

**PARA EVITAR USO IMPRÓPRIO DO MEDICAMENTO, LEIA ESTA BULA
COM ATENÇÃO.**

REBATEN® LA

cloridrato de propranolol

Formas Farmacêuticas e Apresentações:

Rebaten® LA 80 mg: caixa com 30 cápsulas de liberação prolongada.

Rebaten® LA 160 mg: caixa com 30 cápsulas de liberação prolongada.

Uso Adulto

Uso Oral

Composição:

Cada cápsula de liberação prolongada contém:

cloridrato de propranolol.....80 mg

Excipiente* q.s.p 1 cápsula

** sacarose, amido, povidona, copolímero metacrílico catiônico, copolímero do ácido metacrílico, dibutilftalato, talco.*

Cada cápsula de liberação prolongada contém:

Cloridrato de propranolol160 mg

Excipiente* q.s.p 1 cápsula

** sacarose, amido, povidona, copolímero metacrílico catiônico, copolímero do ácido metacrílico, dibutilftalato, talco.*

Atenção diabéticos: contém açúcar.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO: **Rebaten® LA** está indicado no tratamento da hipertensão arterial, angina do peito, arritmias cardíacas, enxaqueca e estenose subaórtica hipertrófica.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO: Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

PRAZO DE VALIDADE: O número de lote, as datas de fabricação e validade estão impressas na embalagem do produto. Não utilize o medicamento com o prazo de validade vencido, sob o risco do efeito esperado não ocorrer.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO: Informar ao médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

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

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO: Não triturar, quebrar ou mastigar a cápsula antes de engolir. Siga a orientação de seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO: Não interromper o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

REAÇÕES ADVERSAS: Durante o tratamento com **Rebaten® LA** podem ocorrer as seguintes reações adversas: extremidades frias, formigamento das mãos, insônia, fraqueza, fadiga, náusea, dor epigástrica, hipotensão, diarreia, constipação, cólica abdominal. Informar seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS: Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento. O uso de bebidas alcoólicas deve ser evitado por pessoas que fazem uso de **Rebaten® LA**.

CONTRA-INDICAÇÕES E PRECAUÇÕES: **Rebaten® LA** não deve ser utilizado em caso de reações incomuns ou alérgicas ao propranolol ou a qualquer outro componente da fórmula contido na cápsula. Não use este medicamento em caso de história de asma.

NAO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Cloridrato de propranolol é um sólido cristalino branco e estável, facilmente solúvel em água e etanol. Seu peso molecular é 295,81 e seu nome químico é cloridrato de 1-(isopropilamino)-3-(1-naftiloxi)-2-propanol.

Rebaten® LA é formulado especialmente para promover a liberação prolongada de cloridrato de propranolol.

Farmacologia Clínica

Propranolol é um bloqueador não seletivo de receptores beta-adrenérgicos, não possuindo qualquer atividade sobre o sistema nervoso autônomo. Compete especificamente pelos sítios receptores disponíveis com agentes estimulantes de receptores beta-adrenérgicos. Quando os receptores beta-adrenérgicos são bloqueados por **Rebaten® LA**, as respostas cronotrópica, inotrópica e vasodilatadora do estímulo beta-adrenérgico são gradualmente diminuídas.

O mecanismo do efeito anti-hipertensivo de **Rebaten® LA** não está totalmente elucidado. Dentre os fatores que podem estar envolvidos na ação antihipertensiva podem-se citar:

1. Diminuição do débito cardíaco,
2. Inibição da secreção de renina pelos rins,
3. Diminuição do tônus simpático proveniente dos centros vasomotores do cérebro.

Embora a resistência periférica total possa aumentar inicialmente, ela reajusta-se ao nível anterior ao tratamento ou abaixo dele com o uso crônico de **Rebaten® LA**. Os efeitos sobre o volume plasmático parecem ser menores e mais variáveis.

Rebaten® LA tem demonstrado causar um pequeno aumento na concentração sérica de potássio, quando usado no tratamento de pacientes hipertensos.

Na angina pectoris, **Rebaten® LA** geralmente reduz a necessidade cardíaca de oxigênio em qualquer nível de esforço, pelo bloqueio do aumento da frequência cardíaca induzido pelas catecolaminas, reduzindo a pressão arterial sistólica, a velocidade e a extensão da contração miocárdica. **Rebaten® LA** pode aumentar a demanda de oxigênio por aumentar o comprimento das fibras do ventrículo esquerdo, a pressão diastólica final e o período de ejeção sistólica. O efeito fisiológico final do bloqueio beta-adrenérgico é geralmente vantajoso e manifesta-se durante o exercício, retardando o surgimento da dor e aumentando a capacidade de trabalho cardíaco.

Rebaten® LA exerce seus efeitos antiarrítmicos em concentrações relacionadas ao bloqueio beta-adrenérgico, e este parece ser seu principal mecanismo de ação antiarrítmico. Em doses superiores às requeridas para o bloqueio beta-adrenérgico, **Rebaten® LA** exerce, também, efeito similar à

quinidina ou a anestésico que afete o potencial de ação cardíaca. O significado desta ação de membrana no tratamento das arritmias é incerto.

O mecanismo do efeito anti-tensão de **Rebaten® LA** não está estabelecido. Receptores beta-adrenérgicos foram identificados nos vasos da pia mater do cérebro.

Farmacocinética

As cápsulas de **Rebaten® LA** liberam o cloridrato de propranolol em taxas previsíveis e controladas. As concentrações plasmáticas máximas ocorrem aproximadamente 6 horas após a administração de **Rebaten® LA** e, provavelmente, a meia-vida plasmática é de 10 horas. Quando avaliada por um período de 24 horas, a área sob a curva (AUC) da concentração plasmática de propranolol no tempo obtida com uso de cápsulas de ação prolongada equivale a aproximadamente 60-65% da AUC obtida com o uso de uma dosagem comparável sob a forma de comprimidos, divididos em duas tomadas diárias. As AUCs mais baixas obtidas com o uso de cápsulas decorrem do maior metabolismo hepático de propranolol resultante da absorção mais lenta da droga. Durante o período de 24 horas, os níveis sanguíneos de propranolol são razoavelmente constantes por aproximadamente 12 horas, com posterior queda exponencial.

Rebaten® LA não deve ser considerado um substituto do propranolol convencional na base de 1 mg para 1 mg. Os níveis sanguíneos obtidos com as cápsulas não coincidem (são mais baixos) com aqueles obtidos com comprimidos na mesma dosagem, fracionados em 2 a 4 tomadas diárias. Quando da substituição do propranolol convencional pelo **Rebaten® LA**, deve-se considerar a possível necessidade de um aumento na dosagem de forma a garantir a eficácia terapêutica, especialmente ao final do intervalo entre as doses. Entretanto, em muitas situações clínicas, como hipertensão arterial ou angina, onde existe pequena correlação entre níveis plasmáticos de propranolol e efeito clínico, **Rebaten® LA** tem sido terapeuticamente equivalente à mesma dose de propranolol convencional sobre a pressão arterial e resposta cardíaca ao exercício (frequência cardíaca, pressão sistólica e produto frequência versus pressão), quando utilizado por um período de 24 horas. **Rebaten® LA** pode prover efeito beta-bloqueador por um período de 24 horas.

O propranolol fixa-se no fígado em sítios de ligação não-específicos. Ocorrem grandes diferenças individuais na metabolização hepática devido às diferenças de fluxo hepático. Após administração oral, a droga não atinge a circulação geral até que os sítios de ligação hepática estejam saturados. Após a saturação, a metabolização hepática não mais afeta a passagem de propranolol para a corrente sanguínea. A quantidade de propranolol que atinge a circulação após uma dose oral também depende da quantidade da droga metabolizada durante a primeira passagem pelo fígado. A taxa de metabolismo do propranolol diminui pela redução do fluxo sanguíneo hepático. Propranolol é amplamente distribuído nos tecidos do organismo, incluindo fígado, coração, rins e pulmões. A droga atravessa rapidamente a barreira hemoliquórica e a placenta. Mais de 90% do propranolol liga-se às proteínas plasmáticas. Tanto o propranolol livre quanto o ligado às proteínas são metabolizados.

A eliminação da droga parece seguir cinética de primeira ordem. Propranolol é quase completamente metabolizado no fígado, e pelo menos oito metabólitos foram diferenciados na urina. Somente 1 a 4% da dose oral da droga aparece nas fezes sob forma inalterada ou como metabólito. Propranolol não é dialisado de forma significativa.

INDICAÇÕES

Hipertensão

Rebaten® LA é indicado no controle da hipertensão. Pode ser usado como droga única ou em associação a outros agentes anti-hipertensivos, especialmente diuréticos tiazídicos. **Rebaten® LA** não está indicado nas emergências hipertensivas.

Angina pectoris devido à aterosclerose coronariana

Rebaten® LA é indicado no tratamento prolongado de pacientes com angina pectoris.

Enxaqueca

Rebaten® LA é indicado na profilaxia da enxaqueca. A eficácia de **Rebaten® LA** no tratamento da crise de enxaqueca já instalada não está estabelecida, não sendo indicada para tal uso.

Estenose subaórtica hipertrófica

Rebaten® LA é útil no tratamento da stenose subaórtica hipertrófica, especialmente no tratamento de angina de esforço, angina de estresse, palpitações e síncope. **Rebaten® LA** também aumenta a tolerância ao exercício físico. A eficácia do cloridrato de propranolol, parece ser conseqüente ao bloqueio de receptores beta-adrenérgicos, reduzindo o elevado gradiente de pressão de saída de fluxo que encontra-se exacerbado em conseqüência do estímulo contínuo de receptores beta-adrenérgicos. A melhora clínica pode ser temporária.

CONTRA-INDICAÇÕES

Rebaten® LA é contra-indicado em:

1. Choque cardiogênico,
2. Bradicardia sinusal,
3. Bloqueio atrioventricular maior que primeiro grau,
4. Asma brônquica ou broncoespasmo.
5. Insuficiência cardíaca congestiva (vide Precauções), a menos que a insuficiência seja secundária a uma taquiarritmia tratável com **Rebaten® LA**.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:

Gerais: Rebaten® LA deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática ou renal. O bloqueio de receptores beta-adrenérgicos pode causar redução da pressão intra-ocular. Os pacientes devem ser avisados que **Rebaten® LA** pode interferir em teste de triagem de glaucoma. A interrupção da droga pode reconduzir ao aumento da pressão intra-ocular.

Insuficiência cardíaca: a estimulação simpática pode ser um componente vital auxiliando a função circulatória em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, e sua inibição pelo bloqueio beta-adrenérgico pode precipitar uma insuficiência cardíaca mais intensa. Embora os bloqueadores beta-adrenérgicos devam ser evitados na insuficiência cardíaca congestiva, se necessário, podem ser usados com um acompanhamento cuidadoso em pacientes com história de insuficiência cardíaca bem compensada, que estejam recebendo digitálicos e diuréticos. Os bloqueadores beta-adrenérgicos não anulam a ação inotrópica dos digitálicos na musculatura cardíaca.

O uso contínuo de bloqueadores beta-adrenérgicos em pacientes sem antecedentes de insuficiência cardíaca pode, em alguns casos, conduzir à insuficiência cardíaca. Portanto, ao primeiro sinal ou sintoma de insuficiência cardíaca, o paciente deve ser digitalizado e/ou tratado com diuréticos e a resposta rigorosamente observada, ou o uso deve ser interrompido (gradualmente, se possível).

Angina pectoris: há relatos de exacerbação de angina e, em alguns casos, infarto do miocárdio, após interrupção abrupta do tratamento com **Rebaten® LA**. Portanto, quando a descontinuação de **Rebaten® LA** é desejada, a dosagem deve ser gradualmente reduzida durante, pelo menos, algumas semanas e, o paciente deve ser alertado sobre possíveis consequências da interrupção ou o término do tratamento sem o conhecimento médico. Se o tratamento com **Rebaten® LA** for interrompido e ocorrer exacerbação da angina, aconselha-se reiniciar o tratamento com **Rebaten® LA** e tomar outras medidas apropriadas para o tratamento da angina pectoris instável. Uma vez que a doença coronariana pode ser de difícil reconhecimento em pacientes ateroscleróticos que estejam recebendo **Rebaten® LA** para outras indicações, aconselha-se seguir as recomendações acima.

Broncoespasmo não alérgico (bronquite crônica, enfisema): de modo geral, pacientes com doença broncoespástica não devem receber bloqueadores beta-adrenérgicos. Se necessário, **Rebaten® LA** deve ser administrado com cautela, uma vez que pode bloquear a broncodilatação produzida pela ação de catecolaminas endógenas e exógenas sobre receptores beta.

Grandes cirurgias: a necessidade ou desejo de interrupção do tratamento com bloqueadores beta-adrenérgicos antes de grandes cirurgias é controversa. Deve-se salientar, entretanto, que a diminuição da resposta

cardíaca aos reflexos estimulantes adrenérgicos pode aumentar os riscos da anestesia geral e dos procedimentos cirúrgicos.

Rebaten® LA, como outros bloqueadores beta-adrenérgicos, é um inibidor competitivo de agonistas de receptores beta-adrenérgicos e seus efeitos podem ser revertidos pela administração de alguns agentes, como dobutamina ou isoproterenol. Entretanto, alguns pacientes podem estar sujeitos a hipotensão severa prolongada. A dificuldade em iniciar e manter os batimentos cardíacos também tem sido relatada com bloqueadores beta-adrenérgicos.

Diabetes e hipoglicemia: os beta-bloqueadores, quando necessário, devem ser utilizados com cautela em pacientes diabéticos. Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar a taquicardia conseqüente a hipoglicemia, mas outras manifestações tais como vertigem e transpiração podem não ser significativamente afetadas. Após a hipoglicemia induzida pela insulina, **Rebaten® LA** pode retardar a recuperação dos níveis normais de glicose sangüínea.

Tireotoxicose: o bloqueio beta-adrenérgico pode mascarar alguns sinais clínicos de hipertireoidismo. Portanto, a interrupção abrupta de **Rebaten® LA** pode ser seguida de exacerbação de sintomas de hipertireoidismo, incluindo crise tireotóxica. **Rebaten® LA** pode alterar testes de função da tireóide, aumentando T4 e T3 reverso, e diminuindo T3.

Síndrome de Wolff-Parkinson-White: observou-se em diversos pacientes com esta síndrome que, após o uso de **Rebaten® LA**, a taquicardia foi substituída por uma bradicardia intensa, necessitando de marcapasso de demanda. Em um caso, este fato ocorreu após uma dose inicial de 5 mg de propranolol.

Testes laboratoriais: elevação dos níveis séricos de uréia em pacientes com doença cardíaca severa, elevação sérica de transaminases, fosfatase alcalina e desidrogenase láctica.

Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade: estudos prolongados em animais foram conduzidos para avaliar efeitos tóxicos e potencial carcinogênico. Em estudos de 18 meses, em ratos e camundongos, empregando-se doses de até 150 mg/kg/dia, não houve evidência de toxicidade significativa induzida pela droga. Não foram relatados efeitos neoplásicos devido à droga em quaisquer doses utilizadas. Estudos sobre reprodução em animais não mostraram qualquer prejuízo na fertilidade que fosse atribuível à droga. O efeito de **Rebaten® LA** na fertilidade humana é desconhecido.

Uso durante a gravidez: estudos em animais demonstraram que o propranolol pode ser embriotóxico em doses 10 vezes maiores que a dose máxima recomendada em humanos. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Portanto, a segurança do uso de **Rebaten® LA** durante a gravidez não está estabelecida. **Rebaten® LA** não deve ser usado durante a gravidez, a menos que os benefícios esperados para a paciente superem os riscos potenciais para o feto, segundo critério médico.

Uso durante a lactação: **Rebaten® LA** é excretado no leite materno. Portanto, deve ser utilizado com cautela em mulheres que estão amamentando.

Uso em pediatria: a segurança e eficácia de **Rebaten® LA** em crianças não estão estabelecidas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pacientes recebendo drogas depletoras de catecolaminas, tais como reserpina, devem ser rigorosamente observados caso recebam **Rebaten® LA**. A ação bloqueadora adicional de catecolaminas pode provocar uma redução excessiva da atividade nervosa simpática, a qual pode resultar em hipotensão, bradicardia acentuada, vertigem, crises de síncope, ou hipotensão ortostática.

Deve-se ter cautela quando da administração de drogas bloqueadoras de canais de cálcio em pacientes que estejam recebendo beta-bloqueadores, especialmente verapamil intravenoso, pois ambas as drogas podem deprimir a contratilidade miocárdica ou a condução atrioventricular.

O gel de hidróxido de alumínio reduz consideravelmente a absorção intestinal de **Rebaten® LA**.

O álcool etílico reduz a velocidade de absorção de **Rebaten® LA**.

A fenitoína, fenobarbital e rifampicina aceleram o clearance de **Rebaten® LA**.

A clorpromazina quando usada concomitantemente com **Rebaten® LA** resulta em aumento do nível plasmático de ambas as drogas.

A antipirina e a lidocaína têm o clearance reduzido quando usadas concomitantemente com **Rebaten® LA**.

A administração concomitante de tiroxina e **Rebaten® LA** pode resultar em concentração de T3 menor do que a esperada.

A cimetidina diminui o metabolismo hepático de **Rebaten® LA**, retardando sua eliminação e aumentando os níveis sanguíneos da droga.

O clearance da teofilina é reduzido quando usada concomitantemente com **Rebaten® LA**.

Moderação do efeito anti-hipertensivo dos agentes beta-bloqueadores foi relatado com o uso de drogas antiinflamatórias não-hormonais.

A ocorrência de hipotensão e parada cardíaca já foram relatadas com o uso de propranolol e haloperidol.

REAÇÕES ADVERSAS/ EFEITOS COLATERAIS

Muitos dos efeitos adversos são transitórios e de leve intensidade, e raramente exigem a interrupção do tratamento.

Cardiovasculares: bradicardia; insuficiência cardíaca congestiva; intensificação do bloqueio atrioventricular; hipotensão; parestesia das mãos; púrpura trombocitopênica; insuficiência arterial geralmente do tipo Raynaud.

Sistema Nervoso Central: sensação de “vazio na cabeça”; depressão mental manifestada por insônia, lassidão, fraqueza, fadiga; depressão mental reversível progredindo para catatonia; distúrbios visuais; alucinações; sonhos vívidos, uma síndrome aguda reversível caracterizada por desorientação no tempo e no espaço, perda temporária da memória, labilidade emocional, leves distúrbios sensoriais e desempenho psicomotor prejudicado. Para formulações de liberação imediata, fadiga, letargia e sonhos vívidos parece ser dose-dependentes.

Gastrintestinais: náusea; vômito; dor epigástrica; cólica abdominal; diarreia; constipação; trombose arterial mesentérica; colite isquêmica.

Alérgicas: faringite e agranulocitose; rash eritematoso; febre associada à dor e inflamação da garganta; laringoespasma; dificuldade respiratória.

Respiratória: broncoespasmo.

Hematológicas: agranulocitose; púrpura não trombocitopênica; púrpura trombocitopênica.

Auto-imunes: em casos extremamente raros, lúpus eritematoso sistêmico (LES) foi relatado.

Outras: em raras situações foram relatadas alopecia, reações semelhantes às do lúpus eritematoso sistêmico, erupções psoriasiformes, olhos secos, impotência masculina e doença de Peyronie.

POSOLOGIA

Rebaten® LA contém cloridrato de propranolol sob a forma de cápsulas de liberação prolongada para administração em uma única dose diária. Deve-se tomar cuidado para assegurar a eficácia terapêutica desejada naqueles pacientes que faziam uso de propranolol comprimidos e estão mudando para **Rebaten® LA**. A relação 1mg para 1mg não deve ser considerada quando da substituição de propranolol comprimidos para **Rebaten® LA**.

Rebaten® LA apresenta características farmacocinéticas diferentes, produzindo níveis séricos mais baixos. Pode haver necessidade de uma reavaliação da posologia de forma a garantir a eficácia terapêutica, especialmente próxima do final do período de 24 horas.

Hipertensão

A dose deve ser individualizada. A dose inicial usual é de 80 mg de **Rebaten® LA** uma vez ao dia, quer usado isoladamente ou associado a um diurético. A dose pode ser aumentada gradualmente até que se atinja o controle adequado da pressão arterial. A manutenção usual é de 120 mg a 160 mg uma vez ao dia. Em alguns casos, podem ser necessárias doses superiores a 640 mg por dia. O tempo necessário para obtenção de resposta completa à hipertensão para uma determinada dose administrada é variável, podendo estender-se de poucos dias a várias semanas.

Angina pectoris

A dose deve ser individualizada. Iniciando-se com 80 mg de **Rebaten® LA** uma vez ao dia; a dose deve ser gradualmente aumentada em intervalos de 3 a 7 dias, até que uma resposta satisfatória seja obtida. Embora os pacientes possam responder individualmente a qualquer dose, a média da dose satisfatória parece estar em torno de 160 mg uma vez ao dia. Em angina pectoris, a segurança com doses superiores a 320 mg por dia não está estabelecida.

Em caso de interrupção do tratamento, devem-se reduzir as doses gradualmente, durante várias semanas (vide PRECAUÇÕES).

Enxaqueca

A dose deve ser individualizada. A dose oral recomendada é 80 mg de **Rebaten® LA** uma vez ao dia, aumentando gradualmente até atingir a dose eficaz para a profilaxia da enxaqueca. A dose usualmente eficaz é geralmente conseguida com 160 mg a 240 mg uma vez ao dia. Caso não seja obtida resposta satisfatória dentro de 4 a 6 semanas após atingida a dose máxima, o tratamento deve ser interrompido. A interrupção da droga deve ser feita gradualmente, durante algumas semanas.

Estenose subaórtica hipertrófica

A dose recomendada é de 80 mg a 160 mg de **Rebaten® LA** uma vez ao dia.

SUPERDOSAGEM

Rebaten® LA não é significativamente dialisável. Caso ocorra superdosagem ou resposta exagerada, devem-se empregar as seguintes medidas:

Geral: Caso a ingestão tenha sido recente, esvaziar o conteúdo gástrico, prevenindo a aspiração pulmonar.

Bradicardia: Deve-se administrar atropina (0,25 mg a 1,0 mg). Caso não haja resposta ao bloqueio vagal, administrar isoproterenol cautelosamente.

Insuficiência cardíaca: Digitalização e diuréticos.

Hipotensão: Vasopressores como norepinefrina ou epinefrina (evidências indicam a epinefrina como droga de escolha).

Broncoespasmo: Deve-se administrar um agonista beta-2 e/ou um derivado da teofilina.

PACIENTES IDOSOS:

Não há necessidade de ajuste posológico para estes pacientes.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS nº: 1.3569.0018

Farm. Resp.: Dr. Carlos Alberto F. de Moraes

CRF-SP: Nº 14.546

Fabricado por Eurand France S/A

Zona Industrial de Nogent Sur Oise, França

SAC: 0800-191222

www.ems.com.br

SIGMA PHARMA LTDA LTDA.

Rod. SP 101, Km 08 - Hortolândia/SP

CEP: 13186-481

CNPJ: 00.923.140/0001-31

Indústria Brasileira

“Nº de Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho.”