica e hipocalemia. A determinação de eletrólitos séricos e urinários são de particular importância. O uso de diuréticos tiazídicos pode requerer, em pacientes diabéticos, ajustes na dose de insulina ou agentes hipoglicemiantes orais. Hiperglicemia pode ocorrer com o uso de tiazídicos, assim diabetes mellitus latente pode se tornar manifesta durante a terapia com tiazídicos. A terapia com diuréticos tiazídicos aumenta a excreção de magnésio urinário que pode resultar em hipomagnesemia, bem como redução na excreção de cálcio com ligeira elevação do cálcio sérico.

Hipotensão sintomática: paciente recebendo CORUS-H deve ser alertado quanto à possibilidade de sofrer tontura, especialmente nos primeiros dias da terapia e tal sintoma deve ser referido ao médico. Ocorrendo síncope, a medicação deve ser interrompida e o médico informado à respeito.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

O losartam está contra-indicado para uso durante a gravidez e na lactação. O uso de fármacos que agem diretamente no sistema renina-angiotensina durante o segundo ou terceiro trimestre de gravidez pode causar alterações fetais, inclusive morte. Vários casos já foram relatados na literatura médica, em pacientes usando inibidores da ECA durante o 2º ou 3º trimestre de gravidez. Estas alterações fetais incluem: hipotensão neonatal, hipoplasia craniana neonatal, anúria, insuficiência renal reversível ou irreversível e morte.

A hidroclotiazida atravessa a barreira placentária mas não a hemato-encefálica.

Devido à Hidroclorotiazida ser excretada pelo leite materno, deve-se optar pela descontinuação da amamentação ou do uso da droga quando esta for vital para a mãe.

Quando a gravidez for detectada, o uso de CORUS H deve ser descontinuado o mais breve possível.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos anti-hipertensivos do Losartam podem ser aumentados por drogas hipotensoras que aumentam a liberação de renina.

Tem-se descrito efeitos natriuréticos e caliuréticos para o Losartam. Portanto, recomenda-se controle periódico da calemia em pacientes em tratamento com diuréticos.

Tem-se comunicado toxicidade ao lítio em pacientes em tratamento com drogas que aumentam a eliminação de sódio.

Losartam tem sido administrado conjuntamente com diuréticos tiazídicos, antagonistas de cálcio e beta-bloqueadores, sem se observar interações adversas clinicamente significativas.

O cetoconazol e o sulfafenasol são potentes inibidores do sistema citocromo P450 de metabolização. Não se sabe se o uso concomitante pode produzir alguma influência no efeito de Losartam.

O uso concomitante de diuréticos tiazídicos com álcool, barbitúricos ou narcóticos pode provocar hipotensão ortostática. A absorção da Hidroclorotiazida é fortemente reduzida pelo uso concomitante de resinas tipo colestiramina ou colestipol. O uso conjunto com ACTH intensifica a depleção eletrólítica causada pelo diurético e pode levar à hipocalemia. O uso concomitante com droga antiinflamatória não-esteroidal pode produzir redução do efeito diurético e anti-hipertensivo dos agentes tiazídicos.

REAÇÕES ADVERSAS

O produto é geralmente bem tolerado. Ocasionalmente, tem-se reportado mal estar epigástrico, diarreia, mialgia, câimbras musculares, tonturas, insônia, congestão nasal, astenia, fraqueza, edema ou inchaço local, náuseas e faringites, cefaléia, hipotensão ortostática. Todos estes efeitos foram geralmente leves e não levaram à interrupção do tratamento.

Durante os ensaios clínicos pré-comercialização da droga ocorreram 2 casos de angioedema (caracterizados por inchaço de lábios e pálpebras), que não puderam ser associados diretamente ao uso de Losartam, mas tiveram uma relação causal sugerida.

Excepcionalmente, tem-se observado aumento leve e transitório das transaminases, da uréia e da creatinina.

POSOLOGIA

A dose inicial usual de Losartam é de 50 mg uma vez ao dia, ou 25 mg em pacientes com possível depleção de volume intravascular (por exemplo, pacientes em tratamento com diuréticos), e em pacientes com histórico clínico de insuficiência hepática. Losartam pode ser administrado uma ou duas vezes ao dia com doses diárias variando de 25 a 100 mg. Se o efeito anti-hipertensivo durante a fase de vale não for adequado usando-se o esquema de dose única diária, um esquema de duas doses diárias pode ser instituído usando-se a mesma dose total ou aumentando-se a dose.

Pacientes que não são controlados adequadamente com Losartam ou Hidroclorotiazida em separado podem ser submetidos à terapia com CORUS-H. A dose inicial é de 1 comprimido uma vez ao dia. Se a pressão sanguínea permanecer sem controle adequado após cerca de 3 semanas de terapia, a dose pode ser aumentada para dois comprimidos ao dia. Não se recomenda mais que dois comprimidos diários.

* Uso em pacientes com insuficiência renal: A terapia com CORUS-H pode ser realizada enquanto o clearance de creatinina do paciente for superior a 30 ml/min.

* Uso em pacientes com insuficiência hepática: A dose apropriada para início de tratamento é sempre com 25 mg de Losartam. CORUS-H 50/12,5 mg não é indicado para tratamento de pacientes com insuficiência hepática.

CONDUTA NA SUPERDOSE

Não existem antecedentes de superdose com Losartam. Não obstante, a manifestação mais provável é a hipotensão e a taquicardia; bradicardia poderia ocorrer pela estimulação parassimpática (vagal).

Com relação à Hidroclorotiazida, os sinais e sintomas mais comuns são aqueles causados por depleção hidroeletrolítica e desidratação resultante da diurese excessiva.

Tratamento de suporte deve ser instituído visando manter o balanço hidroeletrolítico do paciente.

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA, QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Corus-H 50mg / 12,5 mg

Losartam/Hidroclorotiazida
Comprimidos
Biosintética

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

Composição, indicações, contra-indicações, precauções, reações adversas, posologia, conduta na superdose: vide bula.

Contém 14 e 28 comprimidos revestidos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar longe do calor excessivo e da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MS - 1213.0195

Resp.Técn.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF-SP. 3544

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - S.P.

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



(2dsgca1)



DISGREN®
TRIFLUSAL

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:
Cápsulas. Embalagens com 20 cápsulas de 300 mg.

USO ADULTO

Composição
Cada cápsula contém:
Triflusal.....
300 mg

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: DISGREN é um inibidor da agregação plaquetária que possui atividade antitrombótica e portanto está indicado no tratamento e prevenção das doenças tromboembólicas e outras doenças que evoluem com hiperatividade das plaquetas, como por exemplo trombose venosa, infarto do miocárdio, etc.

Cuidados de armazenamento: O produto deve ser conservado protegido do calor (abaixo de 25º) em sua embalagem original.

Prazo de validade: Desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, DISGREN apresenta prazo de validade de 24 meses. Não utilize o produto com o prazo de validade vencido.

Gravidez e lactação: Este produto está contra-indicado para gestantes e mulheres que estão amamentando. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração: DISGREN pode ser administrado juntamente com outros medicamentos. Cuidados devem ser tomados com pacientes que fazem uso de anticoagulantes e antidiabéticos orais. "Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento."

Interrupção do tratamento: "Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico."

Reações adversas: Em pessoas hipersensíveis podem ocorrer distúrbios gástricos que, em geral, desaparecem com o uso de antiácidos. "Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis."

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

Contra-indicações e Precauções: Este produto está contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade ao triflusal ou a salicilatos, em pacientes com hemorragias recentes e com hipoatividade plaquetária.

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

TRIFLUSAL é a Denominação Comum Internacional (DCI) designada pela OMS ao ácido 2-acetoxi-4-trifluorometilbenzóico.

DISGREN é um potente inibidor da agregação plaquetária induzida por agentes como ADP, adrenalina e colágeno, que possui uma potente atividade antitrombótica, demonstrada por experiência clínica e farmacológica.

A atividade antiagregante e antitrombótica de DISGREN constitui a base fisiológica de sua eficácia na profilaxia e tratamento das doenças tromboembólicas e de outros processos patológicos originados ou que cursam com uma hiperatividade das plaquetas.

INDICAÇÕES

- Tratamento e profilaxia das doenças tromboembólicas, vasculopatias periféricas e alterações cérebro-vasculares;-
- Prevenção da trombose venosa pós-operatória;-
- Prevenção do infarto do miocárdio;-
- Prevenção do reinfarto do miocárdio;-
- Prevenção das lesões ateroscleróticas;-
- Redução do risco de doenças vasculares em pacientes com hiperatividade plaquetária;-
- Prevenção de trombose em enxertos aortocoronários;-
- Tratamento de microangiopatia diabética.

CONTRA-INDICAÇÕES

Está contra-indicado em pessoas com hipersensibilidade ao triflusal ou a salicilatos, em pessoas com hipoatividade plaquetária e em pacientes com hemorragias recentes ou úlcera péptica.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Gravidez

Embora não haja evidência da existência de efeitos teratogênicos, não é recomendado o uso de DISGREN durante a gravidez.

Incompatibilidades

Não se conhecem incompatibilidades de DISGREN com outros medicamentos. Deve ser administrado com precaução a pacientes submetidos a tratamento com anticoagulantes, já que aumenta sua ação.
DISGREN pode potencializar a ação dos hipoglicemiantes orais e obrigar a uma redução de doses dos mesmos.

REAÇÕES ADVERSAS

Em pessoas hipersensíveis, podem ocorrer distúrbios gástricos que em geral desaparecem com o uso de antiácidos.

POSOLOGIA

De 1 a 3 cápsulas de DISGREN 300 mg ao dia, ou segundo critério médico, preferencialmente durante ou após as refeições.

SUPERDOSE

No caso de intoxicação accidental, que só pode ocorrer no caso de ingestão de doses muito elevadas, podem aparecer sintomas de excitação ou de depressão do S.N.C., alterações do sistema cárdio-circulatório e respiratório e desequilíbrio eletrolítico.
Hemorragias digestivas e diarréia: o tratamento consiste na administração de uma suspensão aquosa de carvão ativo. Lavagem gástrica após o esvaziamento do estômago.
Manter o equilíbrio eletrolítico. Instalar tratamento sintomático.

**DISGREN®
Triflusal**

USO ADULTO

Contém: 20 cápsulas

Composição, indicações, contra-indicações, precauções, reações adversas, posologia, conduta na superdose: vide bula.

Cada cápsula contém:
Triflusal.....300mg

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CONSERVAR O PRODUTO EM LOCAL SECO E FRESCO EM TEMPERATURA DE ATÉ 25°C.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Resp. Técn. Farm.: Dr. L.A. Maschietto - CRF-SP 3544
Laboratórios Biosintética Ltda.
Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP.
CGC nº 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira



(2eprco1)



EUPRESSIN
Maleato de Enalapril
2,5 mg , 5mg , 10mg e 20 mg
Comprimidos

USO ADULTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Comprimidos de 2,5mg, 5mg, 10mg e 20mg. Embalagens com 30 comprimidos

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de EUPRESSIN 2,5 mg contém:
Maleato de Enalapril 2,5 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido
(Bicarbonato de sódio, Lactose, Amido de milho, Amido pré-gelatinizado, Óxido de ferro amarelo, Estearato de magnésio)

Cada comprimido de EUPRESSIN 5 mg contém:
Maleato de Enalapril 5 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido
(Bicarbonato de sódio, Lactose, Amido de milho, Amido pré-gelatinizado, Estearato de magnésio)

Cada comprimido de EUPRESSIN 10 mg contém:
Maleato de Enalapril 10 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido
(Bicarbonato de sódio, Lactose, Amido de milho, Amido pré-gelatinizado, Estearato de magnésio)

Cada comprimido de EUPRESSIN 20 mg contém:
Maleato de Enalapril 20 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido
(Bicarbonato de sódio, Lactose, Amido de milho, Amido pré-gelatinizado, Estearato de magnésio)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Ação esperada do medicamento: O EUPRESSIN (maleato de enalapril) tem sido efetivo no tratamento da hipertensão arterial e na insuficiência cardíaca crônica.
Cuidados de armazenamento: Este produto deve ser conservado ao abrigo do calor excessivo, da luz e da umidade.

NOTA: " PRODUTO EXTREMAMENTE SENSÍVEL À UMIDADE DO AMBIENTE. SÓ RETIRE O COMPRIMIDO NO MOMENTO DA INGESTÃO. CUIDADO PARA NÃO DANIFICAR OUTRA BOLSA DE COMPRIMIDO PRÓXIMA, POIS QUANDO EXPOSTO A UMIDADE O COMPRIMIDO PERDE SUA CONSISTÊNCIA."

Prazo de validade: Desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, EUPRESSIN (maleato de enalapril) apresenta prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação. Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.

Gravidez e lactação: O Enalapril está **contra-indicado** para uso durante a gravidez e lactação. Informe sempre seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe seu médico se está amamentando. Quando a gravidez for detectada, o uso do EUPRESSIN (maleato de enalapril) deve ser descontinuado o mais breve possível.

Cuidados de Administração: Siga a orientação do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Como a absorção do maleato de enalapril não é afetada pela ingestão de alimentos, os comprimidos podem ser tomados antes, durante ou após as refeições.

Interrupção do tratamento: Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: O Enalapril é geralmente bem tolerado; a frequência de interrupção do tratamento como consequência dos efeitos colaterais está próximo de 16%. Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados, incluem: tosse, cefaléia (dor de cabeça), tonturas e cansaço

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

Ingestão concomitante com outras substâncias: O médico deve ter conhecimento da medicação que o paciente estiver tomando.

Contra-indicações e precauções: EUPRESSIN (maleato de enalapril) é contra indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao maleato de enalapril ou a outros componentes da fórmula e também nos pacientes com história de angioedema relacionado ao emprego de inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA). É contra-indicado o uso dos inibidores da ECA (classe de drogas da qual pertence o maleato de enalapril) durante a gravidez e lactação. "Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento."

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE."

ATENÇÃO: O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO (PRESSÃO ALTA) SÓ DEVE SER FEITO SOB ORIENTAÇÃO DO MÉDICO. Não compre medicamento para hipertensão sem orientação médica.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

EUPRESSIN é o sal maleato de enalapril, um derivado de dois aminoácidos, L alanina e L-prolina. Após administração oral, EUPRESSIN (maleato de enalapril) é rapidamente absorvido e, a seguir, hidrolisado a enalaprilato, que é um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) altamente específico, de longa ação e não sulfidrílico. Pode ser usado isoladamente como terapia inicial ou associado à outros anti-hipertensivos, particularmente os diuréticos. EUPRESSIN (maleato de enalapril) inibe a formação de Angiotensina II, um potente vasoconstritor (substância que diminui o calibre dos vasos sanguíneos e aumenta a pressão arterial), que também estimula a secreção de Aldosterona (substância responsável pela retenção de água e sódio no organismo). Portanto, a inibição da ECA resulta em um nível plasmático diminuído de Angiotensina II, e como consequência, leva à uma diminuição da atividade vasopressora e diminuição da secreção da Aldosterona (o que pode resultar em discreto aumento nos níveis séricos do potássio). Através desta ação, EUPRESSIN (maleato de enalapril) pode também facilitar o trabalho do coração, tornando-o mais eficiente, o que é importante em casos de insuficiência cardíaca. O início da ação de EUPRESSIN (maleato de enalapril) é suave e gradativo; inicia-se dentro de uma hora e seus efeitos geralmente continuam por 24 horas. O controle da pressão arterial é, em geral, obtido após alguns dias de tratamento.

INDICAÇÕES

EUPRESSIN (maleato de enalapril) é indicado no tratamento da hipertensão arterial em todos os graus, sendo efetivo em uso isolado, ou em combinações com outros agentes anti-hipertensivos; na hipertensão renovascular; no tratamento da insuficiência cardíaca, geralmente associado ao uso de diuréticos e digitálicos (como adjuvante à terapia convencional, o enalapril está associado a redução da mortalidade e da morbidade em pacientes com insuficiência cardíaca); também é indicado em pacientes com disfunção ventricular esquerda, ainda que assintomáticos.

CONTRA-INDICAÇÕES

EUPRESSIN (maleato de enalapril) é contra-indicado a indivíduos que tenham demonstrado hipersensibilidade ao maleato de enalapril ou demais componentes da fórmula e também nos pacientes com história de edema angioneurótico relacionado ao tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina. É contra indicado o uso dos inibidores da ECA (classe de drogas da qual pertence o maleato de enalapril) durante a gravidez e lactação.

PRECAUÇÕES

Hipotensão sintomática - Foi raramente observada, em hipertensos sem complicações. É mais provável sua ocorrência no hipertenso com depleção do volume (como consequência do uso crônico de diuréticos, restrição dietética de sal, diálises, vômitos e diarreia). Na insuficiência cardíaca, ela é mais freqüente em pacientes com grau avançado de insuficiência cardíaca, que empregam altas doses de diuréticos de alça e apresentam hiponatremia ou insuficiência renal (vide POSOLOGIA). Se uma resposta hipotensora excessiva ocorrer, deve-se colocar o paciente em posição supina e, quando indicado, proceder a infusão de solução salina por via endovenosa . Uma resposta hipotensora transitória não se constitui em contra-indicação para a continuidade do tratamento. Após a estabilização dos níveis pressóricos, porém, a persistência do evento pode indicar a necessidade da redução da dose ou até mesmo descontinuação do seu uso ou da droga associada.

Insuficiência renal - Pacientes com insuficiência renal podem requerer o uso de doses reduzidas e/ou com maior intervalo de tomada de EUPRESSIN (maleato de enalapril) (veja POSOLOGIA). Como alguns pacientes hipertensos, sem aparente lesão renal pré-existente, desenvolveram discretos e transitórios aumentos da uréia e creatinina sanguíneas quando receberam concomitantemente EUPRESSIN (maleato de enalapril) e um diurético; recomenda-se monitorizar previamente a função renal do paciente. Pode ser necessária a redução da dose de EUPRESSIN (maleato de enalapril) e/ou a

interrupção do diurético.

Hipersensibilidade e edema angioneurótico - Embora raro, o edema de face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe, já foi relatado em pacientes em tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina, e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. Em tais casos EUPRESSIN (maleato de enalapril) deve ser prontamente descontinuado e terapia apropriada com monitorização cuidadosa deve ser providenciada. Por vezes, quando o edema se localiza somente na face e lábios, o uso de anti-histamínicos pode ser suficiente para resolver tais casos, porém, o angioedema, que envolve o edema de laringe, pode ser fatal.

QUANDO OCORRE O ENVOLVIMENTO DA LÍNGUA, GLOTE OU LARINGE, PROVAVELMENTE LEVANDO A OBSTRUÇÃO DAS VIAS AÉREAS, O EMPREGO DE TERAPIA APROPRIADA (como o uso de solução de adrenalina 1:1000 via sub cutânea), E/OU MEDIDAS PARA ASSEGURAR A PERMEABILIDADE DA VIA AÉREA DEVEM SER EMPREGADAS O MAIS BREVE POSSÍVEL.

Uso na gravidez: O maleato de enalapril atravessa a barreira placentária e aparece no sangue do cordão umbilical. Há, portanto, risco potencial de hipotensão fetal, redução do peso ao nascer e diminuição da perfusão renal e/ou anúria no feto, a partir da exposição "in útero" aos inibidores da ECA. Todo o neonato, que foi exposto ao maleato de enalapril "in útero", deverá ser observado cuidadosamente quanto ao débito urinário e a pressão arterial. Se necessário, deve-se iniciar tratamento clínico adequado, incluindo-se a administração de fluídos ou até diálise, para remover o maleato de enalapril de sua circulação.

Uso em lactantes: O enalapril e o enalaprilato podem ser potencialmente secretados no leite materno. O uso de inibidores da ECA durante a gestação e lactação não é, pelos motivos expostos, absolutamente recomendado.

Uso pediátrico - EUPRESSIN (maleato de enalapril) não foi estudado em crianças.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **Terapia anti-hipertensiva** - Pode ocorrer efeito aditivo, quando EUPRESSIN (maleato de enalapril) for usado com outros anti-hipertensivos.

- **Pacientes em uso de diuréticos:** Ocasionalmente pode ocorrer uma redução excessiva da pressão sangüínea em pacientes recentemente tratados com terapia diurética logo após o início da terapia com EUPRESSIN (maleato de enalapril). Se for necessário a continuidade do uso do diurético, é recomendado uma supervisão médica após a 1ª dose do EUPRESSIN (maleato de enalapril), por pelo menos duas horas e/ou até que a pressão sangüínea tenha se estabilizado por pelo menos uma hora.

- **Agentes que atuam na liberação da renina:** O efeito de EUPRESSIN (maleato de enalapril) é intensificado por agentes anti-hipertensivos, que levam a liberação da renina. (ex. diuréticos).

- **Agentes que aumentam o potássio sérico :** EUPRESSIN (maleato de enalapril) atenua a perda de potássio desencadeada por diuréticos tipo tiazídicos. Já seu uso associado a diuréticos poupadores de potássio (por exemplo: espironolactona, triantereno e amilorida), suplementos de potássio ou sal contendo potássio podem levar a um significativo aumento no potássio sérico indicando, portanto, a necessidade de monitorização freqüente dos níveis séricos do potássio, quando seu uso concomitante é recomendado.

- **Lítio:** Tem sido descrita a toxicidade por Lítio em pacientes que concomitante a seu uso recebem drogas que levam a eliminação do sódio, incluindo os inibidores da ECA. Entretanto poucos casos de intoxicação por Lítio foram relatados nos pacientes recebendo Lítio e Enalapril, e nestes os efeitos foram reversíveis com a descontinuação de ambas as drogas. É recomendado que os níveis séricos do Lítio sejam monitorizados freqüentemente quando utilizado associado ao EUPRESSIN (maleato de enalapril).

REAÇÕES ADVERSAS

O EUPRESSIN (maleato de enalapril) é geralmente bem tolerado, a freqüência de interrupção do tratamento como consequência dos efeitos colaterais está próximo de 16%. Os efeitos colaterais mais freqüentemente relatados incluem: tosse, cefaléia (dor de cabeça), tonturas e cansaço. Outros efeitos colaterais foram observados em menos de 2% dos casos e incluíam: hipotensão, hipotensão ortostática, síncope, náuseas, diarreia, câimbras musculares e erupção cutânea. Foram relatados raros casos de edema angioneurótico com edema da face, da língua e da glote, associados a dispnéia. Nestas circunstâncias, EUPRESSIN (maleato de enalapril) deve ser descontinuado e medidas clínicas apropriadas devem ser iniciadas imediatamente. (VIDE PRECAUÇÕES).

Achados laboratoriais

Raramente ocorrem alterações de parâmetros laboratoriais durante o tratamento com EUPRESSIN (maleato de enalapril). Foram, contudo, descritos com maior freqüência, embora de forma discreta, aumento dos níveis séricos do potássio e, descritos em casos isolados, aumentos da uréia e creatinina principalmente em pacientes com insuficiência renal. Igualmente raras foram as observações de redução da hemoglobina, hematócrito, plaquetas e leucócitos ou a elevação de enzimas hepáticas.

POSOLOGIA

Como a absorção de EUPRESSIN (maleato de enalapril) não é afetada pela ingestão de alimentos, os comprimidos podem ser administrados antes, durante ou após as refeições. A dose diária usual varia de 2,5 a 40 mg para todas as indicações. EUPRESSIN (maleato de enalapril) pode ser administrado uma ou duas vezes por dia. Em pacientes com insuficiência cardíaca, com insuficiência renal, ou que estejam sendo tratados com diuréticos, pode ser necessária uma dose inicial menor de EUPRESSIN (maleato de enalapril), conforme segue abaixo. Até o presente momento, a dose máxima estudada no homem é de 80 mg diários.

- *Hipertensão essencial* : Dose inicial 5 a 20 mg, administrada uma vez ao dia.-

Hipertensão leve: dose inicial de 5 mg, 1 ou 2x por dia.

A posologia deve ser ajustada de acordo com as necessidades do paciente.

- *Hipertensão renovascular* : Iniciar com a dose menor, de 2,5 mg a 5 mg, e ajustar segundo as necessidades do paciente. Cautela em pacientes hipertensos tratados recentemente com diuréticos, devido à possibilidade de ocorrer hipotensão sintomática após a dose inicial de EUPRESSIN (maleato de enalapril). Nestes casos, suspender o diurético por 2 a 3 dias antes de iniciar a terapia com EUPRESSIN (maleato de enalapril)

Posologia em caso de insuficiência renal : Geralmente deve-se prolongar o intervalo entre as doses de EUPRESSIN (maleato de enalapril), ou reduzir a posologia. Em caso de disfunção renal leve (depuração de creatinina entre 30 e 80 ml/min): dose inicial 5 a 10 mg; disfunção moderada (creatinina entre 10 e 30 ml/min): 2,5 a 5 mg; e disfunção grave (creatinina 10 ml/min): 2,5 mg nos dias de diálise. Como enalapril é dialisável, deve-se ajustar a posologia à resposta da pressão arterial.

Insuficiência cardíaca congestiva : Monitorizar a pressão arterial e a função renal antes e depois de iniciar o tratamento com EUPRESSIN (maleato de enalapril), devido à possibilidade de ocorrer hipotensão e insuficiência renal na ICC. A dose inicial de EUPRESSIN (maleato de enalapril) em pacientes com insuficiência cardíaca é de 2,5 mg e deve ser administrada sob supervisão médica para se verificar o efeito inicial sobre a pressão arterial. O início da ação se dá alguns minutos após a administração. O efeito máximo sobre a pressão arterial e parâmetros hemodinâmicos é observado, em geral, nas primeiras 4 horas. Na ausência de, ou após, tratamento efetivo da hipotensão sintomática, conseqüente ao início da terapêutica com EUPRESSIN (maleato de enalapril), as doses devem ser aumentadas gradualmente, de acordo com a resposta do paciente, até a dose máxima tolerada (até 20 mg 2x ao dia). Recomenda-se que o período de titulação da dose ocorra num período variável de 2 a 4 semanas, ou a critério médico.

A dose usual de manutenção para a hipertensão é de 10 a 20 mg diários, em dose única ou dividida.

NOTA: O aparecimento de hipotensão após a dose inicial de EUPRESSIN (maleato de enalapril) não significa que esta ocorrerá durante a terapia crônica. Tal ocorrência não contra-indica o uso continuado do EUPRESSIN (maleato de enalapril).

CONDUTA NA SUPERDOSE

Estão disponíveis dados limitados sobre a superdose no homem. A mais provável manifestação de superdose seria a hipotensão, que pode ser tratada, se necessário, por infusão intravenosa de solução salina normal e, se necessário, a associação de agentes vasopressores.

EUPRESSIN 5mg
Maleato de Enalapril
Comprimidos
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

Composição, indicações, contra-indicações, precauções, interações medicamentosas, reações adversas, posologia, conduta na superdose: vide bula.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar o produto ao abrigo do calor excessivo, da luz e da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

EUPRESSIN 10mg
Maleato de Enalapril
Comprimidos
Biosintética

Contém 30 comprimidos.

Composição, indicações, contra-indicações, precauções, interações medicamentosas, reações adversas, posologia, conduta na superdose: vide bula.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Conservar o produto ao abrigo do calor excessivo, da luz e da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MS - 1.1213.0023
Resp.Téc.n.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF-SP nº 3544

Laboratórios Biosintética Ltda
Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CNPJ Nº53.162.095/0011-88
Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor 0800-151036



(cód. 2ephco1)



EUPRESSIN-H

Maleato de Enalapril / Hidroclorotiazida
10/25mg e 20/12,5mg
Comprimidos
Uso Adulto

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos de 10mg/25mg e 20mg/12,5mg. Embalagem com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 10/25 mg contém:
Maleato de Enalapril 10 mg
Hidroclorotiazida25 mg
Excipiente q.s.p.1 comprimido
(Bicarbonato de Sódio, Lactose, Amido de Milho, Amido pré-gelatinizado, Óxido de Ferro Vermelho, Estearato de Magnésio)
Cada comprimido de 20/12,5 mg contém:
Maleato de Enalapril 20 mg
Hidroclorotiazida..... 12,5 mg
Excipiente q.s.p..... 1 comprimido
(Bicarbonato de Sódio, Lactose, Amido de milho, Amido pré-gelatinizado, Óxido de Ferro Amarelo, Estearato de Magnésio)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: O Enalapril tem sido indicado no tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca crônica.
Cuidados de armazenamento: Este produto deve ser conservado ao abrigo do calor excessivo, da luz e da umidade, devendo ser armazenado em temperaturas abaixo de 36°C.

NOTA: " PRODUTO EXTREMAMENTE SENSÍVEL À UMIDADE DO AMBIENTE. SÓ RETIRE O COMPRIMIDO NO MOMENTO DA INGESTÃO. CUIDADO PARA NÃO DANIFICAR OUTRA BOLSA DE COMPRIMIDO PRÓXIMA, POIS QUANDO EXPOSTO A UMIDADE O COMPRIMIDO PERDE SUA CONSISTÊNCIA."

Prazo de validade: Desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, EUPRESSIN H (Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida) apresenta prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação. Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.
Gravidez e lactação: O Enalapril está **contra-indicado** para uso durante a gravidez e lactação. Informe sempre seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe seu médico se está amamentando. Quando a gravidez for detectada, o uso do EUPRESSIN H (Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida) deve ser descontinuado o mais breve possível.
Cuidados de Administração: Siga a orientação do seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Como a absorção do Maleato de Enalapril não é afetada pela ingestão de alimentos, os comprimidos podem ser tomados antes, durante ou após as refeições.
Interrupção do tratamento: Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Reações adversas: O Enalapril é geralmente bem tolerado; a frequência de interrupção do tratamento, como consequência dos efeitos colaterais, está próximo de 16%. Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados incluem: tosse, cefaléia (dor de cabeça), tonturas e cansaço

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

Ingestão concomitante com outras substâncias: O médico deve ter conhecimento de qualquer medicação que o paciente estiver tomando, incluindo os de origem vegetal.
Contra-indicações e precauções: EUPRESSIN-H (Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida) é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao Maleato de Enalapril, a Hidroclorotiazida ou a outros componentes da fórmula e também nos pacientes com história de angioedema relacionado ao emprego de inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA). Devido a presença da Hidroclorotiazida em sua formulação, este produto é contra-indicado em pacientes com

anúria ou hipersensibilidade à drogas derivadas de sulfonamidas, devendo ser utilizado com atenção nos pacientes com função hepática diminuída ou com doença hepática progressiva, uma vez que pequenas alterações no balanço hidro-eletrolítico podem precipitar o coma hepático. É contra-indicado o uso dos inibidores da ECA (classe de drogas da qual pertence o Maleato de Enalapril) durante a gravidez e lactação. "Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento."

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE."

ATENÇÃO: O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO (PRESSÃO ALTA) SÓ DEVE SER FEITO SOB ORIENTAÇÃO DO MÉDICO. Não compre medicamento para hipertensão sem orientação médica.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

EUPRESSIN-H (Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida) é uma combinação de um inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (Maleato de Enalapril) e um diurético (Hidroclorotiazida). O sal Maleato de Enalapril é um derivado de dois aminoácidos, L-alanina e L-prolina. Após administração oral, o Enalapril é rapidamente absorvido e, a seguir, hidrolizado a enalaprilato, que é um inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) altamente específico, de longa ação e não sulfidrílico. Pode ser usado isoladamente como terapia inicial ou associados a outros anti-hipertensivos, particularmente os diuréticos. O Enalapril inibe a formação de Angiotensina II, um potente vasoconstritor (substância que diminui o calibre dos vasos sangüíneos e aumenta a pressão arterial), que também estimula a secreção de aldosterona (substância responsável pela retenção de água e sódio no organismo). Portanto, a inibição da ECA resulta em um nível plasmático diminuído de Angiotensina II, e como consequência, leva à uma diminuição da atividade vasopressora e diminuição da secreção da aldosterona (o que pode resultar em discreto aumento nos níveis séricos do potássio). Através desta ação, o Enalapril pode também facilitar o trabalho do coração, tornando mais eficiente, o que é importante em casos de insuficiência cardíaca. O início da ação do Enalapril é suave e gradativo; inicia-se dentro de uma hora e seus efeitos geralmente continuam por 24 horas. O controle da pressão arterial é, em geral, obtido após alguns dias de tratamento.

Como resultado de seu efeito diurético, a Hidroclorotiazida aumenta a atividade da renina plasmática, a secreção de aldosterona e diminui os níveis séricos do potássio. A administração do Maleato de Enalapril bloqueia o eixo renina-angiotensina-aldosterona e tende a reverter a perda de potássio associada a terapêutica com o diurético.

EUPRESSIN-H é altamente eficaz no tratamento da hipertensão. Os efeitos anti-hipertensivo dos dois componentes são aditivos e são mantidos por pelo menos 24 horas. A administração concomitante do Maleato de Enalapril e da Hidroclorotiazida é praticamente isenta de efeitos na biodisponibilidade destas drogas, e a combinação de ambas as drogas em um mesmo comprimido é bioequivalente a administração concomitante das drogas de forma isolada. Porcentagem mais alta de pacientes hipertensos responde mais satisfatoriamente ao EUPRESSIN-H, do que a cada um dos componentes administrados isoladamente.

Farmacodinâmica

Na maioria dos pacientes estudados, após a administração oral de uma única dose de Maleato de Enalapril, o início da atividade anti-hipertensiva é observada em 1 hora com pico de ação em 4 a 6 horas.

Nas doses recomendadas, os efeitos anti-hipertensivos da monoterapia com o Maleato de Enalapril tem sido mantidos por pelo menos 24 horas. Porém, em alguns pacientes os efeitos podem se encontrar diminuídos no final do intervalo da dose preconizada, tal fato é observado com menor frequência com a administração concomitante do Enalapril com a Hidroclorotiazida. O mecanismo de ação anti-hipertensivo das tiazidas permanece desconhecido. As tiazidas normalmente não alteram a pressão arterial dos indivíduos normotensos. A Hidroclorotiazida é um diurético e um anti-hipertensivo, sua ação sobre o túbulo renal distal aumenta a excreção de sódio e cloretos em porções semelhantes, e a natriurese pode ser acompanhada de alguma perda de potássio e bicarbonato. Após seu uso oral a diurese começa em aproximadamente 2 horas, com pico em 4 horas e término em aproximadamente 6 a 12 horas.

A Hidroclorotiazida não é metabolizada, mas é eliminada pelos rins, e seus níveis plasmáticos são encontrados em pelo menos 24 horas, sendo sua meia vida plasmática entre 5,6 e 14,8 horas, sendo 61% da dose oral eliminada de forma inalterada pelos rins em 24 horas. A Hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária, mas não a hematoencefálica.

INDICAÇÕES

O Enalapril tem sido indicado no tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca crônica. EUPRESSIN-H é indicado em pacientes nos quais a terapêutica combinada é adequada.

CONTRA-INDICAÇÕES

EUPRESSIN-H (Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida) é contra-indicado a indivíduos que tenham demonstrado hipersensibilidade ao Maleato de Enalapril, a Hidroclorotiazida ou a

outros componentes da formula e tambem nos pacientes com historia de edema angioneurótico relacionado ao tratamento com inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina. Devido a presença de Hidroclorotiazida em sua formulação, este produto está contra-indicado em pacientes com anúria ou hipersensibilidade à drogas derivadas das sulfonamidas. É contra-indicado o uso dos inibidores da ECA (classe de drogas da qual pertence o Maleato de Enalapril) durante a gravidez e lactação. Veja também: PRECAUÇÕES

PRECAUÇÕES

Hipotensão e desequilíbrio hidro-eletrolítico

Como com qualquer terapêutica anti-hipertensiva, pode ocorrer hipotensão em alguns pacientes. Os pacientes devem ser observados quanto aos sinais clínicos de desequilíbrio hidro-eletrolítico, por exemplo: depleção de volume, hiponatremia, alcalose hipoclorêmica, hipomagnesemia ou hipocalcemia, que podem ocorrer durante diarreia ou vômitos. Determinações periódicas de eletrólitos séricos devem ser efetuadas a intervalos apropriados nestes pacientes. Deve ser dada particular atenção quando a terapia for administrada a pacientes com cardiopatia isquêmica ou doença vascular cerebral, pois uma redução excessiva na pressão arterial poderia resultar em infarto do miocárdio ou A.V.C. Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição supina, e, se necessário, deve receber infusão de solução salina normal. Hipotensão transitória não é contra-indicação a doses posteriores. Após restabelecimento da PA e do volume sanguíneo efetivo, a re-instituição da terapêutica a doses reduzidas pode ser possível, ou pode-se optar pelo uso apropriado de qualquer dos componentes isoladamente.

Deterioração da Função Renal

Os tiazídicos não são os diuréticos apropriados para uso em pacientes com função renal deteriorada e não são eficazes com valores de "clearance" de creatinina abaixo de 30 ml/min. (isto é, insuficiência renal moderada ou severa). EUPRESSIN-H não deve ser administrado a pacientes com insuficiência renal até que a titulação dos componentes individuais tenha estabelecido a necessidade das doses a serem utilizadas com a combinação.

Alguns pacientes hipertensos, sem aparente dano renal, têm desenvolvido aumentos discretos e transitórios de uréia e creatinina séricas, quando submetidos à terapêutica combinada de enalapril e diurético. Se isto ocorrer durante o tratamento com EUPRESSIN-H, a combinação deve ser interrompida. Pode-se reiniciar o tratamento com doses menores ou optar por um dos componentes isoladamente.

Em alguns pacientes, com estenose bilateral da artéria renal ou estenose de uma artéria renal em rim único, têm sido relatados aumentos de uréia e creatinina séricas com o uso de inibidores de enzima de conversão. Estes aumentos são geralmente reversíveis após interrupção da terapêutica.

Hepatopatias
As tiazidas devem ser utilizadas com cautela em pacientes com disfunção hepática e hepatopatias progressivas, pois pequenas alterações do balanço hídrico e eletrolítico podem precipitar o coma hepático.

Cirurgia / Anestesia

Em pacientes que se submetem a cirurgias de grande porte ou durante anestesia com agentes que produzam hipotensão, enalapril pode bloquear a formação de angiotensina II secundária a liberação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão atribuída a este mecanismo, a correção pode ser feita através da expansão de volume. As tiazidas podem aumentar a resposta à tubocurarina.

Efeitos Metabólicos e Endócrinos

As tiazidas podem prejudicar a tolerância à glicose. Podem ser necessários ajustes na posologia de agentes hipoglicemiantes, incluindo insulina.
As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e causar elevações leves e intermitentes de cálcio sérico, hipercalcemia importante pode ser evidência de hiperparatireoidismo subclínico. A terapêutica com tiazídicos deve ser interrompida antes da realização de testes de função paratireoideana.
A terapêutica com tiazídicos pode precipitar hiperuricemia e/ou gota em certos pacientes. Entretanto, Enalapril pode aumentar o ácido úrico urinário e, portanto, atenuar o efeito hiperuricemiante da Hidroclorotiazida.

Hipersensibilidade / Edema Angioneurótico

Edema angioneurótico de face, extremidades, lábios, glote e/ou laringe tem sido relatado raramente em pacientes tratados com inibidores da enzima de conversão, incluindo Maleato de Enalapril. Em tais casos, o Maleato de Enalapril deve ser interrompido imediatamente e o paciente deve ser observado atentamente até o desaparecimento do edema. Nos casos em que o edema tenha sido confinado a face e lábios, a condição normalmente se resolve sem tratamento, entretanto, anti-histamínicos têm sido úteis no alívio dos sintomas. O edema angioneurótico associado a edema de laringe pode ser fatal. Quando existe envolvimento de língua, glote ou laringe, de modo a produzir obstrução das vias aéreas, deve-se administrar imediatamente solução de epinefrina subcutânea 1:1000 (0,3 a 0,5 ml) e instituir outras terapêuticas apropriadas. Em pacientes recebendo tiazídicos, reações de sensibilidade podem ocorrer com ou sem história de alergia ou asma brônquica. Exacerbação ou atividade de lupo eritematoso sistêmico tem sido relatado com o uso de tiazídicos. Recomenda-se abster se do uso de bebidas alcoólicas, uma vez que o álcool pode potencializar o efeito do medicamento.

Uso na Gravidez

É contra-indicado o uso de EUPRESSIN H em grávidas

O uso rotineiro de diuréticos em mulheres grávidas saudáveis não é aconselhável e

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

EUPRESSIN-H é apresentado como comprimidos para administração oral. A posologia de EUPRESSIN-H deve ser determinada primariamente pela experiência com o Maleato de Enalapril.

A dose de cada paciente deve ser individualizada. A dose de EUPRESSIN-H 10/25 mg ou de EUPRESSIN-H 20/12,5 mg deverá ser determinada pela titulação de cada componente individualmente.

Deve ser levado em conta que os pacientes em tratamento anti-hipertensivo combinado usualmente não necessitam doses de Hidroclorotiazida maior que 50 mg/dia ou de enalapril maior que 40 mg/dia. Portanto a dose de EUPRESSIN-H em qualquer de suas duas formas de apresentação não deve ultrapassar 2 comprimidos ao dia.

Hipertensão Arterial

Em hipertensão, a dose usual é um comprimido de 10/25 mg ou 20/12,5 mg, conforme o caso, administrado uma vez ao dia. Se necessário, a posologia pode ser aumentada para dois comprimidos, administrados uma vez ao dia.

Terapia Diurética Anterior

Pode ocorrer hipotensão sintomática após a dose inicial de EUPRESSIN-H; isto é mais provável em pacientes que estão depletados de sal ou volume, como resultado de terapia diurética anteriormente utilizada. Esta deve ser descontinuada 2 a 3 dias antes do início do uso de EUPRESSIN-H.

Posologia na Insuficiência Renal

Os tiazídicos não são diuréticos apropriados para uso em pacientes com insuficiência renal e não são eficazes com valores de "clearance" de creatinina abaixo de 30 ml/min. (isto é, insuficiência renal moderada ou severa). Em pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 80 ml/min., EUPRESSIN-H.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Laboratórios Biosintética Ltda

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CGC nº 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira





MINOR 20 mg - Comprimidos

Lovastatina

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 20 mg. Embalagem com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de MINOR Lovastatina 20 mg contém:
Lovastatina 20 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido
(Celulose Microcristalina, Lactose, Estearato de Magnésio, Butilhidroxianisol, Amido Pré-Gelatinizado)

|USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Cuidados de armazenamento: Mantenha o produto na embalagem original, em local fresco e protegido da luz.
Prazo de validade: Desde que sejam observados os cuidados de armazenamento, MINOR Lovastatina apresenta prazo de validade de 24 meses (ver embalagem externa). Não utilize o produto após o vencimento do prazo de validade.
Ação esperada do medicamento: MINOR Lovastatina contém uma substância que reduz a produção de colesterol, diminuindo sua concentração no sangue. O colesterol é um dos tipos de gordura implicados no aparecimento de aterosclerose.
MINOR Lovastatina é utilizado como tratamento de manutenção a longo prazo, geralmente associado com uma dieta específica, pobre em colesterol. A posologia adequada será determinada pelo médico.

Gravidez: MINOR Lovastatina é contra-indicado nos períodos de gravidez e amamentação. Se ocorrer gravidez durante o uso de MINOR Lovastatina , suspenda o tratamento e avise prontamente o médico.
Cuidados na interrupção do tratamento: O tratamento deve ser seguido conforme solicitado pelo médico. É muito importante seguir as recomendações médicas.

Reações adversas: MINOR Lovastatina geralmente é bem tolerado. Raramente podem ocorrer flatulência, diarreia, constipação e náuseas durante o uso. Se ocorrerem sensações ou sintomas desagradáveis, especialmente dor ou dolorimentos musculares, acompanhados ou não de febre ou mal-estar, o médico deve ser avisado prontamente.

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

Ingestão concomitante com outras substâncias: O médico deve ter conhecimento da medicação que o paciente estiver tomando, portanto, informe o seu médico se estiver usando qualquer outra medicação.

Contra-indicações e precauções: MINOR Lovastatina é contra-indicado nos casos de hipersensibilidade a qualquer componente do produto, em pacientes com hepatopatias ativas e nos períodos de gravidez e amamentação.

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODOS DE AÇÃO

MINOR Lovastatina é um potente inibidor da síntese endógena do colesterol, sendo, portanto, um agente redutor do colesterol.

MINOR Lovastatina é uma lactona que, após a absorção gastrointestinal, é

rapidamente hidrolisada para o hidroxiácido aberto, um inibidor competitivo da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, uma enzima que catalisa uma etapa precoce e limitante na biossíntese do colesterol. Como resultado, reduz as concentrações de colesterol plasmático total, a lipoproteína de baixa densidade (LDL) e a lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), ligadas ao colesterol. A apolipoproteína B também é reduzida substancialmente durante o tratamento com MINOR Lovastatina. Como cada partícula de LDL contém uma molécula de apolipoproteína B e como pouca apolipoproteína B é encontrada em outras lipoproteínas, isto sugere fortemente que MINOR Lovastatina não causa meramente uma perda de colesterol da LDL, mas também reduz a concentração de partículas de LDL circulantes.

Adicionalmente, MINOR Lovastatina reduz o VLDL-colesterol, aumenta moderadamente o HDL-colesterol e reduz os triglicerídios plasmáticos. MINOR Lovastatina é um inibidor específico da HMG-CoA redutase, a enzima que catalisa a conversão de HMG-CoA para mevalonato. Em virtude desta conversão ser um passo precoce na biossíntese do colesterol, a terapia com MINOR Lovastatina presumivelmente não causa acumulação de esteróis potencialmente tóxicos. Além disso, a HMG-CoA é rapidamente metabolizada de volta a acetil-CoA que participa em muitos processos de biossíntese no organismo.

Em estudos com animais, após doses orais, a lovastatina demonstrou alta seletividade pelo fígado, onde atinge concentrações substancialmente mais altas do que nos demais tecidos. A lovastatina é largamente extraída na primeira passagem pelo fígado, seu local primário de ação, com subsequente excreção da droga pela bile.

MINOR Lovastatina foi estudado no tratamento da hipercolesterolemia primária, quando a dieta foi insuficiente. MINOR Lovastatina é altamente eficaz na redução do LDL-colesterol e colesterol total, nas formas de hipercolesterolemia familiar heterozigótica e não-familiar e na hiperlipidemia mista, quando o colesterol elevado preocupa. Observa-se uma resposta em duas semanas, e resposta terapêutica máxima ocorre em quatro a seis semanas. A resposta é mantida enquanto durar a terapia. MINOR Lovastatina pode ser usado com outros agentes redutores do colesterol, tais como sequestradores de ácidos biliares, em pacientes com hipercolesterolemia grave.

MINOR Lovastatina é eficaz na hipercolesterolemia primária não-complicada de pacientes com diabetes controlada do tipo I (insulino-dependente) ou II (não-insulino-dependente). As reduções dos lípides plasmáticos são semelhantes às reportadas em populações não diabéticas. O controle da glicose não foi afetado.

INDICAÇÕES

Redução dos níveis de colesterol total e LDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária, quando a resposta à dieta e outras medidas não-farmacológicas isoladas forem inadequadas. MINOR Lovastatina reduz o colesterol total e o LDL-colesterol e eleva o HDL-colesterol; portanto, MINOR Lovastatina reduz os índices de colesterol total/HDL-colesterol e LDL-colesterol/HDL-colesterol.

Redução dos níveis elevados de colesterol em pacientes com hipercolesterolemia combinada e hipertrigliceridemia, quando a hipercolesterolemia for a anormalidade mais preocupante.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente deste produto. Doença hepática ativa ou elevações persistentes não-explicadas das transaminases séricas. Gravidez e lactação (veja também PRECAUÇÕES).

PRECAUÇÕES

Efeitos hepáticos: em estudos clínicos, elevações importantes das transaminases (maiores que 3 vezes o limite normal superior da normalidade) ocorreram em poucos pacientes, geralmente após 3 e 12 meses do início da terapia com MINOR (Lovastatina), mas sem desenvolvimento de icterícia ou outros sinais ou sintomas clínicos. Não houve evidência de hipersensibilidade. Foi feita biópsia hepática em um destes pacientes, que mostrou hepatite focal discreta. Alguns dos pacientes tinham alterações de função hepática antes da introdução de MINOR Lovastatina, e/ou consumiram quantidades consideráveis de álcool. Nos pacientes que tiveram a terapia interrompida ou suspensa por causa do aumento nas transaminases, inclusive no paciente submetido à biópsia, os níveis de transaminases voltaram lentamente aos níveis pré-tratamento.

Em uma avaliação clínica expandida de 48 semanas com lovastatina realizada em 8.245 pacientes, a incidência de aumentos importantes (acima de três vezes o limite normal)

terapêutica também pareceu ser proporcionalmente maior em relação à dose utilizada.

Em virtude da aparente relação entre níveis plasmáticos aumentados dos metabólitos ativos da lovastatina e miopatia, a posologia diária não deve exceder 20 mg/dia nos pacientes que recebem imunossupressores (ver POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO). Mesmo nesta posologia, os benefícios e riscos de usar a lovastatina em pacientes recebendo imunossupressores devem ser cuidadosamente considerados.

Deve-se considerar a possibilidade de interromper a terapia com lovastatina em qualquer paciente com doença aguda grave sugestiva de miopatia, ou apresentando fator de risco predispondo ao desenvolvimento de insuficiência renal secundária à rabdomiólise, tais como: infecção aguda grave, hipotensão, cirurgia de grande porte, trauma, distúrbios metabólicos, endócrinos ou eletrolíticos intensos e convulsões não-controladas.

Os pacientes devem ser avisados para relatarem prontamente qualquer dor, dolorimento ou fraqueza muscular não explicados, particularmente se acompanhados de febre ou mal-estar.

Exames oftalmológicos: estudos realizados em cães mostraram que o uso de altas doses de lovastatina, acima de 38 vezes a máxima dose terapêutica humana, foi associado ao aparecimento de catarata. Antes da administração de lovastatina a pacientes em estudos clínicos, foi observada alta incidência de alterações do cristalino. Nestes estudos, houve tanto aumento quanto diminuição de prevalência relatada de opacidades no exame final (5 a 15 meses após o início do tratamento), que não foram notadas no exame inicial. Por outro lado, 45 pacientes tiveram opacidades notadas no exame inicial, que não foram vistas no exame final.

Opacidades Lenticulares

Número de pacientes: 431			
Inicial	Novas	Perdidas	Exame final (%)
147 (34,1%)	34	45	136 (31,6%)

Estes dados não indicaram um efeito adverso da lovastatina no cristalino humano. Entretanto, por causa da alta prevalência de anormalidades lenticulares nesta população de pacientes, os doentes colocados sob terapia com lovastatina devem ser submetidos a exames oculares antes ou logo após o início do tratamento e depois, conforme apropriado.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica: em pacientes com a rara hipercolesterolemia familiar homozigótica, MINOR Lovastatina é menos eficaz, possivelmente porque esses pacientes não têm receptores funcionais de LDL. MINOR Lovastatina parece causar mais aumentos de transaminases nestes pacientes homozigóticos (veja EFEITOS COLATERAIS).

Hipertrigliceridemia: MINOR Lovastatina tem efeito moderadamente redutor dos triglicerídios e não é indicado para a hipertrigliceridemia, quando esta for a anormalidade mais importante (isto é, hiperlipidemia tipos I, IV e V).

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

MINOR Lovastatina é contra-indicado na gravidez. A aterosclerose é um processo crônico e a descontinuação de agentes hipolipemiantes durante a gravidez deve ter pequeno impacto no resultado do tratamento a longo prazo de hipercolesterolemia primária. Ademais, o colesterol e outros produtos de biossíntese do colesterol são componentes essenciais para o desenvolvimento do feto, incluindo síntese de esteróides e das membranas celulares. Em virtude da capacidade dos inibidores da HMG-CoA redutase, tais como MINOR Lovastatina , de diminuir a síntese do colesterol e possivelmente de outros produtos da cadeia biossintética, MINOR Lovastatina pode causar dano fatal se administrado a uma gestante (veja CONTRA-INDICAÇÕES). MINOR (Lovastatina) deve ser administrado a mulheres férteis somente quando as pacientes não tiverem intenção de conceber. Se a paciente ficar grávida enquanto estiver usando o medicamento, MINOR (Lovastatina) deve ser descontinuado e a paciente avisada dos riscos potenciais para o feto.

Não se sabe se MINOR Lovastatina é excretado no leite humano. Em virtude de muitas drogas serem excretadas no leite e por causa do seu potencial para reações graves em lactentes, as pacientes que usam MINOR Lovastatina não devem amamentar suas crianças (veja CONTRA-INDICAÇÕES).

USO PEDIÁTRICO

A segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas.

USO EM IDOSOS

Em um estudo controlado com pacientes idosos, com idade acima de 60 anos, a eficácia pareceu ser semelhante àquela vista na população geral e não houve aumento aparente na frequência de achados adversos clínicos e laboratoriais.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Drogas imunossupressoras, genfibrozila, niacina (ácido nicotínico), eritromicina: veja PRECAUÇÕES - Efeitos Musculares.

Derivados de cumarínicos: Quando lovastatina e anticoagulantes cumarínicos são administrados concomitantemente, o tempo de protrombina pode aumentar em alguns pacientes. Nos indivíduos que já tomam anticoagulantes, o tempo de protrombina deve ser determinado antes de iniciar a lovastatina e, depois, com a periodicidade recomendada para os pacientes tratados com cumarínicos.

Antipirina: a antipirina (dipirona ou pirazolona) é um modelo para as drogas metabolizadas pelo sistema de enzimas microsossomais hepáticas (sistema de citocromo P450). Em virtude de MINOR Lovastatina não ter qualquer efeito na farmacocinética de antipirina, não se esperam interações com outras drogas metabolizadas por este mecanismo.

Propranolol: em voluntários normais, não houve interação farmacocinética ou farmacodinâmica clinicamente significativa com administração concomitante de doses únicas de MINOR Lovastatina e propranolol.

Digoxina: em pacientes com hipercolesterolemia, a administração concomitante de MINOR Lovastatina e digoxina não teve efeito nas concentrações plasmáticas desta última.

Outras terapias concomitantes: em estudos clínicos, MINOR Lovastatina foi usado concomitantemente com beta-bloqueadores, bloqueadores de entrada de cálcio, diuréticos e antiinflamatórios não hormonais, sem evidências de interações adversas clinicamente significativas.

REAÇÕES ADVERSAS

MINOR Lovastatina é geralmente bem tolerado; para maior parte dos pacientes, os efeitos colaterais foram leves e transitórios.

Em estudos clínicos controlados, os efeitos colaterais (considerados possíveis, prováveis ou definidamente ligados à droga) que ocorreram com frequência maior do que 1% foram: flatulência, diarreia, constipação, náuseas, dispepsia, tonturas, visão embaçada, cefaléia, câibras e mialgias, erupções cutâneas e dor abdominal. Os pacientes que receberam medicamentos controle ativos tiveram incidência igual ou maior de queixas gastrointestinais. Outros efeitos colaterais que ocorreram com incidências de 0,5 a 1% foram: fadiga, prurido, boca seca, insônia, alterações do sono e disgeusia. Raramente ocorreram: hepatite, síndrome de hipersensibilidade, eritema multiforme, necrólise epidérmica torácica, miopatia e rabdomiólise.

Em um estudo clínico expandido de 48 semanas com lovastatina, comparando-a com placebo, as experiências adversas relatadas foram semelhantes àsquelas dos estudos iniciais, e a incidência com droga e placebo não foi estatisticamente diferente. Os seguintes efeitos colaterais foram relatados desde que o medicamento começou a ser comercializado: hepatite, icterícia colestática, vômitos, anorexia, parestesias, distúrbios psíquicos (incluindo ansiedade), eritema multiforme (incluindo síndrome de Stevens-Johnson) e necrólise epidérmica tóxica.

Foi relatada raramente uma síndrome aparentemente de hipersensibilidade, que inclui uma ou mais das seguintes características: anafilaxia, angioedema, síndrome semelhante ao lupus eritematoso , polimialgia reumática, trombocitopenia, vasculite, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, fator antinúcleo positivo, VHS elevada, artralgias, artrite, urticária, astenia, fotossensibilidade, febre, rubor facial, calafrios, dispnéia e mal-estar.

Relação causal desconhecida: foi relatada neuropatia periférica em um paciente, mas não foi estabelecida relação de causa e efeito com MINOR Lovastatina . Medidas de resposta visual evocada, condução nervosa e eletromiografia foram realizadas em mais de 30 pacientes recebendo **MINOR Lovastatina** , sem evidência de efeito neurotóxico.

Achados laboratoriais: raramente foram relatados aumentos importantes e persistentes

das transaminases séricas (veja PRECAUÇÕES); entretanto, as alterações dos testes de função hepática incluindo elevação de fosfatase alcalina e bilirrubina têm sido leves e transitórias. Aumentos nos níveis de CPK (atribuíveis à fração não cardíaca de CPK) foram relatados. Estes têm sido geralmente leves e transitórios, raramente sendo reportadas elevações intensas (veja PRECAUÇÕES - Efeitos Musculares).

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

O paciente deve ser colocado em uma dieta padrão redutora de colesterol, antes de receber MINOR Lovastatina e deve continuar a dieta durante a terapia medicamentosa.

A dose inicial recomendada é 20 mg, uma vez ao dia, administrados com a refeição noturna. Doses diárias únicas dadas com a refeição noturna foram mais eficazes do que a mesma dose dada na refeição matinal, talvez porque o colesterol seja sintetizado principalmente à noite. Em pacientes com hipercolesterolemia leve a moderada, a dose inicial pode ser de 10 mg/dia. Ajustes posológicos, se necessários, devem ser feitos em intervalos não menores do que 4 semanas, até o máximo de 80 mg por dia, em dose única ou em doses dividida nas refeições diurna e noturna.

As doses divididas (duas vezes ao dia) tendem a ser ligeiramente mais eficazes do que doses diárias únicas.

Em pacientes que usam drogas imunossupressoras concomitantemente com lovastatina, a dose máxima recomendada é de 20 mg/dia (veja PRECAUÇÕES - Efeitos Musculares).

A posologia do MINOR Lovastatina deve ser reduzida se os níveis de LDL-colesterol caírem abaixo de 75 mg/dl (1,94 mmol/l) ou se o colesterol plasmático total cair a menos do que 140 mg/dl (3,6 mmol/l).

Terapia concomitante: MINOR Lovastatina é eficaz isolado ou associado a seqüestradores de sais biliares.

Posologia na insuficiência renal: MINOR Lovastatina não sofre excreção renal significativa; portanto, modificações posológicas não devem ser necessárias em pacientes com insuficiência renal moderada.

SUPERDOSE

Devem ser adotadas medidas gerais e a função hepática deve ser monitorizada.

Cinco voluntários humanos receberam doses de até 200 mg de lovastatina em dose única, sem efeitos adversos clinicamente significativos. Alguns poucos casos de superdose acidental foram relatados; nenhum paciente teve qualquer sintoma específico e todos recuperaram-se sem seqüelas. A maior dose ingerida foi de 5-6 g.

Até que se obtenha mais experiência, não há tratamento específico recomendado para a superdose de MINOR Lovastatina .

A eliminação dialítica da lovastatina e seus metabólitos no homem não é conhecida no presente.

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA, QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Resp.Técnn.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF SP-3544

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira



ECG, cardiopatia isquêmica com ou sem síndrome anginosa, seqüelas de infarto do miocárdio. Na profilaxia e tratamento da síndrome de Wolff-Parkinson-White.

CONTRA-INDICAÇÕES

Bradicardias sinusiais, bloqueio sinoatrial, excitabilidade atrial ou ventricular associada a bloqueio atrioventricular, hipotensão arterial grave. Gravidez, salvo em casos excepcionais, em razão do risco tireoidiano fetal. Hiper e hipotireoidismo.

PRECAUÇÕES

Devido à presença de iodo na fórmula, o tratamento de pacientes com antecedentes tireoidianos pessoais e familiares, se for necessário, deve ser feito com posologia mínima ativa sob supervisão médica. Deve-se evitar associações com IMAO e betabloqueadores e ter cautela no emprego com outros antiarrítmicos.

Microdepósitos de córnea; alterações de visão:

Os microdepósitos de córnea aparecem na maioria dos adultos tratados com amiodarona e podem em um pequeno número de pacientes produzir sintomas, tais como, halos visuais ou visão borrada. Esses microdepósitos de córnea são inteiramente reversíveis após redução da dose ou interrupção de tratamento. Microdepósitos de córnea assintomáticos não são, portanto, razão para reduzir a dose ou interromper o tratamento.

Fotossensibilidade

Reações de fotossensibilidade induzida pela amiodarona já foram relatadas. Assim, recomenda-se aos pacientes em tratamento o uso de cremes à base de filtros-solares ou proteção com roupa das regiões do corpo expostas ao sol.

Anormalidades Tireoideanas

Como amiodarona libera iodo inorgânico no organismo, pode causar hipo ou hipertireoidismo. Assim, a função tireoideana deverá ser estudada antes do início do tratamento e, periodicamente, durante a terapêutica, particularmente em pacientes idosos, e em pacientes com disfunção tireoideana.

Distúrbios Eletrolíticos

Uma vez que as drogas antiarrítmicas podem ser ineficazes, ou mesmo arritmogênicas em pacientes com hipocalemia, qualquer deficiência de potássio ou magnésio, deverá ser corrigida antes de iniciar-se o tratamento com amiodarona.

ADVERTÊNCIA

Amiodarona pode causar uma síndrome clínica de dispnéia progressiva e tosse acompanhada por alterações funcionais radiográficas e patológicas mostrando um processo intersticial pulmonar, algumas vezes denominado alveolite ou pneumonite intersticial. A freqüência desta reação é geralmente reduzida e ocorre em pacientes quando em tratamento por mais de um ano. Esta síndrome é usualmente reversível quando amiodarona é descontinuada ou quando tratada com terapia esteróide, mas alguns casos severos e até fatais já foram relatados na literatura médica mundial. Assim, qualquer sintoma respiratório novo em paciente sob tratamento com amiodarona, deve sugerir a possibilidade de uma reação adversa pulmonar, sendo necessário a avaliação clínica da função pulmonar. Quando o paciente é submetido a tratamento prolongado, recomenda-se a avaliação pulmonar periódica cada 3 a 6 meses.

Exacerbação de Arritmias

Amiodarona, do mesmo modo que outros agentes antiarrítmicos, pode causar exacerbações sérias da arritmia presente. Tal tipo de exacerbação pode incluir fibrilação ventricular, taquicardia ventricular incessante, aumento da resistência à cardioversão e taquicardia ventricular polimórfica associada com prolongamento de QT (Torsade de Pointes).

Alterações Hepáticas

Elevações nos níveis de enzimas hepáticas podem ocorrer em pacientes submetidos à terapia com amiodarona, em geral não acompanhados de sintomatologia clínica. Se este aumento exceder a três vezes os níveis normais a redução de dosagem ou a suspensão do tratamento com amiodarona deve ser considerada.

As reações colaterais da amiodarona são mais comuns em pacientes submetidos a doses mais elevadas (400 mg por dia ou mais). Assim, para reduzir a ocorrência das reações adversas, o médico deve fazer todo esforço no sentido de estabelecer a dose efetiva mais baixa possível para cada paciente em específico.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Digitálicos

O uso de amiodarona em pacientes recebendo terapêutica digitálica, usualmente produz aumentos da concentração sérica do digital. Assim, ao iniciar a terapêutica com amiodarona, a dose da terapia digitálica deve ser reduzida em aproximadamente 50% ou suspensa.

Anticoagulantes

A potenciação da resposta anticoagulante do tipo warfarin já foi reportada em pacientes usando amiodarona. Portanto, recomenda-se a redução em um terço a 50% na dose do anticoagulante, bem como a freqüente monitoração no tempo de protrombina em pacientes usando amiodarona.

EFEITOS COLATERAIS

Efeitos gastrintestinais como gastrites, náuseas e vômitos e, ainda, fotodermatoses são raros na posologia habitual. Nos casos de aplicação endovenosa direta, eventualmente podem aparecer hipotensão transitória, sensação de calor, sudoreses e náuseas. Hipertireoidismo, hipotireoidismo. Opacificação da córnea (microdepósitos) pode ocorrer, sendo, no entanto, inteiramente reversível e não acarretando distúrbios funcionais da visão. O uso de colírios contendo derivados metilcelulósicos pode diminuir ou mesmo prevenir o aparecimento deste quadro clínico.

Reações do tipo fadiga, mal-estar, tremores, movimentos involuntários e redução na coordenação motora, são reações comuns, mas não significando razão clínica para interrupção do tratamento e, em geral, melhoram com a redução da dose.

POSOLOGIA

Comprimidos

Dose inicial: 1 comprimido 3 vezes por dia, durante 8 a 10 dias consecutivos.
Dose de manutenção: 1 comprimido por dia, ou a critério médico. A cada semana, o tratamento pode ser interrompido por 2 dias (fins de semana).
A dose máxima diária é de 6 comprimidos (1.200 mg).

Ampolas

Aplicação endovenosa direta: 5 mg/kg de peso corporal. Em média 2 a 3 ampolas por via endovenosa com duração não inferior a 30 segundos.

Perfusão endovenosa contínua: 5 mg/kg de peso corporal. A diluição deve ser feita na proporção de 1 ampola para cada 125 ml de solução glicosada isotônica, durante 20 minutos a 2 horas. Esta dose poderá ser repetida nas 24 horas, até um total de 8 ampolas (1.200 mg). Após obter-se melhora clínica, a terapêutica deve ser substituída por miodaron comprimidos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0014
Resp.Téc.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF SP-3544

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91

Taboão da Serra - SP

CGC nº 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

(cod. Nifelat)



NIFELAT

Nifedipina e atenolol
10 / 25 mg e 20 / 50 mg
Cápsulas

USO ADULTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Cápsulas 10/25 mg - Caixas com 28 unidades.

Cápsulas 20/50 mg - Caixas com 28 unidades.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de 10/25 mg contém:
Nifedipina (microcomprimido na forma retard) 10 mg
Atenolol 25 mg
Excipiente q.s.p. 1 cápsula

Cada cápsula de 20/50 mg contém:
Nifedipina (microcomprimido na forma retard) 20 mg
Atenolol 50 mg
Excipiente q.s.p. 1 cápsula

USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- . Proteja o medicamento do calor, da luz e da umidade.
- . Prazo de validade: vide cartucho. Não tome este medicamento ou qualquer outro após a data de vencimento.
- . **NIFELAT** contém duas substâncias que atuam em conjunto baixando a pressão elevada e reduzindo os sintomas de angina de peito. **NIFELAT** age durante 24 horas após ser ingerido.
- . Caso ocorra gravidez durante o tratamento com este medicamento informe seu médico.
- . Siga corretamente a forma de usar recomendada pelo médico. Não interrompa ou associe outros remédios para baixar a pressão sem orientação médica.
- . Se durante o tratamento aparecerem reações desagradáveis como sensação de pressão na cabeça, náuseas, rubor e/ou sensação de calor na face, informe seu médico. Estes sintomas em geral desaparecem após 72 horas.

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

. **NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.**

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

A Nifedipina, composto dihidropiridínico, é o mais potente antagonista do cálcio e seu mecanismo de ação baseia-se no bloqueio da passagem do cálcio dos espaços extracelulares para as fibras do miocárdio e dos músculos vasculares com conseqüente diminuição da contratilidade. Como efeito dessa ação ocorre a vasodilatação da rede coronariana com maior oferta de oxigênio ao miocárdio, bem como diminuição da resistência vascular periférica, devido à vasodilatação sistêmica, baixa da pressão arterial, aumento de débito cardíaco e ligeiro aumento da frequência cardíaca. O Atenolol é um beta-bloqueador cardiosseletivo beta 1, que não possui atividade simpaticomimética nem atividade estabilizadora de membrana. Sua longa meia-vida plasmática permite a terapêutica em dose única diária na maioria dos pacientes. Estudos clínicos indicaram que o Atenolol é totalmente compatível com outros agentes anti-hipertensivos como antagonistas do cálcio e diuréticos.

A associação do Atenolol e Nifedipina produz efeitos antianginosos superiores aos

verificados com cada agente isolado. O aumento reflexo da frequência cardíaca provocado pela Nifedipina é contrabalanceado pelo Atenolol e ocorre idêntico efeito quanto ao aumento do tonus do sistema nervoso simpático. De outro lado, a tendência dos beta-bloqueadores em aumentar a resistência vascular coronariana é atenuada pela manifestação induzida pela Nifedipina.

INDICAÇÕES

Tratamento da hipertensão arterial e/ou insuficiência coronariana.

CONTRA-INDICAÇÕES

Bloqueio aurículo-ventricular de 2º e 3º graus, bloqueio sinoatrial, síndrome do nóculo sinusal, insuficiência cardíaca congestiva descompensada, choque cardiogênico, infarto recente do miocárdio, bradicardia acentuada, hipotensão acentuada, asma brônquica e período de gravidez. Não deve ser administrado: em pacientes usando amiodarona, nem junto com verapamil. Pacientes com hipersensibilidade conhecida aos princípios ativos.

PRECAUÇÕES

O uso de **NIFELAT** não é recomendado ou deve ser feito com muita cautela em pacientes com angina pectoris severa e/ou estenose importante dos três vasos coronários.
Em pacientes portadores de doenças respiratórias obstrutiva um eventual broncoespasmo ocorrido com o emprego de **NIFELAT** pode ser rapidamente eliminado com broncodilatadores habituais como salbutamol, fenoterol ou isoprenalina.
Devido à ação hipotensora do medicamento a capacidade de reação pode variar individualmente, fato que deve ser considerado ao dirigir veículos ou operar máquinas, em especial no início do tratamento.
Não administrar doses superiores a 75 mg de Atenolol em casos de insuficiência renal com clearance de creatinina inferior a 50 ml/min.
Não existe ainda suficiente experiência sobre o uso da associação Nifedipina e Atenolol em pacientes com insuficiência renal severa.
Deve ser introduzido somente após compensação em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.
O tratamento não deve ser descontinuado abruptamente. Em caso de cirurgia, concomitante com o tratamento com **NIFELAT**, deve-se tomar cuidado com agentes anestésicos, tais como: éter, ciclopropano e tricloroetileno.
Se ocorrer dominância vagal a atropina (injeção de 1 a 2 mg por via intravenosa) pode corrigi-la.

USO NA GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Como ocorre com qualquer droga, **NIFELAT** não deve ser administrado na gravidez, a não ser que o seu uso seja essencial. Não há evidência de teratogenicidade em estudos em animais. Deve-se avaliar os possíveis riscos contra os benefícios, quando a droga for usada por mulheres grávidas ou que possam engravidar. É possível sua excreção no leite materno, portanto não é recomendado seu uso por mães que amamentam.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pode ocorrer potencialização da ação hipoglicêmica da insulina e antidiabéticos orais, e mascaramento de sintomas hipoglicêmicos.
Com o uso concomitante de reserpina, alfa metildopa, clonidina, guanetidina pode ocorrer acentuada redução tensional e da frequência cardíaca. Se **NIFELAT** e clonidina forem administrados concomitantemente, a clonidina não deve ser descontinuada antes que o uso de **NIFELAT** tenha sido interrompido por vários dias.
NIFELAT deve ser administrado com cautela em pacientes que fazem uso de digitálicos e/ou diuréticos, pois tanto os digitálicos como o Atenolol diminuem a condução AV. Quando a Nifedipina é administrada com digoxina ocorre aumento dos níveis de digoxina, podendo ocorrer exacerbação de efeito.
Quando Atenolol é administrado com vasoconstritores (p.e.: adrenalina, anfetamina, fenilefrina) pode ocorrer hipertensão severa.
O uso de beta-bloqueadores e relaxantes musculares (p.e.: meprobamato, fenilpropilcarbamato, cloroxazona) pode gerar potenciação do atenolol.
Os sais de alumínio (p.e.: hidróxido de alumínio), a colestiramina e o colestipol podem diminuir a absorção dos beta-bloqueadores.
Certas drogas como a fenitoína, a rifampicina e o fenobarbital, bem como o fumo, induzem as enzimas de biotransformação hepática e podem reduzir as concentrações

plasmáticas de antagonistas beta-adrenérgicos que são metabolizados intensamente. Os beta-bloqueadores podem reduzir a depuração da lidocaína. O uso concomitante de verapamil e beta-bloqueadores pode levar a significativa bradicardia ou bloqueio AV. Pode provocar assistolia. A principal razão disto é o efeito aditivo dessas drogas sobre os nodos sinusal ou AV. A amiodarona aumenta a probabilidade de bradicardia, parada sinusal e bloqueio AV quando beta-bloqueadores ou bloqueadores dos canais de Ca^{2+} são administrados concomitantemente. Aumenta, também, as concentrações plasmáticas e efeitos da nifedipina.

O verapamil e o diltiazem podem intensificar a bradicardia sinusal e/ou provocar bloqueio e insuficiência cardíaca quando administrados junto com beta-bloqueadores. A cimetidina e a hidralazina podem aumentar a biodisponibilidade do atenolol.

Quando a Nifedipina é administrada junto com cimetidina ou ranitidina ocorre potencialização do efeito (o pico plasmático da nifedipina aumenta, talvez devido a inibição do citocromo P-450 hepático pela cimetidina).

Nifedipina administrada com anticoagulantes cumarínicos, pode aumentar o tempo de protrombrina.

O uso concomitante de **NIFELAT** com outros agentes β -bloqueadores pode provocar hipotensão severa e/ou aumento de volume líquido, exacerbação de angina.

NIFELAT empregado concomitantemente com indometacina, fenilbutazona, carbenoxolona, corticóides apresenta uma diminuição do efeito anti-hipertensivo.

NIFELAT em uso concomitante de quinidina ou de anestésicos voláteis (p.e.: éter, clorofórmio, cloreto de etila, halotano, metoxifluorano) pode acarretar uma hipotensão acentuada.

REAÇÕES ADVERSAS

Ao início do tratamento podem ocorrer: fadiga, sensação de vertigem, cefaléia, sensação de calor na face (flush) e sudorese. Estes fenômenos são de intensidade discreta e, em geral, desaparecem ao cabo de 1 a 2 semanas.

Eventualmente e bem mais raramente, foram observados distúrbios do sono, gastralgia, eritema cutâneo, bradicardia, hipotensão, parestesia nos braços e nas pernas, sensação de frio nos membros, fraqueza muscular e câimbras.

Em pacientes com tendência a broncoespasmos (p.ex.: bronquite asmática) é possível a ocorrência de dispnéia em virtude do aumento da resistência das vias aéreas devido a seletividade β_1 do Atenolol.

É muito rara a ocorrência de distúrbios do sono (do tipo observado com o uso de outros beta-bloqueadores). Pode também, raramente, acontecer "rashes" cutâneos e/ou olhos secos. Caso ocorra alguma reação que não possa ser explicada por outra causa, deve-se considerar a interrupção da terapêutica que deve ser de maneira gradativa.

POSOLOGIA

Recomenda-se, para pacientes que não tenham recebido tratamento medicamentoso antihipertensivo anterior, o emprego de uma dose inicial de **NIFELAT** 10/25 mg uma vez ao dia. O mesmo recomenda-se para pacientes idosos ou renais. Para pacientes não idosos ou já em uso de outras formas de nifedipina ou atenolol, a posologia inicial é de **NIFELAT** 20/50 mg uma vez ao dia.

A dosagem de **NIFELAT** deve ser sempre titulada de acordo com a resposta do paciente. Assim, recomenda-se após 7 a 15 dias da dose inicial e, de acordo com a resposta terapêutica obtida, reajustar a dose do paciente se necessário até 1 cápsula a cada 12 horas ou 2 cápsulas 1 vez ao dia.

CONDUTA NA SUPERDOSAGEM

Não existem relatos sobre intoxicação com a associação de Nifedipina e Atenolol no homem. Caso ocorra superdosagem, pode-se tentar o esvaziamento gástrico e devem ser tomadas medidas de suporte. Ocorrendo bradicardia ou hipotensão severa usar Atropina (1 a 2 mg IV) - Glucagon 10 mg (repetir), se necessário usar isoprenalina ou oxiprenalina e gluconato de cálcio em perfusão intravenosa.

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU CONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0047



NITRENCORD 10 e 20 mg - comprimidos

NITRENDIPINA

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos 10 mg: caixas com 30 comprimidos.
Comprimidos 20 mg: caixas com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido **NITRENCORD** 10 mg contém:
Nitrendipina 10 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido

Cada comprimido **NITRENCORD** 20 mg contém:
Nitrendipina 20 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido

USO ADULTO

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- . Este medicamento destina-se ao tratamento da hipertensão arterial.
- . Conserve o medicamento sempre em lugar seco e escuro.
- . **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**
- . Informe ao médico se durante o tratamento houver ocorrência de gravidez.
- . Use este medicamento sempre sob prescrição médica e informe-o caso apareçam reações desagradáveis. Seja cuidadoso ao dirigir ou operar máquinas.
- . **NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.**

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

MODO DE AÇÃO

NITRENCORD tem como princípio ativo a nitrendipina, derivado diidropiridínico, com potente ação inibidora do influxo de cálcio nas membranas de células musculares lisas dos vasos periféricos, razão de sua importante atividade anti-hipertensiva e vasodilatadora. Cerca de 80% da dose oral são absorvidos. Atinge concentração plasmática máxima dentro de uma a duas horas.

Manifesta efeito máximo dentro de quatro horas.
Liga-se fortemente (98%) às proteínas plasmáticas. Apresenta meia-vida entre 12 e 24 horas.
Concentração plasmática e meia-vida de eliminação aumentam nos pacientes com doença hepática.
Sofre biotransformação hepática extensa, por desidrogenação a análogo da piridina, cisão dos grupos éster por hidrólise a ácidos carboxílicos e hidroxilação dos grupos metílicos com conjugação subsequente na bile.
Aproximadamente 11% de uma dose são excretados pela urina e 77% pelas fezes como metabólitos polares inativos, 96 horas após administração da dose oral; menos de 0,1% é eliminado na forma inalterada pela urina.
Depuração 81 a 87 l/h.

INDICAÇÕES

NITRENCORD está indicado no tratamento da hipertensão arterial, devido à sua importante atividade vasodilatadora, e conseqüente redução da resistência arterial periférica. Na insuficiência coronariana aguda e crônica, na angina e no pós-infarto do miocárdio.

CONTRA-INDICAÇÕES

NITRENCORD é contra-indicado durante a gravidez e no período de lactação. Em indivíduos com hipersensibilidade à nitrendipina. Em crianças.

PRECAUÇÕES

Em pacientes com hiperatividade adrenérgica, a administração de doses elevadas de **NITRENCORD** deverá ser associada a um tratamento beta-bloqueador. A interrupção do tratamento leva ao aumento da pressão arterial a níveis anormalmente elevados. A ingestão concomitante de bebidas alcoólicas pode comprometer a capacidade de reação. Em virtude das reações individuais possíveis, convém chamar a atenção dos condutores e operadores de máquinas no início do tratamento, ou de indivíduos idosos que ingiram simultaneamente álcool, bem como dos portadores de insuficiência hepática e daqueles já tratados com anti-hipertensivos. Deve-se reduzir a dose nos idosos, na insuficiência hepática e nos hipertensos já tratados com outros anti-hipertensivos. Não se recomenda o uso pediátrico.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito anti-hipertensivo da nitrendipina pode ser potencializado por outras drogas anti-hipertensivas, por exemplo, beta-bloqueadores. Tratamento com glicosídeos cardíacos pode ser iniciado e permanecer durante a administração de nitrendipina, embora em alguns casos tenha sido observada a concentração sérica do glicosídeo aumentada. É, portanto, conveniente observar a ocorrência de sintomas de uma superdosagem de digoxina. O efeito anti-hipertensivo de nitrendipina pode ser potencializado também pela administração de outros antagonistas do cálcio. A cimetidina pode aumentar a biodisponibilidade da nitrendipina.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ocorrem predominantemente no início do tratamento e geralmente são leves e transitórias (cedem sem a necessidade de interrupção do tratamento). Cefaléia, flush e sensação de calor podem ocasionalmente ocorrer em consequência do importante efeito vasodilatador da nitrendipina. É também responsável pelo edema dos membros inferiores, decorrente da dilatação dos vasos, e não de uma descompensação cardíaca ou insuficiência renal. Em casos isolados, foram observadas náuseas, tontura, cansaço, reações cutâneas e palpitações. Dores torácicas (sob certas circunstâncias tipo anginosa) podem desenvolver-se em casos extremamente raros, 15 a 30 minutos após a administração de nitrendipina e impõem a suspensão do tratamento. Em tratamento prolongados poderão surgir cefaléias e ligeiras palpitações que cedem sem a necessidade de interrupção do tratamento. Em doses elevadas **NITRENCORD** pode originar um aumento da frequência e débito cardíaco. A interrupção abrupta do tratamento pode causar o efeito rebote.

POSOLOGIA

A dosagem deve ser orientada de acordo com a gravidade da doença em cada caso individual. Recomenda-se iniciar o tratamento com 10 ou 20 mg pela manhã, após o jejum. Se o efeito anti-hipertensivo não for satisfatório, a dose poderá ser aumentada para até 40mg, divididos em duas tomadas, pela manhã e à noite. Aumentos maiores da dose são perfeitamente possíveis, embora, em vista dos efeitos colaterais que possam ocorrer (no caso de ingestão de doses excessivamente altas), seja preferível associar a nitrendipina com outras drogas anti-hipertensivas, como beta-bloqueadores. As contra-indicações relativas a estas substâncias devem ser lembradas. Entre 2 e 4 semanas é freqüentemente possível reduzir a dosagem. Em casos de reações adversas severas, preconiza-se a administração lenta, sob vigilância. **Crianças:** não há até o momento experiência pediátrica com **NITRENCORD** e, por este motivo, não se recomenda a sua administração a crianças. **Idosos:** as dosagens podem ser reduzidas, especialmente em pacientes com função renal comprometida. Pacientes idosos podem responder a doses de 5 a 10 mg. Insuficiência renal: recomenda-se que a dose seja ajustada nos casos de grave insuficiência renal.

SUPERDOSAGEM

Considerando ser este um novo medicamento, a sintomatologia em caso de superdosagem ainda não é conhecida. Diante dos riscos de intoxicações, tais como hipotensão severa acompanhada de taquicardia, as medidas recomendadas são as seguintes: lavagem

gástrica e acompanhamento em unidade de tratamento intensivo; em caso de intoxicação aguda, uma perfusão de gluconato de cálcio parece indicada.

ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E EMBORA AS PESQUISAS REALIZADAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA, QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICAS

MS-1213.0043
Resp.Téc.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF SP-3544
Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.
Laboratórios Biosintética Ltda.
Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CGC nº 53.162.095/0001-06|
Indústria Brasileira



(20xrc01)



OXCORD RETARD

Nifedipina
20 mg
Comprimidos revestidos
Uso adulto

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos com 20 mg. Embalagens com 30 e 60 comprimidos.

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de OXCORD Retard 20 mg contém:
Nifedipina 20 mg
Excipiente q.s.p. 1 comprimido
(Excipientes: amido, lactose, eudragit, encompress, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio e estearato de magnésio e polycoat)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

OXCORD RETARD NÃO DEVE SER SUBSTITUÍDO PELO PRODUTO OXCORD SEM QUE HAJA ESTRITA RECOMENDAÇÃO MÉDICA.

Ação esperada do medicamento : Oxcord retard está indicado para o tratamento da hipertensão arterial, na doença arterial coronariana e para a angina crônica estável.
Cuidados de armazenamento : Conservar ao abrigo do calor excessivo (até 25C), da umidade e da luz.
Prazo de validade : 3 anos. Não use o medicamento se o seu prazo de validade estiver vencido, o que pode ser verificado na embalagem externa do produto.
Gravidez e lactação : Oxcord retard **não** deve ser utilizado durante a gravidez e na lactação. Informe seu médico a ocorrência de gravidez, ou se estiver amamentando na vigência do tratamento ou após o seu término.
Cuidados de administração : Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Interrupção do tratamento : Geralmente, não há cuidados especiais para a interrupção do tratamento, porém, recomenda-se a redução gradual das doses. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Reações adversas : Embora ocasionais, podem ocorrer no início do tratamento: cefaléia, rubor facial, sensações de pressão na cabeça e/ou calor no rosto, edema nos membros, náuseas, vertigens e mal-estar gástrico que geralmente, desaparecem com o transcorrer do tratamento ou que desaparecem com a interrupção deste. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Contra-indicações e Precauções : Conhecida alergia a nifedipina, infarto agudo do miocárdio, problemas valvulares cardíacos, angina progressiva e angina pós-infarto, queda significativa da pressão, durante a gravidez e lactação.
No início do tratamento ou durante a mudança de doses pode ocorrer redução da capacidade de dirigir ou de operar máquinas.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Mecanismo de ação:
OXCORD (nifedipina), é um derivado diidropiridínico, que inibe o influxo do íon cálcio através da membrana celular, nas células musculares lisas vasculares e no músculo cardíaco (também chamado de bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista de cálcio).
A liberação da substância ativa no organismo de forma prolongada permite a manutenção de níveis constantes de sua atividade, com administrações a intervalos de até 12 horas. O mecanismo pelo qual a nifedipina reduz a pressão arterial, envolve a vasodilatação arterial periférica e conseqüentemente a redução na resistência vascular periférica, cujo aumento é a causa fundamental

da hipertensão. A nifedipina dilata as artérias e arteríolas coronarianas tanto nas regiões normais como nas isquêmicas, e é um inibidor potente do espasmo coronariano espontâneo ou induzido por ergonovina, atuando, portanto, tanto na melhora da distribuição do oxigênio (vasoespasmo), como na redução de sua utilização (controle da hipertensão).

A nifedipina é rápida e completamente absorvida após administração oral. A concentração plasmática máxima é alcançada após 1,5 à 4,2 h, após a ingestão, com a formulação de liberação lenta (retard). A ingestão concomitante de alimentos retarda, mas não reduz a absorção.

A nifedipina é metabolizada no fígado para metabólitos inativos solúveis em água, dos quais aproximadamente 80% são eliminados pela via renal. Apenas traços (menos de 0,1% da dose de nifedipina) podem ser detectados na urina, na forma inalterada (não metabolizada).

Portanto, a farmacocinética da nifedipina não é significativamente influenciada pelo comprometimento renal, não existem relatos de alterações significativas na farmacocinética da nifedipina nos pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatorial. Porém, uma vez que a biotransformação hepática está diretamente envolvida no processo, a farmacocinética da nifedipina pode estar alterada em pacientes com insuficiência hepática crônica.

INDICAÇÕES

Oxcord retard está indicado para o tratamento da hipertensão arterial e na doença arterial coronariana para a angina crônica estável.

CONTRA-INDICAÇÃO

Conhecida hipersensibilidade a nifedipina, hipotensão excessiva, durante a gravidez e lactação.

PRECAUÇÕES

A nifedipina deve ser administrada com cuidado em pacientes com infarto agudo do miocárdio, angina progressiva e angina pós-infarto, em pacientes acometidos de doença arterial coronariana obstrutiva severa pois têm desenvolvido de forma bem documentada aumento na frequência cardíaca, duração e/ou severidade da angina ou do infarto na introdução do tratamento com nifedipina ou quando se aumenta a dosagem. O mecanismo deste efeito ainda não está bem estabelecido. Na estenose aórtica significativa o uso de nifedipina; como qualquer vasodilatador arterial; deve ser evitado e pode levar a quadros de insuficiência cardíaca.

Embora o "efeito rebote" não tenha sido relatado com a suspensão abrupta da nifedipina, é recomendada a redução gradual da sua dose. \

O seu uso em diabéticos pode requerer maior controle da glicemia, devido a um possível efeito hiperglicemiante do produto. O início do tratamento, a mudança de doses ou a ingestão simultânea de bebidas alcoólicas podem reduzir a capacidade de dirigir ou de controlar máquinas (vide reações adversas).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito anti-hipertensivo da nifedipina pode ser potencializado por outras drogas anti-hipertensivas. A administração da nifedipina em associação com beta-bloqueadores deve ser cuidadosa, pois pode ocasionar hipotensão arterial excessiva e até mesmo insuficiência cardíaca congestiva em casos isolados.

O efeito anti-hipertensivo da nifedipina pode ser potencializado pela administração de cimetidina e de forma não significativa pela ranitidina, este efeito está relacionado com o nível sérico aumentado da nifedipina devido a inibição do citocromo P450 pela cimetidina. O citocromo P 450 é provavelmente o responsável pelo metabolismo de 1ª passagem da nifedipina.

Associação de nifedipina com digoxina pode levar a aumento dos níveis plasmáticos da digoxina, e a associação com quinidina está associada a uma queda nos níveis plasmáticos da quinidina. Portanto a adição ou a interrupção da nifedipina ao tratamento com quinidina e/ou digoxina podem exigir o ajuste de suas doses e a monitorização de seus efeitos.

REAÇÕES ADVERSAS

Quando presentes, sua incidência é maior no início do tratamento e em geral são leves e transitórias; tais como cefaléia, rubor facial e sensação de calor. Com menor incidência, outras reações foram descritas de forma transitória ou que regrediram com a interrupção do tratamento, tais como: náuseas e diarreia, tonturas, cansaço, reações dérmicas (prurido, urticária, rash cutâneo e dermatite esfoliativa), parestesia, hipotensão grave, taquicardias, palpitações, ginecomastia, hiperplasia gengival, alterações da função hepática (traduzidas por coléstase intra-hepática e aumento das transaminases), mialgia e tremor das extremidades.

Edema dos membros inferiores podem se desenvolver como resultado da vasodilatação predominante dos vasos arteriais.

Reações à droga que variam em intensidade, de indivíduo à indivíduo , podem reduzir a capacidade de dirigir ou de controlar máquinas, sobretudo no início do tratamento, quando forem necessários ajustes na doses ou com a ingestão simultânea de bebidas alcoólicas.

POSOLOGIA

A dose deve ser ajustada de acordo com as necessidades de cada paciente. Porém, recomenda-se iniciar o tratamento com um comprimido de 20 mg/dia a cada 12 horas. Se doses diárias mais elevadas forem necessárias, pode-se aumentar a dose diária de Oxcord retard para até 3 comprimidos de 20mg/ dia tomados em intervalos de 8 horas.

SUPERDOSE

Geralmente a superdose com nifedipina leva a hipotensão pronunciada, necessitando de suporte cardiovascular ativo que inclui a monitorização da função cardiovascular e respiratória, elevação dos membros inferiores, infusão cautelosa de cálcio, agentes pressóricos e fluidos. Como a nifedipina apresenta uma alta ligação protéica, a dialise não parece ter muito benefício, entretanto a plasmaferese pode ser útil.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS-1213.0016
Resp.Téc.Farm.: Dr. L.A.Maschietto - CRF/SP 3544
Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Laboratórios Biosintética Ltda.

Rua Dr. Mario Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CNPJ nº 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira



nicotinell TTS®

S(-)-nicotina

TERAPIA AUXILIAR NO ABANDONO DO TABAGISMO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Sistema terapêutico e transdérmico: Nicotinell TTS 10, Nicotinell TTS 20, Nicotinell TTS 30. Caixas com 20 sistemas.

COMPOSIÇÃO

Os sistemas terapêuticos de Nicotinell TTS 10, 20 e 30, contém, respectivamente, 17,5mg, 35mg e 52,5mg de S(-)-nicotina e liberam 7mg, 14mg e 21mg de substância ativa em 24 horas.

USO ADULTO

MODO DE AÇÃO

Farmacodinâmica: A S(-)-nicotina age primeiramente nos receptores colinérgicos do tipo nicotínico do sistema nervoso periférico e do central. Para muitos efeitos, baixas doses de S(-)-nicotina tem uma ação estimulante e elevadas doses, um efeito depressor. A administração intermitente de S(-)-nicotina afeta as vias neuro-hormonais e resulta na liberação de acetilcolina, noradrenalina, dopamina, serotonina, vasopressina, beta-endorfinas, hormônio de crescimento, cortisol e ACTH. Esses neurorreguladores podem estar envolvidos em alguns comportamentos relatados e nos efeitos subjetivos do ato de fumar. O desempenho melhorado de alguns parâmetros, tais como tamborilar os dedos, foi demonstrado após administração de nicotina em fumantes abstinentes durante a noite. As ações da nicotina no homem são complexas, dependem da dose, da taxa de liberação, do tônus autonômico prevalente, de variação individual e da exposição prévia (tolerância). Os efeitos cardiovasculares da S(-)-nicotina são devidos ao estímulo do sistema nervoso simpático, periférico e central. Por exemplo: concentrações de nicotina encontradas durante o ato de fumar causam aumento da frequência cardíaca, da pressão sistólica e diastólica e causam também vasoconstrição cutânea. A tolerância parcial ou total a alguns efeitos da nicotina é desenvolvida rapidamente: uma segunda infusão, após 60 ou 120 minutos, resulta em menor aceleração da frequência cardíaca e em menores efeitos subjetivos do que a infusão inicial, apesar das elevadas concentrações venosas de nicotina. Ao se administrar a segunda infusão, após 120 minutos, a resposta é a mesma do que aquela obtida após a infusão inicial. A aplicação de Nicotinell TTS (20 cm²) a fumantes abstinentes durante a noite, resultou em pequenos aumentos na média da frequência cardíaca (até 6 batimentos/minuto), pequenos aumentos na pressão sanguínea sistólica e diminuição no volume de ejeção. As alterações na frequência cardíaca e no volume de ejeção estiveram presentes até 10 dias após a aplicação repetida, tendo sugerido que não houve desenvolvimento de tolerância completa aos efeitos da nicotina. Os efeitos foram menores em magnitude do que os produzidos pela fumaça do cigarro, enquanto que não se observaram alterações na temperatura da pele ou no fluxo sanguíneo, quando comparados com o controle de placebo. Durante a retirada do fumo, foram observados sintomas tais como ansia, irritabilidade, frustração, agressividade, agitação, tensão, ansiedade, sensação de fome, aumento de peso, dificuldade de concentração e distúrbios do sono. Durante ensaios clínicos controlados duplo-cegos contra placebo, a reposição de nicotina com Nicotinell TTS nas primeiras semanas ou meses após se parar de fumar aumentou as chances de êxito na abstinência, com ou sem técnicas de suporte. Há também uma forte tendência na redução dos sintomas de abstinência.

Farmacocinética: A nicotina é rapidamente absorvida através da pele e passa para a circulação sistêmica. O perfil de absorção, após uma aplicação única de Nicotinell TTS em fumantes saudáveis abstinentes (pessoas submetidas a terapia para parar de fumar com o sistema), mostra um retardo inicial de 1 a 2 horas, seguido de um aumento progressivo nas concentrações plasmáticas, sendo o platô atingido cerca de 8 a 10 horas após a aplicação. Depois da remoção do sistema, as concentrações plasmáticas declinam mais lentamente do que poderia ser previsto pela meia-vida de eliminação de 2 horas para este fármaco, pós infusão intravenosa. Cerca de 10% da quantidade total de nicotina que atinge a circulação é liberada da pele após remoção do sistema de 30 cm². A área sob a curva (AUC 0 a 24 h) variou na proporção de liberada por Nicotinell TTS, que por sua vez, depende do tamanho do sistema. Em comparação com a infusão I.V., 76,8% da nicotina liberada tornam-se sistematicamente disponíveis. Com a aplicação repetida de Nicotinell TTS 20 e 30 cm², as médias mínimas e máximas das concentrações plasmáticas no "stady state" foram 7,1 ng/ml e 12,0 ng/ml para o sistema de 20 cm² e 10,3 ng/ml e 17,7 ng/ml para o sistema de 30 cm². Estas concentrações plasmáticas estavam dentro do intervalo observado durante o ato de fumar moderado. Análises do conteúdo do fármaco residual no sistema usado por 24 horas indicam que a liberação total do fármaco na circulação varia individualmente. Entretanto, a variabilidade intra-individual na quantidade de nicotina liberada é pequena, indicando elevado nível de consistência no desempenho do sistema durante a aplicação diária de Nicotinell TTS. A S(-)-nicotina é amplamente distribuída pelo corpo, com um volume de distribuição de aproximadamente 180 litros. O fármaco atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta e é também encontrada no leite materno. A ligação da

nicotina às proteínas plasmáticas é desprezível, sendo menor que 5%. O clearance plasmático total da nicotina varia de 0,92 a 2,43 litros/min. A eliminação ocorre principalmente pelo metabolismo por via hepática e os principais metabólitos são cotinina e nicotina-1'-N-óxido. A cotinina é metabolizada numa extensão mais ampla; entretanto, alguns metabólitos da nicotina não foram identificados até o presente. Somente pequenas quantidades de nicotina são eliminadas sob a forma inalterada pela via renal. Há uma considerável variabilidade individual na distribuição, no metabolismo e na biodisponibilidade da nicotina dos cigarros, das cápsulas e gomas. Nenhum dos principais metabólitos é considerado como sendo farmacologicamente ativo. A excreção renal da nicotina é pH dependente, sendo desprezível sob condições alcalinas.

INDICAÇÕES

Tratamento da dependência a nicotina, como um auxiliar no abandono do cigarro.

CONTRA-INDICAÇÕES

Não-fumantes, crianças ou fumantes ocasionais (ver "Advertências"), Mulheres grávidas ou que estejam amamentando (ver "Gravidez e lactação"). Infarto agudo do miocárdio, angina pectoris instável ou agravada, arritmias cardíacas graves, acidente cerebrovascular recente, dermatoses que podem complicar a terapia com o sistema e hipersensibilidade conhecida à nicotina.

PREUCAÇÕES

Os pacientes em tratamento devem parar de fumar completamente durante a terapia com Nicotinell TTS, pois podem apresentar reações adversas se continuarem fumando durante o uso do sistema. Em vista dos efeitos farmacológicos da S(-)-nicotina e, desde que não há experiência em pacientes com hipertensão, angina pectoris estável, insuficiência cerebrovascular, doenças arteriais periféricas oclusivas, insuficiência cardíaca, hipertireoidismo, diabetes mellitus, insuficiência hepática ou renal e úlcera péptica, Nicotinell TTS somente deve ser usado nesses casos após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios. Esses pacientes deverão ser encorajados a parar de fumar sem Nicotinell TTS, se possível. Nicotinell TTS deverá ser considerado somente se isso for impossível. Em geral, o risco esperado do uso de Nicotinell TTS pode ser menor que o risco de continuar fumando. Em casos graves ou persistentes de reações de pele, pode ser aconselhável descontinuar o tratamento. Reações alérgicas: nos ensaios clínicos com nicotina transdérmica, poucos pacientes relataram sensibilização por contato. Pacientes que desenvolveram tal sensibilização devem ser alertados sob a possibilidade de ocorrência de reação grave, quando da exposição a outros produtos que contenham nicotina ou ao fumarem.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

O ato de fumar tem efeitos indesejáveis na gravidez humana e sabe-se que a nicotina isoladamente tem efeito adverso na gravidez animal. Este produto é contra-indicado em mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há informações disponíveis sobre interações entre Nicotinell TTS e outros medicamentos. A abstenção ao fumo, com ou sem reposição da nicotina, pode alterar a resposta individual de medicamentos concomitantes e pode requerer ajuste de dose. O tabagismo aumenta o metabolismo, através de indução enzimática, e assim diminui as concentrações sanguíneas de alguns fármacos, tais como: antipirina, cafeína, estrógenos, desmetildiazepam, imipramine, lidocaína, oxazepam, pentazocina, fenacetina, teofilina e warfarina. A abstenção do fumo pode resultar em elevadas concentrações desses fármacos. Outros efeitos relacionados ao fumo incluem reduzida eficácia analgésica de propoxifeno, reduzida resposta diurética à furosemida e alteração da resposta farmacológica ao propranolol, assim como alterações dos índices de cicatrização de úlcera com antagonistas H2. O ato de fumar e a nicotina podem aumentar os níveis circulantes de cortisol e catecolaminas. Doses de nifedipina, agonistas adrenérgicos ou agentes bloqueadores adrenérgicos podem necessitar de ajustes.

REAÇÕES ADVERSAS

A princípio Nicotinell TTS pode causar reações adversas similares àquelas associadas à nicotina através do ato de fumar. Uma vez que as concentrações plasmáticas máximas de nicotina, que são produzidas por Nicotinell TTS, são menores e flutuam menos do que aquelas produzidas pelo ato de fumar, pode-se esperar que as reações adversas que ocorrerem durante o tratamento com Nicotinell TTS sejam menos marcantes. Alguns dos sintomas listados abaixo são difíceis de se diferenciar dos reconhecidos sintomas de abstinência do fumo, quando a comparação é feita com o placebo. O placebo utilizado continha cerca de 13% de nicotina de uma mistura de Nicotinell TTS, com cor e odor combinados para ensaio cego. O principal efeito indesejável de Nicotinell TTS é a reação de pele no local de aplicação. Isso conduziu à descontinuação prematura de Nicotinell TTS em cerca de 6% dos participantes do ensaio clínico. Reações de pele consistiram em eritema ou prurido no local de aplicação. Também foram observados edema, sensação de queimação, bolhas "rash" ou sensação de compressão no local de aplicação. A maioria dessas reações foi leve. Muitas dessas reações de pele desapareceram em 48 horas mas, casos mais sérios de eritema e infiltração duraram de 1 a 3 semanas. O início das reações da pele importantes ocorreu entre a 3ª a 8ª semana após o início da terapia. Em casos isolados, as reações de pele estenderam-se

para além dos locais de aplicação. Foram reportados casos isolados de urticária, edema angioneurótico e dispnéia. Os seguintes efeitos adversos e sintomas de abstinência foram os mais comumente relatados em 3 ensaios clínicos duplo-cegos, sem relação de associação causal com o estudo do fármaco:

	Nicotinell TTS (n = 401)	Placebo (n = 391)
Reação no local da aplicação	34,9%	17,6%
Cefaléia	29,7%	29,2%
Sintomas semelhantes a resfriado e gripe	12,0%	8,4%
Dismenorréia	6,6%	8,8%
Insônia	6,5%	5,4%
Náusea	6,2%	4,6%
Mialgia	6,0%	4,1%
Vertigem	6,0%	5,9%

As seguintes reações adversas também foram observadas, sem relação de associação causal com Nicotinell TTS, em incidência < 6%: incidência maior ou igual a 2% e maior que o placebo (pelo menos 0,5%); dor abdominal, dispepsia, alergia, disfunção motora, tosse, sonho anormal, artrite. Incidência maior ou igual a 2% e similar ou menor que placebo: ansiedade, labilidade emocional, irritabilidade, constipação, diarréia, dor de dente, artralgia, dor nas costas, faringite, rinite, sinusite, sintomas do trato respiratório superior. Incidência entre 1 e 2% : sonolência, concentração prejudicada, vômito, dor no tórax, fadiga, dor, alterações na pressão sanguínea, bronquite, erupção, erupção herpética, dor de ouvido. Incidência menor ou igual a 1% (somente eventos considerados pelos investigadores como sendo possivelmente relacionados ao estudo do fármaco estão incluídos nesta lista, mas a incidência de um modo geral foi menor ou igual a 1%, independente de relação com o estudo do fármaco): ondas de calor, edema local, aumento de peso, extra sístoles, hipertensão, palpitação, úlcera gástrica, secura da boca, flatulência, gengivite, disfagia, fezes anormais, distúrbios da tireóide, flacidez da glândula linfática, alteração do paladar, visão anormal, dispnéia, cistite, parestesia, memória prejudicada, contração muscular, confusão, agitação, aumento do apetite, câimbras nas pernas, enxaqueca, prurido, aumento de sudorese, urticária, acne. Perfil similar também foi observado em ensaios clínicos prévios.

ADVERTÊNCIAS

A nicotina é um fármaco tóxico, e doses de miligramas são potencialmente fatais, se absorvidas rapidamente. O tratamento com Nicotinell TTS deverá ser descontinuado se ocorrerem sintomas de superdose de nicotina. A intoxicação leve produz náuseas, vômito, dor abdominal, diarréia, cefaléia, sudorese e palidez. Doses de nicotina, que são toleradas por fumantes adultos durante o tratamento, podem produzir sintomas graves de intoxicação em crianças pequenas, podendo até ser fatais. Antes e depois do uso, Nicotinell TTS contém uma quantidade significativa de nicotina. Os usuários devem ser avisados de que os sistemas, tanto o novo como o usado, devem ser manipulados de acordo com as instruções de uso e nunca deixados onde possam ser inadvertidamente manipulados ou consumidos por crianças.

POSOLOGIA

Pacientes em tratamento devem parar de fumar completamente durante a terapia com Nicotinell TTS. Para fumantes que consomem mais de 20 cigarros ao dia recomenda-se que o tratamento seja iniciado com Nicotinell TTS 30 cm² uma vez ao dia, aplicado na pele limpa e não pilosa do tronco ou na porção superior dos braços. Fumantes que consomem menos que isso devem iniciar o tratamento com Nicotinell TTS 20 cm². Os tamanhos de 30, 20 e 10 cm² são disponíveis para permitir-se a retirada gradual da nicotina, utilizando-se períodos de tratamento de 3 a 4 semanas. O tamanho pode ser ajustado de acordo com a resposta individual, podendo ser mantida ou aumentada a dose, se não se conseguir a abstinência ou se ocorrerem sintomas de abstinência. A dose não pode ser ajustada cortando-se o sistema. Não foram avaliados períodos de tratamento total maiores do que 3 meses e doses acima de 30 cm². O sistema é acondicionado em envelope de alumínio à prova de crianças. Este deve ser cortado com tesoura na linha tracejada para que seja retirado o sistema de Nicotinell TTS. Após a remoção da película metálica, Nicotinell TTS deve ser imediatamente aplicado sobre uma área limpa e seca da pele intacta do tronco ou da porção superior dos braços. O sistema deve ser pressionado na posição por 10 a 20 segundos com a palma da mão. Deve ser escolhido um local diferente de aplicação a cada dia. A mesma área somente deverá ser utilizada após um intervalo de vários dias. A segurança e a eficácia do sistema em indivíduos abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidas. A experiência de uso do Nicotinell TTS em fumantes com idade superior a 65 anos é limitada. Nicotinell TTS não parece apresentar problemas de segurança nesse grupo etário.

SUPERDOSE

A toxicidade da nicotina não pode ser diretamente comparada ao ato de fumar, pois a fumaça do cigarro contém substâncias tóxicas adicionais (por exemplo, monóxido de

carbono e alcatrão). Fumantes crônicos podem tolerar doses de nicotina que em não-fumantes poderiam ser mais tóxicas, graças ao desenvolvimento de tolerância. A aplicação de vários sistemas de Nicotinell TTS pode resultar em intoxicação grave. A absorção mais lenta, após uma exposição cutânea à nicotina, favorece o desenvolvimento da tolerância aos efeitos tóxicos. Não se pode esperar a liberação sistêmica rápida da nicotina de Nicotinell TTS, como na mastigação e na deglutição, em função da liberação lenta da nicotina do sistema e também por causa do metabolismo de "primeira-passagem". Efeitos tóxicos agudos: Sinais e sintomas de superdose podem ser iguais à intoxicação aguda de nicotina. Em não-fumantes, estes incluem palidez, sudorese, náusea, salivação, vômito, cólicas, diarreia, cefaléia, vertigem, distúrbios de visão e audição, tremor, confusão mental, fraqueza muscular, convulsões, prostração, ausência de reação neurológica e insuficiência respiratória. Doses letais podem produzir convulsão e até morte, como resultado de paralisia respiratória periférica ou central, ou menos freqüentemente, de insuficiência cardíaca. A dose oral letal aguda em adultos não-fumantes é de aproximadamente 60mg. Conduta: Se o paciente apresentar sinais de superdose, Nicotinell TTS deve ser removido imediatamente. A superfície da pele pode ser lavada com água (não se deve usar sabão) e seca. A pele continuará a liberar a nicotina na corrente sanguínea por várias horas após a remoção do sistema, possivelmente por causa de um "dépot" de nicotina. Outras medidas de tratamento para intoxicação aguda por nicotina incluem respiração artificial, nos casos de paralisia respiratória, manutenção da temperatura corporal normal, tratamento da hipotensão e colapso cardiovascular.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

NICOTINELL TTS é marca registrada NOVARTIS AG - Basileia / Suíça .
NICOTINELL TTS é produzido pela NOVARTIS BIOCIENTÍAS S.A. e comercializado por LABORATÓRIOS BIOSINTÉTICA LTDA.

Laboratórios Biosintética Ltda.
Rua Dr. Mário Augusto Pereira, 91
Taboão da Serra - SP
CGC nº 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira (made in Brazil)





Revenda de produtos KODAK, para a área de
Document Imaging
Representantes KoFILE
Soluções em Microfilmagem e Digitalização

A nossa solução se aplica a documentos de uma forma
geral. já aplicada nas áreas:

Médica

Ensino

Financeira

Comercial



Qualquer dúvida na utilização
Deste produto favor contactar-nos

Telefone: 556-2149

556-3671

557-3815

E-mai: femaderj@iis.com.br

Imborges@femade.com.br

Solicite uma visita para demonstração