

PRESS PLUS®

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Cápsula gelatinosa dura

anlodipino besilato + cloridrato de benazepril

2,5mg+ 10mg

5mg + 10mg

5mg + 20 mg

Press Plus®

anlodipino besilato
cloridrato de benazepril

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

Cápsula 2,5 mg + 10 mg. Caixa com 30 cápsulas.

Cápsula 5 mg + 10 mg. Caixa com 30 e 60 cápsulas.

Cápsula 5 mg + 20 mg. Caixa com 30 e 60 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cápsula

Cada cápsula de 2,5 mg + 10 mg contém:

besilato de anlodipino 3,47 mg

(equivalente a 2,5 mg de anlodipino base)

cloridrato de benazepril 10 mg

Excipientes: lactose, estearato de magnésio.

Cada cápsula de 5 mg + 10 mg contém:

besilato de anlodipino 6,93 mg

(equivalente a 5 mg de anlodipino base)

cloridrato de benazepril 10 mg

Excipientes: lactose, estearato de magnésio.

Cada cápsula de 5 mg + 20 mg contém:

besilato de anlodipino 6,93 mg

(equivalente a 5 mg de anlodipino base)

cloridrato de benazepril 20 mg

Excipientes: lactose, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Press Plus® é indicado para o tratamento da hipertensão arterial.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

No estudo ACCOMPLISH, Jamerson K e cols. (2008) avaliaram, em estudo randomizado e duplo cego, 11505 pacientes hipertensos com elevado risco cardiovascular que recebeu tratamento com benazepril em combinação com o anlodipino versus benazepril combinado com hidroclorotiazida. Após um acompanhamento de 36 meses, concluiu-se que a combinação benazepril/ anlodipino foi superior a combinação benazepril/hidroclorotiazida na redução de eventos cardiovasculares (p. ex. morte por evento cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, hospitalização por angina, ressuscitação após parada cardíaca e revascularização coronariana) em pacientes hipertensos com elevado risco para tais eventos.

Fogari R (1997) e cols. comparou a combinação de benazepril e anlodipino versus monoterapia com benazepril e seu efeitos na excreção urinária de albumina em pacientes hipertensos diabéticos tipo II e com quadro de microalbuminúria, durante um período de 6 meses. Concluiu-se que a combinação de benazepril e anlodipino produziu uma redução maior na excreção urinária de albumina, aumentando o clearance da creatinina.

Referências bibliográficas

1. Jamerson K, et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. N Engl J Med 2008;359:2417-28.
2. Fogari R, et al. Effect of Benazepril plus Amlodipine vs Benazepril Alone on Urinary Albumin Excretion in Hypertensive Patients with iType II Diabetes and Microalbuminuria Clin. Drug invest 1997 13 Supp 1: 50-55

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O benazeprilato, metabólito ativo de benazepril, é um inibidor da enzima conversora de angiotensina que não contém o grupo sulfidril. O benazepril é convertido à benazeprilato por clivagem hepática do grupo éster.

O besilato de anlodipino é o sal besilato do anlodipino, um bloqueador dos canais de cálcio da classe diidropiridina.

Press Plus® é uma combinação de besilato de anlodipino e cloridrato de benazepril. As cápsulas são formuladas em três diferentes concentrações para administração oral com uma associação de besilato de anlodipino equivalente a 2,5 mg ou 5 mg de anlodipino com 10 mg ou 20 mg de cloridrato de benazepril resultando nas seguintes combinações: 2,5 mg + 10 mg, 5 mg + 10 mg e 5 mg + 20 mg.

O benazepril e o benazeprilato inibem a enzima conversora de angiotensina (ECA) em humanos e animais. A ECA é uma peptidil dipeptidase que catalisa a conversão da angiotensina I para a substância vasoconstritora angiotensina II. A angiotensina II também estimula a secreção de aldosterona pelo córtex adrenal. A inibição da ECA resulta na diminuição plasmática de angiotensina II, que leva à diminuição da atividade vasopressora e à diminuição da secreção de aldosterona. A diminuição da aldosterona pode

resultar em um pequeno aumento de potássio sérico. Pacientes hipertensos tratados com benazepril e anlodipino por até 56 semanas tiveram elevações do potássio sérico de até 0,2 mEq/L (Ver Precauções).

Em estudos em animais, o benazepril não teve efeito inibitório na resposta vasopressora causada pela angiotensina II e não interferiu nos efeitos hemodinâmicos dos neurotransmissores autônomos acetilcolina, epinefrina e norepinefrina.

A ECA é idêntica à quininase, uma enzima que degrada a bradicinina. O papel dos níveis aumentados de bradicinina, um potente peptídeo vasopressor, nos efeitos terapêuticos de Press Plus® permanece desconhecido. Apesar do mecanismo pelo qual o benazepril diminui a pressão sanguínea ser atribuído ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, o benazepril tem um efeito anti-hipertensivo mesmo em pacientes com hipertensão com baixo nível de renina.

O anlodipino é um bloqueador de canal de cálcio da classe diidropiridina (antagonista do íon cálcio ou bloqueador do canal lento) que inibe o influxo transmembrana de íons cálcio para o músculo liso vascular e o músculo cardíaco. Dados experimentais sugerem que o anlodipino se liga tanto aos sítios de ligação de diidropiridina como não-diidropiridina. Os processos de contração do músculo cardíaco e do músculo liso vascular são dependentes do movimento dos íons cálcio extracelulares para dentro dessas células através de canais específicos do íon. O anlodipino inibe seletivamente o influxo de íon cálcio através das membranas da célula, com efeito maior nas células do músculo liso vascular do que nas células do músculo cardíaco. Efeitos inotrópicos negativos podem ser detectados *in vitro*, mas estes efeitos não têm sido vistos em animais vivos com doses terapêuticas. As concentrações de cálcio sérico não são afetadas pelo anlodipino. Dentro da variação do pH fisiológico, o anlodipino é um composto ionizado ($pK_a = 8,6$), e sua interação cinética com o receptor do canal de cálcio é caracterizada por uma variação gradual de associação e dissociação com o sítio de ligação do receptor, resultando em um início de ação gradual.

O anlodipino é um vasodilatador periférico que age diretamente no músculo liso vascular causando redução na resistência vascular periférica e redução na pressão sanguínea.

A proporção e extensão de absorção do benazepril e do anlodipino de Press Plus® não são significativamente diferentes, respectivamente, da proporção e extensão da absorção de benazepril e anlodipino das formulações em comprimido individuais. A absorção a partir dos comprimidos individuais não é influenciada pela presença de comida no trato gastrointestinal; os efeitos da comida na absorção desta associação não foram estudados. Após administração oral da associação, o pico das concentrações plasmáticas de benazepril é alcançado em 0,5 a 2 horas. A clivagem do grupo éster (principalmente no fígado) converte o benazepril em seu metabólito ativo, o benazeprilato, que atinge o pico de concentração plasmática em 1,5 a 4 horas. A extensão da absorção de benazepril é de, pelo menos, 37%.

O pico das concentrações plasmáticas de anlodipino é alcançado 6 a 12 horas após a administração de Press Plus®; a extensão da absorção é de 64% - 90%.

Os volumes aparentes de distribuição do anlodipino e do benazeprilato são cerca de 21 l/kg e 0,7 l/kg, respectivamente. Aproximadamente 93% do anlodipino circulante estão ligados às proteínas plasmáticas e a fração ligada de benazeprilato é levemente maior. Com base nos estudos *in vitro*, o grau de ligação do benazeprilato às proteínas não deve ser afetado pela idade, por disfunção hepática ou – sobre a variação de concentração terapêutica – por concentração.

O benazeprilato tem atividade inibidora da ECA muito maior que o benazepril e o metabolismo do benazepril para benazeprilato é quase completo. Somente traços de uma dose administrada de benazepril podem ser recuperados inalterados na urina; cerca de 20% da dose são excretados como benazeprilato, 8% como benazeprilato glicuronídeo e 4% como benazeprilglicuronídeo.

O anlodipino é extensivamente metabolizado no fígado, sendo 10% do composto original e 60% dos metabólitos excretados na urina. Em pacientes com disfunção hepática, a diminuição da depuração pode aumentar a área sob a curva da concentração plasmática em 40% - 60%, e a redução da dose pode ser necessária (ver Posologia). Em pacientes com insuficiência renal, a farmacocinética do anlodipino não é essencialmente alterada.

O tempo de meia-vida de eliminação efetivo do benazepril é de 10 - 11 horas, enquanto que o do anlodipino é de cerca de 2 dias, portanto os níveis de equilíbrio dos dois componentes são alcançados após uma semana com doses únicas diárias. A depuração de benazeprilato a partir do plasma é principalmente renal, mas a excreção biliar representa 11% - 12% da eliminação de benazepril em pacientes normais. Nos pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina menor que 30 ml/min), os níveis máximos de benazeprilato e o tempo de equilíbrio podem estar aumentados (ver Posologia). Em pacientes com insuficiência hepática, por outro lado, a farmacocinética do benazeprilato não é essencialmente afetada.

Apesar da farmacocinética do benazepril e do benazeprilato não serem afetadas pela idade, a depuração do anlodipino é diminuída em idosos, com resultante aumento de 35% - 70% nos níveis plasmáticos máximos, meia-vida de eliminação e área sobre a curva da concentração plasmática. O ajuste da dose pode ser necessário.

Doses únicas ou múltiplas de 10 mg ou mais de benazepril causam inibição da atividade plasmática da ECA em pelo menos 80% - 90% em pelo menos 24 horas após a administração. Por até 4 horas após uma dose de 10 mg, as respostas pressoras à angiotensina I exógena são inibidas em 60% - 90%.

A administração de benazepril a pacientes com hipertensão de leve a moderada resulta em uma redução das pressões sanguíneas nas posições supina e em pé aproximadamente no mesmo grau, sem taquicardia compensatória. A hipotensão postural sintomática não é frequente, apesar de poder ocorrer em pacientes com depleção de eletrólitos e/ou volume (ver Precauções, Hipotensão).

Os efeitos anti-hipertensivos do benazepril não são mensuravelmente diferentes em pacientes recebendo dietas com alto ou baixo teor de sódio.

Em voluntários humanos normais, doses únicas de benazepril causaram um aumento no fluxo sanguíneo renal, mas não afetaram a razão de filtração glomerular.

Após a administração de doses terapêuticas a pacientes com hipertensão, o anlodipino produz vasodilatação que resulta em uma redução da pressão arterial ao levantar-se e na posição em pé. Estas diminuições da pressão sanguínea não são acompanhadas por uma mudança significativa na frequência cardíaca ou nos níveis de catecolaminas plasmáticas com dosagem crônica. As concentrações plasmáticas estão relacionadas aos efeitos tanto para pacientes jovens como para idosos.

Assim como para outros bloqueadores dos canais de cálcio, os valores hemodinâmicos da função cardíaca em repouso ou durante exercício (ou caminhada) em pacientes com função ventricular normal tratados

com anlodipino, geralmente têm demonstrado um pequeno aumento no índice cardíaco sem influência significativa na pressão ou no volume diastólico do ventrículo esquerdo. Em estudos hemodinâmicos, o anlodipino não tem sido associado com efeito inotrópico negativo quando administrado na dose terapêutica para animais e humanos, mesmo quando coadministrado com betabloqueadores em humanos. O anlodipino não altera a função nodal sinoatrial (SA) ou a condução atrioventricular (AV) em animais ou humanos. Nos estudos clínicos onde o anlodipino foi administrado em combinação com betabloqueadores a pacientes com hipertensão ou angina, nenhum efeito adverso foi observado nos parâmetros eletrocardiográficos.

Mais de 950 pacientes receberam a combinação benazepril + anlodipino uma vez ao dia em 6 estudos duplo-cegos, controlados por placebo. A combinação benazepril + anlodipino diminuiu a pressão sanguínea dentro de 1 hora, com picos de redução alcançados 2 – 8 horas após a administração. O efeito anti-hipertensivo de uma dose única persistiu por 24 horas.

Doses únicas diárias de benazepril / anlodipino usando dose de benazepril de 10 – 20 mg e doses de anlodipino de 2,5 – 10 mg diminuíram a pressão na posição sentada (sistólica / diastólica) 24 horas após administração em cerca de 10 – 25 / 6 – 13 mmHg.

A terapia combinada foi eficaz em negros e não-negros. Ambos componentes contribuíram para a eficácia anti-hipertensiva em não-negros, mas virtualmente todos os efeitos anti-hipertensivos nos negros puderam ser atribuídos ao anlodipino. Entre os pacientes não-negros nos estudos controlados por placebo comparando a combinação benazepril + anlodipino aos componentes individuais, os efeitos de redução da pressão sanguínea da combinação demonstraram ser aditivos e, em alguns casos, sinérgicos.

Durante a terapia crônica com benazepril associado à anlodipino, a redução máxima na pressão sanguínea com qualquer dose dada é normalmente alcançada após 1 – 2 semanas. Os efeitos anti-hipertensivos do benazepril associado à anlodipino têm continuado durante a terapia por, pelo menos, 1 ano. A interrupção abrupta de benazepril associado à anlodipino não foi associada com aumento rápido da pressão sanguínea.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Press Plus® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao benazepril ou a qualquer outro inibidor da ECA ou ao anlodipino.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais – A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

Função Renal Diminuída: Press Plus® deve ser usado com cautela em pacientes com doença renal grave.

Quando o sistema renina-angiotensina-aldosterona é inibido pelo benazepril, pode-se antecipar alterações na função renal em indivíduos susceptíveis. Em pacientes com **insuficiência cardíaca congestiva grave**, cuja função renal pode depender da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o tratamento com inibidores da ECA (incluindo o benazepril) pode ser associado com oligúria e/ou azotemia progressiva e (raramente) com insuficiência renal aguda e/ou morte.

Em um pequeno estudo com pacientes hipertensos com **estenose arterial renal unilateral ou bilateral**, o tratamento com benazepril foi associado com aumento na uréia e creatinina sérica; estes aumentos foram

reversíveis com a descontinuação do benazepril ou terapia diurética concomitante ou ambos. Quando estes pacientes forem tratados com Press Plus®, a função renal deve ser monitorada durante as primeiras semanas de tratamento.

Alguns pacientes hipertensos tratados com benazepril **sem doença vascular renal aparente preexistente** desenvolveram aumento da ureia e da creatinina sérica, normalmente leve e temporário, especialmente quando o benazepril foi administrado concomitantemente com um diurético. Pode ser necessário reduzir a dose de Press Plus®. **O acompanhamento do paciente hipertenso deve sempre incluir avaliação da função renal** (ver Posologia).

Hipercalcemia: em estudos controlados com placebo realizado nos Estados Unidos com a combinação benazepril + anlodipino, hipercalcemia (potássio sérico pelo menos 0,5 mEq/l maior do que o limite superior de normalidade) ocorreu em aproximadamente 1,5% de pacientes hipertensos sob tratamento com benazepril + anlodipino. Aumentos no potássio sérico são normalmente reversíveis. Fatores de risco para o desenvolvimento de hipercalcemia incluem: insuficiência renal, diabetes mellitus, uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio e/ou substitutos do sal contendo potássio.

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva: apesar de estudos hemodinâmicos e um estudo controlado com pacientes portadores de insuficiência cardíaca nas classes funcionais II e III da NYHA (New York Heart Association) terem demonstrado que o anlodipino não leva à deterioração clínica avaliada por tolerância ao exercício, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica, não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência cardíaca em classe IV da NYHA. Em geral, todos os bloqueadores dos canais de cálcio devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca.

Pacientes com insuficiência hepática: em pacientes com disfunção hepática devido à cirrose, os níveis de benazeprilato são basicamente inalterados. Entretanto, uma vez que o anlodipino é amplamente metabolizado pelo fígado e o tempo de meia-vida de eliminação plasmática ($t_{1/2}$) é de 56 horas nos pacientes com função hepática comprometida, deve-se ter cautela ao administrar Press Plus® a pacientes com insuficiência hepática severa.

Tosse: provavelmente devido à inibição da degradação de bradicinina endógena, tosse não-produtiva persistente tem sido relatada com inibidores da ECA, sempre desaparecendo com a interrupção do tratamento. A tosse induzida pelos inibidores da ECA deve ser considerada no diagnóstico diferencial de tosse.

Cirurgia / Anestesia: em pacientes submetidos à cirurgia ou durante anestesia com agentes que induzam à hipotensão, o benazepril bloqueará a formação de angiotensina II secundária à liberação compensatória de renina. A hipotensão que ocorre como resultado deste mecanismo pode ser corrigida com expansão de volume.

Reações Anafilactoides e Possivelmente Relacionadas:

Provavelmente porque os inibidores da enzima conversora de angiotensina afetam o metabolismo dos eicosanóides e dos polipeptídeos, incluindo a bradicinina endógena, os pacientes que recebem inibidores da ECA (incluindo Press Plus®) podem estar sujeitos a uma variedade de reações adversas, algumas delas

sérias. Estas reações normalmente ocorrem após as primeiras doses do inibidor da ECA, mas às vezes elas não aparecem antes de alguns meses de tratamento.

Angioedema de cabeça e pescoço: angioedema de face, extremidades, lábios, língua, glote e laringe foram relatados em pacientes tratados com inibidores da ECA. Em estudos clínicos realizados nos Estados Unidos, sintomas consistentes com angioedema não foram vistos em nenhum dos pacientes que receberam placebo, mas foram vistos em cerca de 0,5% dos pacientes que receberam benazepril. Angioedema associado com edema de laringe pode ser fatal. Se estridor laríngeo ou angioedema de face, língua ou glote ocorrer, o tratamento com Press Plus® deve ser descontinuado e deve ser instituída terapia apropriada imediatamente. *Quando houver envolvimento de língua, glote ou laringe que indique a probabilidade de causar obstrução das vias aéreas, deve-se administrar terapia apropriada imediatamente, por exemplo, injeção subcutânea de epinefrina 1:1000 (0,3 – 0,5 ml).*

Angioedema intestinal: angioedema intestinal tem sido relatado em pacientes tratados com inibidores da ECA. Estes pacientes apresentaram dor abdominal (com ou sem náusea ou vômito); em alguns casos não havia história anterior de angioedema facial e os níveis de esterase C-1 estavam normais. O angioedema foi diagnosticado por procedimentos que incluíram tomografia computadorizada ou ultrassom, ou em cirurgia, e os sintomas desapareceram após a interrupção do inibidor da ECA. Angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial de pacientes sob tratamento com inibidores da ECA que apresentarem dor abdominal.

Reações anafilactides durante dessensibilização: dois pacientes sob tratamento de dessensibilização com veneno de himenópteras enquanto recebiam inibidores da ECA sofreram reações anafilactoides potencialmente fatais. Nestes mesmos pacientes, estas reações foram evitadas quando os inibidores da ECA foram temporariamente interrompidos, mas reapareceram quando inadvertidamente provocadas.

Reações anafilactoides durante exposição a membrana: reações anafilactoides têm sido relatadas em pacientes dialisados com membranas de alto fluxo e tratadas concomitantemente com um inibidor da ECA. Reações anafilactoides também têm sido relatadas em pacientes submetidos à aferese de lipoproteína de baixa densidade com absorção de sulfato de dextrano.

Angina e/ou infarto do miocárdio: raramente os pacientes, especialmente aqueles com doença arterial coronariana obstrutiva severa, têm desenvolvido aumento documentado da frequência, duração e/ou severidade da angina ou infarto do miocárdio agudo no início do tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio ou no aumento da dosagem. O mecanismo deste efeito não foi explicado.

Hipotensão: Press Plus® pode causar hipotensão sintomática. Como outros inibidores da ECA, o benazepril tem sido raramente associado com hipotensão em pacientes hipertensivos não complicados. A hipotensão sintomática é mais comum de ocorrer em pacientes que tenham sofrido depleção de volume ou de eletrólitos com o resultado de terapia diurética prolongada, restrição dietética de sal, diálise, diarreia ou vômito. A depleção de volume e/ou de eletrólitos devem ser corrigidas antes de iniciar a terapia com Press Plus®.

Uma vez que a vasodilatação induzida pelo anlodipino tem início gradual, hipotensão aguda tem sido raramente relatada após administração oral de anlodipino. Apesar disso, deve-se ter cautela ao administrar

Press Plus® assim como para qualquer outro vasodilatador periférico, particularmente em pacientes com estenose aórtica severa.

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, com ou sem insuficiência renal associada, a terapia com inibidores da ECA pode causar hipotensão excessiva, que pode ser associada com oligúria, azotemia e (raramente) com insuficiência renal aguda e morte. Nestes pacientes, a terapia com Press Plus® deve ser iniciada sob estrita supervisão médica; eles devem ser acompanhados rigorosamente nas primeiras duas semanas de tratamento e sempre que a dose do benazepril for aumentada ou um diurético for adicionado ou sua dose for aumentada.

Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, tratado com infusão endovenosa de solução fisiológica. O tratamento com Press Plus® normalmente pode ser continuado após a recuperação da pressão sanguínea e do volume.

Neutropenia / Agranulocitose:

Outro inibidor da ECA, o captopril, tem demonstrado causar agranulocitose e depressão da medula óssea, raramente em pacientes não-complicados (incidência provavelmente menor que 1 vez a cada 10.000 exposições), porém mais frequentemente (incidência provavelmente maior que 1 vez a cada 10.000 exposições) em pacientes com insuficiência renal, especialmente aqueles que também tenham doença vascular do colágeno, como lúpus eritematoso sistêmico ou esclerodermia. As informações disponíveis dos estudos clínicos com benazepril não são suficientes para demonstrar que o benazepril não causa agranulocitose no mesmo grau. Deve-se considerar a monitorização da contagem de células brancas em pacientes com doença vascular do colágeno, especialmente se a doença estiver associada com insuficiência da função renal.

Morbidade e Mortalidade Fetal / Neonatal:

Os inibidores da ECA podem causar morbidade e morte fetal e neonatal quando administrados a mulheres grávidas. Foram relatados vários casos na literatura mundial. Quando é detectada gravidez, Press Plus® deve ser descontinuado assim que possível.

O uso de inibidores da ECA durante o segundo e o terceiro trimestre da gestação tem sido associado com dano fetal e neonatal, incluindo hipotensão, hipoplasia neonatal do crânio, anúria, insuficiência renal reversível e irreversível e morte. Oligoidrâmnio tem sido relatado, provavelmente resultante da diminuição da função renal fetal; oligoidrâmnio neste caso tem sido associado com contrações fetais dos membros, deformação craniofacial e desenvolvimento de pulmão hipoplástico. Prematuridade, retardo do crescimento intrauterino e canal arterial persistente têm sido relatados, apesar de não estar claro se estas ocorrências são causadas pela exposição ao inibidor da ECA.

Estes efeitos adversos não parecem ser resultantes da exposição intrauterina ao inibidor da ECA que tenha sido limitada ao primeiro trimestre. Mães cujos embriões e fetos são expostos aos inibidores da ECA somente durante o primeiro trimestre devem ser informadas. Apesar disso, quando as pacientes engravidarem, os médicos devem fazer o máximo esforço para descontinuar o uso do benazepril o mais rápido possível.

Raramente (provavelmente menos frequente que uma vez em cada 1000 gestações), nenhuma alternativa aos inibidores da ECA será encontrada. Nestes casos raros, as mães devem ser avisadas dos riscos

potenciais aos fetos e vários exames de ultrassom devem ser realizados para avaliação do ambiente intra-amniótico.

Se for observado oligoidrânio, o benazepril deve ser descontinuado, exceto se for de vital importância para a mãe. Teste de estresse de contração uterina, teste antiestresse ou perfil biofísico devem estar adequados de acordo com a semana de gestação. Pacientes e médicos devem estar cientes, entretanto, de que o oligoidrânio pode não aparecer até que o feto apresente dano irreversível.

Lactentes com história de exposição intrauterina aos inibidores da ECA devem ser cuidadosamente monitorados em relação à hipotensão, oligúria e hipercalemia. Se ocorrer oligúria, deve-se direcionar os cuidados ao suporte da pressão sanguínea e perfusão renal. Ex-sanguíneo transfusão ou diálise peritoneal podem ser necessários para reverter a hipotensão e/ou substituir um distúrbio da função renal. O benazepril atravessa a placenta, e pode teoricamente ser removido da circulação neonatal com estes procedimentos; existem relatos ocasionais dos benefícios destes procedimentos, mas a experiência é limitada.

O benazepril + anlodipino não foi adequadamente estudado em mulheres grávidas. Quando ratos receberam doses de benazepril variando de 5 a 50 mg/kg/dia associados a doses de anlodipino variando de 2,5 a 25 mg/kg/dia, foi observada distocia com aumento da incidência relacionada à dose em todas as doses testadas. Considerando mg/m^2 , a dose de 2,5 mg/kg/dia de anlodipino é 3,6 vezes a dose de anlodipino absorvida quando a dose máxima recomendada de benazepril + anlodipino é administrada a uma mulher de 50 kg. Similarmente, uma dose de 5 mg/kg/dia de benazepril é aproximadamente 2 vezes a dose de benazepril absorvida quando a dose máxima recomendada de benazepril + anlodipino é administrada a uma mulher de 50 Kg.

Nenhum efeito teratogênico foi observado quando o benazepril e o anlodipino são administrados em combinação a ratas ou coelhas grávidas. As ratas receberam doses de até 50 + 25 mg/kg/dia (benazepril + anlodipino) (24 vezes a dose máxima recomendada para humanos na base mg/m^2 , considerando uma mulher de 50 kg). As coelhas receberam doses de até 1,5 + 0,75 mg/kg/dia (benazepril : anlodipino); na base mg/m^2 , esta é 0,97 vezes a dose máxima recomendada de benazepril + anlodipino para uma mulher de 50 kg.

Resultados semelhantes foram vistos em estudos em animais utilizando benazepril ou anlodipino isoladamente.

Insuficiência hepática:

Raramente, inibidores da ECA têm sido associados com uma síndrome que se inicia com icterícia colestática, progride para necrose hepática fulminante e algumas vezes até morte. O mecanismo desta síndrome não foi esclarecido. Pacientes que recebem inibidores da ECA que desenvolverem icterícia ou elevações marcantes de enzimas hepáticas devem descontinuar o inibidor da ECA e devem receber acompanhamento médico adequado.

Carcinogênese, Mutagênese, Efeitos sobre a Fertilidade:

Nenhuma evidência de carcinogenicidade foi encontrada com a administração de benazepril, através da dieta, a ratos e camundongos por 104 semanas em doses de até 150 mg/kg/dia. Com base no peso corporal, esta dose é mais de 100 vezes a dose máxima recomendada para humanos; com base na

superfície corporal, esta dose é 18 vezes (ratos) e 9 vezes (camundongos) a dose máxima recomendada para humanos. Nenhuma atividade mutagênica foi detectada no teste Ames em bactéria, em um teste *in vitro* favorecendo a mutação em cultura de células de mamíferos, ou em teste de anomalia no núcleo. Com doses de 50 – 500 mg/kg/dia (38 – 375 vezes a dose máxima recomendada para humanos considerando o peso corporal; 6 – 61 vezes a dose máxima recomendada considerando a superfície corporal), o benazepril não apresentou efeitos adversos na performance reprodutiva de ratos machos e fêmeas.

Ratos e camundongos tratados com anlodipino na dieta por 2 anos, em concentrações calculadas para fornecer níveis de dosagens diárias de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/dia, não demonstraram evidência de carcinogenicidade. Para os camundongos, mas não para os ratos, a maior dose foi próxima da dose máxima tolerada. Na base mg/m², esta dose administrada aos camundongos foi aproximadamente igual à dose clínica máxima recomendada. Na mesma base, a mesma dose dada aos ratos foi aproximadamente duas vezes a dose clínica máxima recomendada.

Estudos de mutagenicidade com anlodipino não revelaram efeitos relacionados à droga nem em genes, nem em nível de cromossomos.

Não houve efeitos sobre a fertilidade nos ratos tratados com anlodipino (machos por 64 dias e fêmeas por 14 dias antes do acasalamento) com doses de até 10 mg/kg/dia (8 vezes a dose máxima recomendada para humanos de 10 mg na base mg/m², considerando uma pessoa de 50 kg).

Nenhum efeito adverso sobre a fertilidade ocorreu quando a combinação benazepril + anlodipino foi administrada por via oral a ratos de ambos os sexos em doses de até 15 + 7,5 mg/kg/dia (benazepril + anlodipino), antes do acasalamento ou durante a gestação.

Gravidez – Primeiro trimestre: Categoria C - **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Segundo e terceiro trimestres: Categoria D - **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.** Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez (ver Precauções, Morbidade e Mortalidade Fetal / Neonatal). Quando usado na gravidez durante o segundo ou o terceiro trimestre, os inibidores da ECA podem causar danos ou até mesmo morte nos fetos em desenvolvimento. Quando for detectada gravidez, Press Plus® deve ser descontinuado tão logo possível.

Lactação – Quantidades mínimas de benazepril inalterado e de benazeprilato são excretados no leite materno de mulheres tratadas com benazepril, desta forma um recém-nascido alimentado apenas com leite materno deve receber menos que 0,1% da dose materna de benazepril e benazeprilato.

Não se sabe se o anlodipino é excretado no leite materno. Na ausência desta informação, recomenda-se que a amamentação seja descontinuada durante o tratamento com Press Plus®.

Pediatria – A segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas para pacientes pediátricos.

Geriatria (idosos) – Do número total de pacientes que receberam a combinação benazepril + anlodipino nos estudos clínicos realizados nos Estados Unidos, mais de 19% tinham 65 anos ou mais enquanto que 2% tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças globais na eficácia ou segurança entre

estes pacientes e pacientes mais jovens. A experiência clínica não identificou diferenças nas respostas entre pacientes idosos e pacientes mais jovens, mas não se pode descartar que alguns pacientes idosos apresentem maior sensibilidade.

O benazepril e o benazeprilato são excretados principalmente pelos rins. Como é comum que os pacientes idosos apresentem redução da função renal, deve-se ter cautela na seleção da dose e a monitoração da função renal pode ser útil.

O anlodipino é largamente metabolizado no fígado. Nos idosos, a depuração do anlodipino está diminuída, resultando no aumento dos picos dos níveis plasmáticos, meia-vida de eliminação e área sob a curva da concentração plasmática. Assim, pode ser necessário começar o tratamento com doses menores em pacientes idosos. (ver Posologia).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Diuréticos: pacientes sob tratamento com diuréticos, especialmente aqueles para os quais a terapia foi recentemente instituída, podem ocasionalmente apresentar uma redução excessiva da pressão sanguínea após início da terapia com Press Plus®. A possibilidade dos efeitos hipotensivos com Press Plus® pode ser minimizada tanto pela descontinuação do diurético quanto pelo aumento da ingestão de sal antes do início do tratamento com Press Plus®.

Suplementos de potássio e diuréticos poupadores de potássio: o benazepril pode atenuar a perda de potássio causada pelos diuréticos tiazídicos. Os diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, amilorida, triantereno e outros) ou suplementos de potássio podem aumentar o risco de hipercalemia. Se o uso concomitante destes agentes for indicado, eles devem ser dados com cautela e o potássio sérico do paciente deve ser monitorado com frequência.

Lítio: níveis séricos de lítio aumentados e sintomas de toxicidade por lítio têm sido relatados em pacientes sob tratamento com inibidores da ECA durante terapia com lítio. Press Plus® e lítio devem ser coadministrados com cautela e recomenda-se monitoração frequente dos níveis séricos de lítio.

Outros: o benazepril tem sido usado concomitantemente com anticoagulantes orais, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, agentes bloqueadores de cálcio, cimetidina, diuréticos, digoxina, hidralazina e naproxeno sem evidência de interações adversas clinicamente importantes.

Em estudos clínicos, o anlodipino tem sido administrado de maneira segura com diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, inibidores da ECA, nitratos de ação prolongada, nitroglicerina sublingual, digoxina, varfarina, drogas anti-inflamatórias não-esteroidais, antibióticos e drogas hipoglicemiantes orais.

Dados *in vitro* em plasma humano indicaram que o anlodipino não tem efeito na ligação às proteínas das drogas testadas (digoxina, fenitoína, varfarina e indometacina). Estudos especiais indicaram que a coadministração de anlodipino com digoxina não alterou os níveis séricos de digoxina ou a depuração renal de digoxina em voluntários normais; que a coadministração com cimetidina não alterou a farmacocinética do anlodipino; e que a coadministração com varfarina não alterou o tempo de resposta da protrombina induzida pela varfarina.

- **Interferência em exames laboratoriais:**

Eletrólitos séricos: ver Precauções.

Creatinina: aumentos secundários reversíveis na creatinina sérica foram observados em pacientes com hipertensão essencial tratados com benazepril + anlodipino. Aumento na creatinina ocorre mais comumente em pacientes com insuficiência renal ou naqueles pré-tratados com um diurético e, com base na experiência com outros inibidores da ECA, espera-se que seja especialmente comum em pacientes com estenose arterial renal (ver Advertências e Precauções, Gerais).

Outros (relação causal desconhecida): alterações clinicamente importantes nos testes padrões de laboratório são raramente associados à administração de benazepril + anlodipino. Elevações da bilirrubina sérica e ácido úrico têm sido reportadas como incidentes dispersos de elevações nas enzimas hepáticas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha Press Plus® em temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da luz e da umidade.

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

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

Característica:

2,5mg-10mg: Cápsula de gelatina dura de corpo branco opaco e tampa branco opaco, contendo pellets brancos e vermelho-róseos.

5mg-10mg: Cápsula de gelatina dura de corpo branco opaco e tampa vinho opaco, contendo pellets brancos e alaranjados.

5mg-20mg: Cápsula de gelatina dura de corpo branco opaco e tampa roxo opaco, contendo pellets brancos e alaranjados.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada (via oral) para evitar riscos desnecessários.

O anlodipino é eficaz no tratamento da hipertensão em doses de 2,5 – 10 mg enquanto o benazepril é eficaz em doses de 10 – 80 mg. Nos testes clínicos da terapia combinada de anlodipino / benazepril, usando doses de anlodipino de 2,5 – 10 mg e doses de benazepril de 10 – 20 mg, os efeitos anti-hipertensivos aumentaram com o aumento da dose de anlodipino em todos os grupos de pacientes, e os efeitos aumentaram com o aumento da dose de benazepril nos grupos de pacientes não-negros. Todos os grupos de pacientes se beneficiaram com a redução do edema induzida pelo anlodipino (ver abaixo).

Os riscos (ver Advertências e Precauções) do benazepril são geralmente independentes da dose; os do anlodipino são uma mistura de fenômenos dependentes da dose (principalmente edema periférico) e fenômenos não dependentes da dose, o primeiro muito mais comum do que o segundo. Quando o benazepril é adicionado ao regime do anlodipino, a incidência de edema é substancialmente reduzida. A terapia com qualquer combinação de anlodipino e benazepril será então associada com o início dos riscos independentes da dose, mas a incidência de edema geralmente será menor do que a vista com doses similares (ou maiores) da monoterapia com anlodipino.

Guia de titulação da dose de acordo com o efeito clínico: um paciente cuja pressão sanguínea não é adequadamente controlada apenas com o anlodipino (ou outra diidropiridina) pode mudar para a terapia combinada com Press Plus®. Não se espera que a adição do benazepril ao tratamento com o anlodipino forneça efeito anti-hipertensivo adicional aos pacientes negros. Entretanto, todos os grupos de pacientes se beneficiam da redução do edema induzida pelo anlodipino. A dosagem deve ser guiada pela resposta clínica; os níveis de equilíbrio de benazepril e de anlodipino serão alcançados após aproximadamente 2 e 7 dias de tratamento, respectivamente.

Nestes pacientes cujas pressões sanguíneas são adequadamente controladas com anlodipino, mas que apresentam edema intolerável, a terapia combinada pode alcançar controle da pressão sanguínea similar (ou melhor) sem edema. Especialmente em pacientes não-negros, pode ser prudente minimizar o risco de resposta excessiva pela redução da dose do anlodipino conforme o benazepril for adicionado ao tratamento.

Terapia de reposição: por conveniência, os pacientes recebendo anlodipino e benazepril em comprimidos separados podem preferir receber as cápsulas de Press Plus® contendo a mesma combinação de doses.

Uso em pacientes com distúrbios metabólicos: o tratamento com Press Plus® não necessita monitoramento constante da função renal, contanto que a depuração de creatinina do paciente seja > 30 ml/min/1,73 m² (creatinina sérica aproximadamente ≤ 3 mg/dl ou 265 μ mol/l). Em pacientes com insuficiência renal mais severa, a dose inicial recomendada de benazepril é de 5 mg. Press Plus® não é recomendado para estes pacientes.

Em pacientes de baixa estatura, idosos, frágeis ou com distúrbios hepáticos, recomenda-se dose inicial de anlodipino, como monoterapia ou como componente de terapia combinada, de 2,5 mg.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação comum ($>1/100$ e $< 1/10$): tosse, dor de cabeça, tontura, inchaço, angioedema, edema facial, hipercalemia.

Reação rara ($>1/10.000$ e $< 1/1.000$): síndrome de Stevens-Johnson, pancreatite, anemia hemolítica, pênfigo e trombocitopenia, icterícia, elevação das enzimas hepáticas, pneumonite eosinofílica (inibidores da ECA) e ginecomastia (bloqueadores dos canais de cálcio).

A combinação benazepril + anlodipino foi avaliada em relação à segurança em mais de 1850 pacientes hipertensos; mais de 500 destes pacientes foram tratados por pelo menos 6 meses, e mais de 400 foram tratados por mais de 1 ano.

Em uma análise combinando os resultados de 5 estudos controlados por placebo com a combinação benazepril + anlodipino em doses de até 5/20, os efeitos adversos relatados foram geralmente leves e transitórios, e não houve relação entre os efeitos adversos e a idade, sexo, raça ou duração do tratamento. A interrupção do tratamento devido aos efeitos adversos foi necessária em aproximadamente 4% dos pacientes tratados com a combinação benazepril + anlodipino e em 3% dos pacientes tratados com placebo.

As razões mais comuns para a interrupção do tratamento com a combinação benazepril + anlodipino nestes estudos foram tosse e edema.

No estudo (n = 386) comparando placebo, a combinação benazepril + anlodipino na concentração 5/20 e na concentração 10/20, edema e tontura foram mais comumente relatados no grupo que recebeu a combinação na concentração 10/20.

Outros efeitos adversos considerados possivelmente ou provavelmente relacionados a combinação estudada que ocorreu nos estudos controlados por placebo nos Estados Unidos em pacientes tratados com a combinação benazepril + anlodipino ou na experiência pós-comercialização foram:

Angioedema: inclui edema dos lábios e face sem outras manifestações de angioedema (ver Precauções, Angioedema).

Geral: astenia e fadiga.

Sistema Nervoso Central: insônia, nervosismo, ansiedade, tremor e diminuição da libido.

Dermatológico: rubor, fogachos, rash, nódulos na pele e dermatite.

Digestivo: boca seca, náusea, dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia e esofagite.

Metabólico e nutricional: hipocalemia.

Musculoesquelético: dor nas costas, dor musculoesquelética, câibras e câibras musculares.

Respiratório: faringite.

Urogenital: problemas sexuais, como impotência e poliúria.

Outros eventos relatados raramente foram vistos nos estudos clínicos (relação causal improvável) ou na experiência pós-comercialização. Estes incluem dor no peito, extra-sístole ventricular, gota, neurite, tinido, alopecia e infecção no trato respiratório superior.

Morbidade e Mortalidade Fetal / Neonatal: ver Precauções, Morbidade e Mortalidade Fetal / Neonatal.

Monoterapias com benazepril e anlodipino têm sido avaliadas quanto à segurança em estudos clínicos com mais de 6.000 e 11.000 pacientes, respectivamente. As reações adversas observadas nas monoterapias destes estudos foram similares àquelas vistas nos estudos com esses fármacos associados.

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

10. SUPERDOSE

Somente uns poucos casos de superdosagem em humanos com anlodipino foram relatadas. Um paciente não apresentou sintomas após a ingestão de 250 mg; outro, que combinou 70 mg de anlodipino com uma quantidade grande desconhecida de benzodiazepínico, desenvolveu choque refratário e morreu.

Superdosagens em humanos com qualquer combinação de anlodipino e benazepril não foram relatadas. Em relatos dispersos de superdosagens em humanos com benazepril e outros inibidores da ECA, não houve relatos de morte.

Quando foram administradas doses orais únicas de benazepril / anlodipino a camundongos, a mortalidade foi de 20% com 50 : 25 mg/kg, 10% com 100 : 50 mg/kg e 100% com 500 : 250 mg/kg. Em ratos, a

mortalidade foi de 25% (combinação de dois estudos) com 500 : 250 mg/kg e 100% com 900 : 450 mg/kg.

Tratamento: no controle da superdosagem, deve-se considerar as possibilidades de superdosagem com várias drogas, interações medicamentosas e cinética incomum da droga no paciente.

Os efeitos mais comuns de superdosagem com benazepril + anlodipino são vasodilatação, com consequente hipotensão e taquicardia. Simples repleção do volume central de fluidos (posicionamento de Trendelenburg, infusão de cristaloides) pode ser suficiente, mas podem ser necessários agentes pressores (norepinefrina ou alta dose de dopamina). Existem relatos de tratamento de superdosagens causadas por outros bloqueadores dos canais de cálcio da classe das diidropiridinas com cloreto de sódio e glucagon, mas não foi identificada evidência de relação com a dose e estas situações devem ser consideradas como não-comprovadas. Com o retorno abrupto do tônus muscular periférico, as superdosagens com outros bloqueadores dos canais de cálcio da classe das diidropiridinas algumas vezes progridem para edema pulmonar, assim os pacientes devem ser monitorados para esta complicação.

A análise das concentrações de anlodipino, benazepril ou seus metabólitos nos fluidos corporais não são de grande utilidade. De qualquer forma, não se sabe se estas análises são importantes para o tratamento ou para o prognóstico.

Não existem dados que sugiram que manobras fisiológicas (por exemplo, alteração do pH da urina) possam acelerar a eliminação do anlodipino, do benazepril ou de seus metabólitos. O benazeprilato é pouco dialisável; não há relatos de tentativas de eliminação do anlodipino através de hemodiálise ou hemoperfusão, mas devido à alta ligação do anlodipino às proteínas plasmáticas, dificilmente esses procedimentos serão válidos.

A angiotensina II pode provavelmente servir como antagonista específico ao benazepril, mas a angiotensina II dificilmente é encontrada fora de poucos laboratórios de pesquisa.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 724 65 22, caso precise de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS – 1.0974.0145

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Junior - CRF-SP nº 5143

Fabricado por

BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda.

Rua Solange Aparecida Montan, 49

Jandira SP 06610-015

CNPJ 49.475.833/0014-12

Indústria Brasileira

Registrado por

BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda

Av. Paulo Ayres, 280

Taboão da Serra SP 06767-220

SAC 0800 724 6522

CNPJ 49.475.833/0001-06

Indústria Brasileira



Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/03/2017	--	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	VP/VPS: Identificação do medicamento - Apresentações	VP/VPS	2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA X 30 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA X 30 e 60 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA X 30 e 60
15/01/2015	0037386/15-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	VP/VPS: Identificação do medicamento - Apresentações	VP/VPS	2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA X 30 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA X 30 e 60 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA X 30

09/01/2015	0017956/15-6	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	VP: “4. O que devo saber antes de usar este medicamento?” / “5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?” / “8. Quais os males que este medicamento pode me causar?” / VPS: “2. Resultados de eficácia”/ “3. Características farmacológicas”/ “5. Advertências e Precauções”/ “7. Cuidados de armazenamento do medicamento”	VP/VPS	2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA X 30 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA X 30 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA X 30
30/06/2014	0512480/14-8	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	Versão inicial	VP/VPS	2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA X 30 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA X 30 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA X 30