

ACERTANLO[®]

perindopril arginina + besilato de anlodipino

COMPRIMIDOS

3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10

3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30

7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10

7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30

14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30

Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ACERTANLO®

perindopril arginina + besilato de anlodipino 3,5mg/ 2,5mg; 7mg/ 5mg; 14mg/ 10mg

APRESENTAÇÕES

Comprimidos simples de 3,5mg/2,5mg e 7mg/5mg em embalagens com 10 ou 30 comprimidos.
Comprimidos simples de 14mg/10mg em embalagens com 30 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Acertanlo® 3,5mg/2,5mg contém:

perindopril arginina..... 3,5mg.

(equivalente a 2,378mg de perindopril).

besilato de anlodipino 3,4675mg.

(equivalente a 2,5mg de anlodipino).

Excipientes q.s.p 1 comprimido

Cada comprimido de Acertanlo® 7mg/5mg contém:

perindopril arginina..... 7,00mg.

(equivalente a 4,756mg de perindopril).

besilato de anlodipino..... 6,935mg.

(equivalente a 5mg de anlodipino).

Excipientes q.s.p 1 comprimido

Cada comprimido de Acertanlo® 14mg/10mg contém:

perindopril arginina..... 14,00mg.

(equivalente a 9,512mg de perindopril).

besilato de anlodipino..... 13,870mg.

(equivalente a 10mg de anlodipino).

Excipientes q.s.p 1 comprimido

Excipientes: lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio e celulose microcristalina.

O dessecante está presente na tampa do frasco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

ACERTANLO® é indicado para o tratamento da hipertensão arterial essencial em adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Perindopril/Anlodipino

Em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com 8 semanas de duração, controlado por placebo, com grupos paralelos fatorial, incluindo 1.581 pacientes com hipertensão arterial leve a moderada a associação de dose fixa perindopril/anlodipino 3,5mg/2,5mg reduziu a pressão arterial sistólica e diastólica em 22.0/13.6 mmHg, com significância estatística e clínica em relação ao grupo placebo (14.2/9.3 mmHg) e aos respectivos componentes em monoterapia: perindopril 3,5mg (16.3/9.7 mmHg) e anlodipino 2,5 mg (16.0/10.3 mmHg) (p<0.001 para todas as comparações).

Referência Bibliográfica: LAURENT, Stéphanie et al. Randomized evaluation of a novel, fixed-dose combination of perindopril 3,5mg/amlodipine 2,5mg as a first step treatment in hypertension. *Journal of Hypertension*, 2015, 33: 653-662.

Em um estudo randomizado, cego, com 6 semanas de duração e incluindo 837 pacientes com hipertensão leve a moderada (pressão arterial diastólica sentado média ≥ 95 mmHg e ≤ 115 mmHg, e pressão arterial sistólica <180 mmHg) distribuídos em grupos paralelos, a combinação de dose fixa perindopril/anlodipino 14mg/10mg reduziu a pressão arterial média (sistólica e diastólica) em 22.8/15.4 mmHg, comparado a 18.8/12.9 mmHg para o anlodipino 10mg isolado e a 12.7/9.1 mmHg para o perindopril terc-butilamina 16 mg isolado (correspondente a perindopril arginina 20 mg). O tratamento com a combinação de dose fixa perindopril/anlodipino 14mg/10mg resultou em uma redução significativamente maior da pressão arterial sistólica/diastólica ($p<0.001$ e $p<0.01$ respectivamente) e taxas de controle significativamente mais altas (52%) quando comparada ao anlodipino 10 mg (38%, $p=0.001$) e perindopril terc-butilamina 16mg (27%, $p<0.001$) (definiu-se como “controle” a pressão arterial sistólica/diastólica $<140/90$ mmHg para não diabéticos e $<130/80$ mmHg para diabéticos).

Referência Bibliográfica: Perindopril/Anlodipino para o Tratamento da Hipertensão (PATH): Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos avaliando a eficácia e a segurança de uma combinação de dose fixa de perindopril arginina + besilato de anlodipino vs perindopril erbumina e besilato de anlodipino em indivíduos com hipertensão essencial (X 985400).

Em um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado, com 6 meses de duração e incluindo 1.774 pacientes com hipertensão leve a moderada os pacientes receberam perindopril/anlodipino 3,5mg/2,5mg, aumentando, para 7 mg/5mg, 14mg/10mg, e 14mg/10mg combinado com indapamida 1,5 mg, ou uma estratégia terapêutica valsartana/anlodipino (valsartana 80 mg, aumentando para 160 mg, e então valsartana/anlodipino 160mg/5mg e 160mg/10mg). Após três meses de tratamento, a redução média da pressão arterial sistólica e diastólica foi clinicamente e estatisticamente maior na estratégia do Acertanlo® (25.9/16.9 mmHg) se comparado a estratégia valsartana-anlodipino (23.6/15.5 mmHg) ($p<0.001$ para todas as concentrações). A proporção de pacientes com pressão arterial controlada foi 56.4% com perindopril/anlodipino *versus* 49.0% com valsartana/anlodipino ($p=0.002$), e a taxa de pacientes com resposta foi 87.4% *versus* 81.6%, respectivamente ($p<0.001$). A superioridade da estratégia do Acertanlo® em relação ao valsartana-anlodipino em diminuir e responder as taxas da pressão arterial foi observada desde o início do tratamento (1 mês) e mantida a cada visita até os 6 meses de duração total.

Estes resultados foram confirmados em 24 horas de monitorização da pressão arterial automatizada (MAPA), realizada em um subgrupo de 1029 pacientes. Aos 3 meses e 6 meses, o decréscimo da pressão arterial sistólica e diastólica significativa por mais de 24 horas foi superior com Acertanlo® (15,5/9,4 mmHg e 17/10,4 mmHg, respectivamente) em comparação com a estratégia de valsartan-anlodipino (12,7/8,0 mmHg e 14,7/9,2 mmHg, respectivamente) ($p\leq 0.001$).

Nos 8 meses de acompanhamento do estudo aberto em 1.554 pacientes, o perfil de segurança do Acertanlo® estava em conformidade com os perfis de segurança de perindopril e anlodipino.

Referência Bibliográfica: MANCIA, Giuseppe. Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipine versus valsartana/amlodipine. *Journal of Hypertension* 2015, 33:401-411.

Referência Bibliográfica: Estratégias antihipertensivas Perindopril Arginina/Anlodipino *versus* Valsartana/Anlodipino: Eficácia e segurança em pacientes hipertensos leves a moderados (CL3-05985-018 (M0-M14)).

Em outro estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado, com 9 meses de duração e incluindo 3.270 pacientes com hipertensão leve a severa os pacientes selecionados receberam perindopril/anlodipino 3,5mg/2,5mg, aumentando para 7mg/5mg, 14mg/5mg e então 14mg/10mg, ou uma estratégia irbesartan-hidroclorotiazida (irbesartan 150mg, e então irbesartan-hidroclorotiazida 150 mg/12,5mg, 300mg/12,5mg e 300mg/25mg). A proporção de pacientes com pressão arterial controlada (definido com pressão arterial sistólica/pressão, arterial diastólica $< 140/90$ mmHg para não diabéticos e $<130/80$ mmHg para diabéticos) teve um aumento estatisticamente significativo com cada uma das doses do tratamento da combinação de

dose fixa perindopril/anlodipino em cada período de avaliação até 6 meses ($p < 0.001$ até 3 meses, e $p \leq 0.003$ para o último período até 6 meses). Após 6 meses de tratamento, a redução média da pressão arterial foi similar com o grupo perindopril/anlodipino e o grupo irbesartan-hidroclorotiazida para pressão arterial sistólica ($p = 0.106$) e diastólica ($p = 0.050$) (22.0/10.1 mmHg com perindopril/anlodipino e 22,5/9.6 mmHg com irbesartan-hidroclorotiazida).

Referência Bibliográfica: Regime de Perindopril/Anlodipino *versus* bloqueador do receptor AT1/tiazídico: uma comparação da eficácia e segurança na redução da pressão arterial (CL3-05985-006).

As reações adversas mais comuns nos estudos clínicos foram tonturas, tosse e edema (veja item 9).

As reações adversas reportadas nos ensaios clínicos estavam de acordo com aquelas previstas a partir dos perfis de segurança dos componentes perindopril e anlodipino.

Dados de ensaios clínicos do duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Dois grandes estudos randomizados controlados (ONTARGET (Desfecho global do estudo em andamento telmisartana em monoterapia e em combinação com Ramipril) e VA Nephron-D (Os assuntos veteranos de Nefropatia em diabetes)) têm examinado o uso da combinação de um inibidor da ECA com um bloqueador do receptor de angiotensina II.

ONTARGET foi um estudo realizado em pacientes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-fim. VA Nephron-D foi um estudo em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não demonstraram qualquer efeito benéfico significativo na função renal e/ou resultados cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um aumento do risco de hipercalemia, lesão renal aguda e / ou hipotensão, em comparação com a monoterapia.

Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina II não deve ser utilizado concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

ALTITUDE (Estudo de alisquireno no diabetes tipo 2 usando o desfecho cardiovascular e doença renal) foi um estudo destinado a testar o benefício da adição de alisquireno a uma terapia padrão de um inibidor da ECA ou um bloqueador do receptor da angiotensina II em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crônica, doença cardiovascular, ou ambos. O estudo foi encerrado precocemente por causa de um risco aumentado de resultados adversos. Morte cardiovascular e acidente vascular cerebral foram numericamente mais frequentes no grupo do alisquireno do que no grupo placebo e de eventos adversos e eventos adversos graves de interesse (hipercalemia, hipotensão e disfunção renal) foram notificadas mais frequentemente no grupo do alisquireno do que no grupo placebo.

Referência Bibliográfica: Parving H, Brenne B, McMurray J, Zeeuw D, for the ALTITUDE Investigators. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. 2012;367:2204-13; Mann J, Schmieder R, McQueen M, Dyal L, Schumacher H. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. 2008; 372: 547–53; Fried L. F., Emanuele N, Zhang J. H., Brophy M, Conner T. A., Duckworth W. Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. 2013;369:1892-903.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina, inibidores da ECA e antagonistas dos canais de cálcio.

Mecanismo de ação:

Acertanlo® combina dois agentes anti-hipertensivos com mecanismos complementares para controlar a pressão arterial em pacientes com hipertensão arterial essencial. O perindopril pertence à classe de medicamentos que são inibidores da enzima conversora de angiotensina, e o anlodipino pertence à classe dos antagonistas dos canais de cálcio. A combinação dessas duas substâncias tem um efeito anti-hipertensivo adicional.

Propriedades farmacodinâmicas:

Perindopril

Perindopril é um inibidor da enzima que converte a angiotensina I em angiotensina II (Enzima Conversora da Angiotensina - ECA). A enzima de conversão, ou quinase, é uma exopeptidase, que permite a conversão da angiotensina I em angiotensina II (vasoconstritora), bem como causa a degradação do vasodilatador bradicinina num heptapeptídeo inativo. A inibição da ECA resulta na redução da angiotensina II no plasma, o que leva a um aumento da atividade da renina plasmática (por inibição do feedback negativo da liberação da renina) e a redução da secreção de aldosterona. Uma vez que a ECA inativa a bradicinina, a inibição da ECA também resulta em um aumento de atividade dos sistemas caliceína-cinina locais e circulantes (e, portanto, também a ativação do sistema de prostaglandina). É possível que esse mecanismo contribua para a ação redutora da pressão arterial pelos inibidores da ECA, e é parcialmente responsável por alguns dos seus efeitos secundários (por exemplo, tosse). O perindopril age por meio de seu metabólito ativo, perindoprilato. Os outros metabólitos não mostraram inibição da atividade da ECA *in vitro*.

Anlodipino

Anlodipino é um inibidor do influxo de íons de cálcio do grupo das diidropiridinas (bloqueador dos canais lentos de cálcio ou antagonista dos íons de cálcio) e inibe o influxo transmembrana dos íons de cálcio nos músculos cardíaco e liso vascular. O mecanismo de ação anti-hipertensivo do anlodipino é devido a um efeito relaxante direto no músculo liso vascular. O mecanismo exato pelo qual o anlodipino alivia a angina não foi inteiramente determinado, mas o anlodipino reduz a carga isquêmica total pelas duas ações seguintes:

- O anlodipino dilata as arteríolas periféricas e, portanto, reduz a resistência periférica total (pós-carga) contra o esforço do coração. Uma vez que a frequência cardíaca permanece estável, esta descarga do coração reduz o consumo de energia do miocárdio e oxigênio requeridos.
- O mecanismo de ação do anlodipino também envolve provavelmente a dilatação das principais artérias e arteríolas coronárias, em regiões normais e isquêmicas. Essa dilatação aumenta a oferta de oxigênio do miocárdio em pacientes com espasmo da artéria coronária (angina de Prinzmetal ou angina variante).

Propriedades farmacocinéticas

A taxa e a extensão de absorção do perindopril e anlodipino do Acertanlo® não são significativamente diferentes, respectivamente, em relação à taxa e extensão de absorção de perindopril e anlodipino a partir de formulações de comprimidos individuais.

Perindopril

Absorção:

Após administração oral, a absorção do perindopril é rápida e o pico de concentração é alcançado em uma hora. A meia-vida plasmática do perindopril é igual a uma hora.

Perindopril é um pró-fármaco. Vinte e sete por cento da dose administrada de perindopril chegam a corrente sanguínea como o metabólito ativo perindoprilato. Além do perindoprilato ativo, perindopril produz cinco metabólitos, todos inativos. O pico de concentração plasmática do perindoprilato é alcançado dentro de 3 a 4 horas.

Como a ingestão de alimentos diminui a conversão em perindoprilato, consequentemente a sua biodisponibilidade, perindopril arginina deve ser administrado oralmente em uma dose única de manhã antes da refeição.

Demonstrou-se uma relação linear entre a dose de perindopril e a sua exposição no plasma.

Distribuição:

O volume de distribuição é de aproximadamente 0,2 l/kg para perindoprilato não ligado. A ligação do perindoprilato às proteínas plasmáticas é 20%, principalmente à enzima conversora de angiotensina, mas é depende da concentração.

Eliminação

Perindoprilato é eliminado na urina e a meia-vida terminal da fração não ligada é de aproximadamente 17 horas, resultando em estado estacionário dentro de 4 dias.

Anlodipino

Absorção, distribuição, ligação às proteínas plasmáticas:

Após administração oral da dose terapêutica, anlodipino é bem absorvido com pico de níveis sanguíneos entre 6-12 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta foi estimada para estar entre 64 e 80%. O volume de distribuição é aproximadamente 21 l/kg. Estudos *in vitro* mostraram que aproximadamente 97,5% do anlodipino circulante está ligado às proteínas plasmáticas.

A biodisponibilidade do anlodipino não é afetada pela ingestão de alimentos.

Biotransformação, eliminação:

A meia-vida de eliminação plasmática terminal é aproximadamente 35-50 horas e é consistente com uma dose diária. O anlodipino é extensivamente metabolizado pelo fígado em metabólitos inativos com 10% do composto original e 60% de metabólitos excretados na urina.

População especial

População pediátrica (até 18 anos)

Não existem dados de farmacocinética disponíveis para a população pediátrica.

Idosos

O tempo para que o pico de concentração plasmática do anlodipino seja alcançado é similar em idosos e jovens. Em pacientes idosos, o clearance do anlodipino tende a diminuir com o consequente aumento em AUC e na meia-vida de eliminação em pacientes idosos.

O início do tratamento e o aumento da dose deve ser considerada com cuidado em pacientes idosos dependendo da função renal.

A eliminação do perindoprilato é diminuída em idosos. A função renal deve ser monitorada antes do aumento da dosagem. Portanto, o acompanhamento médico habitual inclui monitoração da creatinina e potássio (veja itens 5 e 8).

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal moderada (clearance da creatinina entre 30ml/min a 60 ml/min), a dose inicial recomendada de Acertanlo® é 3,5mg/2,5mg em dias alternados (veja item 8).

A farmacocinética do anlodipino não é significativamente influenciada pela insuficiência renal. O anlodipino não é dialisável.

A eliminação do perindoprilato é diminuída em pacientes com insuficiência renal ou cardíaca. Portanto, o acompanhamento médico habitual inclui monitoração da creatinina e potássio (veja item 8).

Insuficiência hepática

É necessário ter atenção com pacientes com doença hepática (veja itens 5 e 8).

Os dados clínicos disponíveis são muito limitados em relação a administração do anlodipino em pacientes com insuficiência hepática. Pacientes com insuficiência hepática apresentam diminuição do clearance do anlodipino resultando em uma longa meia-vida e em um aumento de AUC de aproximadamente 40-60%.

O clearance da diálise do perindoprilato é igual a 70 ml/min. A cinética do perindopril é modificada em pacientes com cirrose: o clearance hepático da molécula original é reduzido pela metade. Entretanto, a quantidade de perindoprilato formada não é reduzida e, portanto, não é necessário o ajuste de dose (veja itens 5 e 8).

Dados de segurança pré-clínica

Perindopril/anlodipino:

Um estudo de segurança pré-clínico demonstrou que a combinação de perindopril com o anlodipino foi bem tolerado em ratos. Os resultados da 13ª semana do estudo de toxicidade oral em ratos foram consistentes com o perindopril e o anlodipino, quando ambos os ativos são administrados sozinhos. Não houve efeitos tóxicos novos ou aumento da gravidade dos efeitos tóxicos que possam ser associados a qualquer um dos componentes isoladamente.

Perindopril

No estudo crônico de toxicidade oral (ratos e macacos), o órgão alvo é o rim, com danos reversíveis.

Nenhuma mutação gênica foi observada nos estudos *in vitro* e *in vivo*.

Estudos toxicológicos de reprodução (ratos, camundongos, coelhos e macacos) não mostraram nenhum sinal de embriotoxicidade ou teratogenicidade. Contudo, inibidores da enzima conversora da angiotensina, como uma classe, têm demonstrado provocar efeitos adversos no desenvolvimento fetal tardio, resultando em morte fetal e efeitos congênitos em roedores e coelhos: lesões renais, aumento na mortalidade peri e pós-natal foram observados.

Nenhuma carcinogenicidade foi observada em estudos em longo prazo em ratos e camundongos. A fertilidade não foi prejudicada em ratos machos e fêmeas.

Anlodipino

Toxicidade reprodutiva:

Estudos de reprodução em ratos e camundongos mostraram retardo na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias em doses aproximadamente 50 vezes maiores do que a dose máxima recomendada para humanos com base em mg/kg.

Diminuição da fertilidade:

Não foi apresentado nenhum efeito na fertilidade de ratos tratados com anlodipino (machos por 64 dias e fêmeas por 14 dias antes do acasalamento) com doses de até 10 mg/kg por dia (8 vezes* a dose máxima recomendada em humanos de 10 mg com base em mg/m²). Em um estudo no qual ratos machos foram tratados com besilato de anlodipino por 30 dias numa dose comparável com a dose de humanos, baseado em mg/kg, foram encontradas diminuição da testosterona e do hormônio folículo-estimulante plasmáticos, bem como diminuição da densidade do esperma e do número de espermátides maduros e células de Sertoli.

Carcinogênese, mutagênese:

Ratos e camundongos tratados com anlodipino na dieta por 2 anos, em concentrações calculadas para proporcionar os níveis de dosagem diárias de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg, não mostraram nenhuma evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (semelhante para camundongos, e duas vezes* a dose máxima clínica de 10 mg com base em mg/m², recomendados para ratos), foi próximo da dose máxima tolerada por camundongos, mas não para ratos.

Estudos de mutagenicidade não revelaram efeitos relacionados com a droga em níveis tanto no gene ou no cromossomo.

*Baseado em um paciente com peso de 50 kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à substância ativa, inibidores de ECA, derivados de diidropiridinas, ou a qualquer um dos componentes da fórmula;
- Insuficiência renal grave (veja itens 5 e 8);
- Histórico de angioedema associado a tratamento prévio com medicamentos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA);
- Angioedema hereditário ou idiopático;
- Segundo e terceiro trimestre de gravidez (veja item 5);
- Hipotensão grave;
- Choque, inclusive choque cardiogênico;
- Obstrução do fluxo de saída do ventrículo esquerdo (ex: estenose aórtica de alto grau);
- Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após infarto agudo do miocárdio;
- Uso concomitante de alisquireno em pacientes com diabetes mellitus ou insuficiência renal (Taxa de Filtração Glomerular - TFG < 60ml/min/1.73m²) (veja itens 3 e 6);
- Tratamento extracorporais que promovam o contato do sangue com superfícies carregadas negativamente (veja item 6);
- Estenose da artéria renal bilateral significativa ou estenose da artéria renal num único rim funcional (veja item 5);
- Uso concomitante com a terapia sacubitril/valsartana, perindopril não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartana (veja itens 5 e 6).

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade/Angioedema

Angioedema da face, extremidades, lábios, membranas mucosas, língua, glote e/ou laringe foram raramente reportados em pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo perindopril (veja item 9). O angioedema pode ocorrer imediatamente após o início do tratamento com inibidores da ECA; no entanto, angioedema severo também pode se desenvolver após meses ou anos de tratamento prolongado com um inibidor da ECA. Em alguns casos, Acertanlo® deve ser imediatamente interrompido e um monitoramento apropriado pode ser iniciado e continuado até a resolução completa dos sintomas. Nos casos em que o inchaço foi confinado à face e lábios, a condição geralmente é resolvida sem tratamento, embora os anti-histamínicos tenham sido úteis no alívio dos sintomas. Os profissionais de saúde devem revisar a resposta ao tratamento, observando que as terapias padrão para angioedema mediado por histamina podem ser ineficazes para angioedema mediado por bradicinina.

Angioedema associado ao edema de laringe pode ser fatal. Onde há envolvimento da língua, glote ou laringe, susceptíveis de causar obstrução das vias aéreas, a terapia de emergência deve ser administrada imediatamente. Isso pode incluir administração de adrenalina e/ou manutenção das vias aéreas livres. O paciente deve ficar sob supervisão médica rigorosa até que ocorra a resolução completa e sustentada dos sintomas ocorridos.

Pacientes com histórico de angioedema não relacionado à terapia com inibidores da ECA podem estar em maior risco de angioedema durante o tratamento com Acertanlo® (veja item 4).

Angioedema intestinal foi raramente reportado em pacientes tratados com inibidores da ECA. Esses pacientes apresentaram dor abdominal (com ou sem náusea ou vômito). Em alguns casos não houve angioedema facial prévio e os níveis de estearase C-1 eram normais. O angioedema foi diagnosticado por processos incluindo tomografia abdominal, ou ultrassonografia ou em cirurgia e os sintomas foram resolvidos após a interrupção do inibidor da ECA. Angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial de pacientes em tratamento com inibidores da ECA que apresentem dor abdominal (veja item 9).

A combinação de perindopril com sacubitril/valsartana é contraindicada devido ao aumento do risco de angioedema (veja item 4). O sacubitril/valsartana não deve ser iniciado até 36 horas após administração da última dose da terapia com perindopril. Se o tratamento com sacubitril/valsartana for interrompido, a terapia com perindopril não deve ser iniciada em até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartana (veja item 4 e 5).

O uso concomitante de inibidores da ECA com inibidores da neprilisina (por exemplo, racecadotril), inibidores da mTOR (por exemplo, sirolimo, everolimo, tensirolimo) e gliptinas (por exemplo, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) pode aumentar o risco de angioedema (por exemplo, inchaço das vias respiratórias ou na língua, com ou sem insuficiência respiratória) (veja item 6). Deve-se ter cuidado ao iniciar o racecadotril, inibidores da mTOR (por exemplo, sirolimo, everolimo, tensirolimo) e gliptinas (por exemplo, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) em um paciente que já está administrando um inibidor da ECA.

Portanto, é necessária uma avaliação cuidadosa do risco-benefício antes de iniciar o tratamento com inibidores da neprilisina (por exemplo, racecadotril) em pacientes em uso de perindopril.

Reações Anafiláticas durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL):

Raramente, os pacientes que receberam inibidores da ECA durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com sulfato de dextrano apresentaram reações anafiláticas com risco de vida. Para evitar essas reações o tratamento com inibidores da ECA deve ser suspenso temporariamente nestes pacientes antes de cada aférese.

Reações anafiláticas durante dessensibilização:

Pacientes que recebem inibidores da ECA durante o tratamento de dessensibilização (por exemplo, veneno de himenópteros) apresentaram reações anafiláticas. Nos mesmos pacientes, essas reações foram evitadas quando os inibidores da ECA foram interrompidos temporariamente, mas reapareceram após reintrodução inadvertida.

Pacientes submetidos à hemodiálise: Reações anafiláticas foram relatadas em pacientes que receberam um inibidor da ECA e fizeram diálise usando membranas de alta permeabilidade. Nestes pacientes, é aconselhável a utilização de um tipo diferente de membrana de diálise ou uma classe diferente de agentes anti-hipertensivos.

Neutropenia/ agranulocitose/trombocitopenia/anemia:

Neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia foram reportadas em pacientes que receberam inibidores da ECA. Em pacientes com função renal normal e nenhum outro fator de complicação, raramente ocorre neutropenia. Acertanlo® deve ser usado com extrema atenção em pacientes com doença vascular do colágeno, terapia imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procainamida, ou uma combinação desses fatores de complicação, especialmente se houver comprometimento da função renal pré-existente. Alguns desses pacientes desenvolvem sérias infecções, que em alguns casos não responderam à terapia intensiva com antibiótico. Se Acertanlo® é usado em tais pacientes, recomenda-se o monitoramento periódico da contagem de glóbulos brancos do sangue e os pacientes devem ser instruídos a relatar qualquer sinal de infecção (por exemplo, garganta inflamada, febre).

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona:

Existe evidência que o uso concomitante de inibidores da ECA, bloqueadores do receptor da angiotensina II ou alisquireno aumenta o risco de hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda). O bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona pelo uso combinado de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), um bloqueador do receptor da angiotensina II ou alisquireno, é portanto, não recomendado (veja itens 3 e 6).

Se a terapia do bloqueio duplo é considerada absolutamente necessária, esta apenas deve ocorrer sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização cuidadosa e frequente da função renal, eletrólitos e da pressão arterial.

Inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

Aldosteronismo primário:

Pacientes com hiperaldosteronismo primário geralmente não respondem aos medicamentos anti-hipertensivos que atuam por inibição do sistema renina-angiotensina. Portanto, o uso deste medicamento não é recomendado.

Gravidez:

Acertanlo® não deve ser iniciado durante a gravidez. A menos que a continuidade de Acertanlo™ seja considerada essencial, pacientes que planejam engravidar devem mudar para um tratamento anti-hipertensivos alternativo que tenha um perfil de segurança estabelecido para uso na gravidez. Quando for diagnosticada a gravidez, o tratamento com o Acertanlo® deve ser interrompido imediatamente, e, se apropriado, uma terapia alternativa deve ser iniciada (veja itens 4 e 5).

Uso em pacientes com insuficiência renal:

Acertanlo® é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave (clearance da creatinina abaixo de 30ml/min) (veja item 4).

Pacientes com insuficiência renal moderada (clearance da creatinina entre 30ml/min a 60ml/min), a dose inicial recomendada de Acertanlo® é 3,5mg/2,5mg em dias alternados (veja item 8). O acompanhamento médico habitual em tais pacientes deve incluir monitoramento do nível de potássio e da creatinina (veja item 3 e 8).

Em alguns pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria de um único rim, que foram tratados com inibidores de ECA, o aumento de ureia no sangue e creatinina sérica, geralmente reversíveis com a descontinuação da terapia, têm sido vistos. Isso é especialmente provável em pacientes com insuficiência renal. Se a hipertensão renovascular também for apresentada, existe um aumento do risco de hipotensão severa e insuficiência renal. Alguns pacientes hipertensos, com doença vascular renal pré-existente não aparente tem desenvolvido aumento da ureia no sangue e creatinina sérica, geralmente pequenos e transitórios, especialmente quando perindopril tem sido usado concomitantemente com um diurético. Isso é mais provável ocorrer em pacientes com insuficiência renal pré-existente.

O anlodipino pode ser usado em pacientes com insuficiência renal com doses normais. Mudanças na concentração de anlodipino no plasma não estão correlacionadas com o grau da insuficiência renal. O anlodipino não é dialisável.

Transplante renal:

Como não há experiência sobre a administração de Acertanlo® em pacientes com transplante renal recente, o tratamento com Acertanlo®, portanto, não é recomendado.

Hipertensão renovascular:

Existe um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal quando o paciente com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria num único rim funcional é tratado com inibidores da ECA (veja item 4). O tratamento com diuréticos pode ser um fator contributivo. A perda da função renal pode ocorrer com apenas pequenas alterações na creatina sérica, mesmo em pacientes com estenose unilateral da artéria renal.

Uso em pacientes com insuficiência da função hepática:

Dados clínicos muito limitados estão disponíveis sobre a administração de Acertanlo® em pacientes com insuficiência hepática grave, aconselha-se precaução quando administrado Acertanlo® nestes pacientes. O tratamento deve começar com a menor dose de Acertanlo™ e supervisão médica.

Raramente, inibidores da ECA são associados com a síndrome que começa com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante e (alguns casos) morte. O mecanismo dessa síndrome não é conhecido. Pacientes que recebem Acertanlo® e que desenvolvem icterícia ou elevações acentuadas das enzimas hepáticas devem descontinuar o Acertanlo® e receber acompanhamento médico apropriado (veja item 9).

A meia-vida do anlodipino é prolongada e os valores da ASC são maiores em pacientes com insuficiência da função hepática.

Pacientes idosos:

A dose inicial e o seu aumento deve ser feito com cuidado em pacientes idosos, dependendo da função renal.

A função renal deve ser monitorada antes do aumento da dose. Portanto, o acompanhamento médico deve incluir o monitoramento do potássio e da creatinina (veja itens 3 e 8).

Precauções de uso

Crise hipertensiva:

A segurança e eficácia do anlodipino em crises hipertensivas não foram estabelecidas.

Uso em pacientes com insuficiência cardíaca:

Pacientes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com cautela.

Acertanlo® deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, uma vez que o anlodipino pode aumentar o risco de futuros eventos cardiovasculares e de mortalidade.

Hipotensão:

Inibidores da ECA podem causar uma queda da pressão arterial. Hipotensão sintomática é raramente vista em pacientes hipertensos sem complicações e é mais provável de ocorrer em pacientes com volume esgotado, por exemplo, por terapia com diurético, uma dieta com restrição de sal, diálise, diarreia ou vômitos, ou quem tem hipertensão severa renina-dependente (veja itens 6 e 9). Em pacientes com alto risco de hipotensão sintomática, pressão arterial, função renal e potássio sérico devem ser monitorados de perto durante o tratamento com Acertanlo®. Considerações similares se aplicam à pacientes com isquemia cardíaca ou doença cerebrovascular, onde uma queda excessiva da pressão arterial pode resultar em um infarto do miocárdio ou um acidente cerebrovascular.

Se a hipotensão ocorrer, o paciente deve ser colocado em posição de supino e, se necessário, deve receber uma infusão intravenosa de solução de cloreto de sódio 9mg/ml (0,9%). Uma resposta hipotensora transitória não é uma contraindicação para outras doses, que podem ser administradas sem dificuldade uma vez que a pressão arterial tenha aumentado após expansão de volume.

Estenose da válvula mitral e aorta/Cardiomiopatia hipertrófica:

Inibidores da ECA devem ser dados com cautela a pacientes com estenose da válvula mitral e obstrução do fluxo de saída do ventrículo esquerdo assim como estenose aórtica e cardiomiopatia hipertrófica.

Raça:

Os inibidores da ECA causam uma maior taxa de angioedema em negros do que em pacientes não negros. Os inibidores da ECA podem ser menos eficazes na redução da pressão arterial em pessoas negras do que em não negros, possivelmente devido a uma maior prevalência de estados de baixa renina na população negra hipertensa.

Tosse:

Tosse tem sido reportada com o uso do Acertanlo®. Caracteristicamente, a tosse é não produtiva, persistente e resolvida após a descontinuação da terapia. A tosse induzida por inibidores da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia/Anestesia:

Em pacientes submetidos a grandes cirurgias ou durante a anestesia com agentes que produzem hipotensão, perindopril pode bloquear a formação secundária da angiotensina II à liberação compensatória de renina. Acertanlo® deve ser descontinuado um dia antes da cirurgia. Se a hipotensão ocorrer e for considerado como sendo devido a este mecanismo, pode ser corrigido pela expansão do volume.

Hipercalcemia:

Elevações no potássio sérico foram observadas em alguns pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo perindopril. Fatores de risco para o desenvolvimento da hipercalcemia incluem os que têm insuficiência renal, agravamento da função renal, idade (>70 anos), diabetes mellitus, intercorrências, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, e uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, eplerenona, triantereno ou amilorida, isolado ou em combinação), suplemento de potássio ou substitutos de sal contendo potássio; ou aqueles pacientes que tomam outras drogas associadas ao aumento do potássio sérico (por exemplo, heparina, outros inibidores de ECA, antagonistas de angiotensina II, ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/dia, inibidores de COX-2 e AINEs não seletivos, agentes imunossupressores como a ciclosporina ou tacrolimo, trimetoprima) co-trimoxazol também conhecido como trimetoprima / sulfametoxazol). O uso de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio ou substitutos do sal contendo potássio particularmente em pacientes com insuficiência renal pode levar a um aumento significativo no potássio sérico. Hipercalcemia pode causar arritmias sérias, e às vezes fatais. Se o uso concomitante de Acertanlo® e qualquer um dos agentes acima mencionados forem considerados apropriados, devem ser usados com precaução e com monitoração frequente do potássio sérico (veja item 6).

Pacientes diabéticos:

Em pacientes diabéticos tratados com agentes antidiabéticos orais ou insulina, o controle glicêmico deve ser monitorado de perto durante o primeiro mês de tratamento com o Acertanlo® (veja item 6).

Medicamentos poupadoras de potássio, suplementos de potássio ou substitutos de sal contendo potássio:

A combinação de Acertanlo® e medicamentos poupadoras de potássio, suplementos de potássio ou substitutos de sal contendo potássio não é recomendada (veja item 6).

Excipientes:

Atenção: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g /comprimido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Fertilidade, gravidez e lactação:

Devido aos efeitos dos componentes individuais neste produto combinado sobre a gravidez e lactação, Acertanlo® não é recomendado durante o primeiro trimestre de gravidez. Acertanlo® é contraindicado durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez.

Acertanlo® não é recomendado durante a lactação. Uma decisão deve ser tomada, se irá interromper a amamentação ou descontinuar o Acertanlo® levando em consideração a importância da terapia para a mãe.

Gravidez:

Ligado ao perindopril

O uso de inibidores da ECA não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez (veja item 5). O uso de inibidores da ECA está contraindicado durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez (veja itens 4 e 5).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não tem sido conclusiva; no entanto, um pequeno aumento no risco não pode ser excluído. A não ser que a terapia com inibidores da ECA seja considerada essencial, pacientes que planejam engravidar devem substituir por tratamentos anti-hipertensivos alternativos, que tenham um perfil de segurança estabelecido para utilização na gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com inibidores da ECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, uma terapia alternativa deve ser iniciada.

A exposição à terapia com inibidores da ECA durante o segundo e terceiros trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução da fetotoxicidade (diminuição da função renal, oligoidrânica, retardo na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercalemia) (veja item 3).

No caso da exposição ao inibidor da ECA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se uma ultrassonografia da função renal e do crânio. Os bebês cujas mães tenham tomado inibidores da ECA devem ser cuidadosamente monitoradas quanto à hipotensão (veja itens 4 e 5).

Ligada ao anlodipino

A segurança do anlodipino na gravidez humana não foi estabelecida.

Em estudos com animais, foi observada toxicidade reprodutiva em doses elevadas (veja item 3). O uso durante a gravidez é recomendado apenas quando não existe alternativa mais segura e quando a doença em si carrega um risco maior para a mãe e para o feto.

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

Lactação:

Ligada ao perindopril

Por não haver informação disponível sobre o uso de perindopril durante a amamentação, perindopril não é recomendado e tratamentos alternativos que tenham perfil de segurança melhor estabelecido durante o aleitamento são preferíveis, especialmente durante a amamentação de um recém-nascido ou prematuro.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Ligada ao anlodipino

Anlodipino é excretado no leite materno humano. A proporção da dose materna recebida pela criança foi estimada com um intervalo interquartil de 3-7%, com um máximo de 15%. O efeito do anlodipino em lactentes é desconhecido. A decisão sobre continuar/interromper o aleitamento materno ou continuar/interromper o tratamento com anlodipino deve ser feita tendo em conta o risco-benefício da amamentação para a criança e da terapia com anlodipino para a mãe.

Fertilidade:

Ligada ao perindopril

Não houve efeito sobre o desempenho reprodutivo ou a fertilidade.

Ligada ao anlodipino

Alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides têm sido relatadas em alguns pacientes tratados por bloqueadores dos canais de cálcio. Os dados clínicos são insuficientes em relação ao potencial efeito do anlodipino na fertilidade. Em um estudo em ratos, foram encontrados efeitos adversos sobre a fertilidade masculina (veja item 3).

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas:

Nenhum estudo sobre os efeitos do Acertanlo® quanto à capacidade de conduzir e utilizar máquinas foram realizados. O perindopril e o anlodipino podem ter uma ligeira ou moderada influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se os pacientes apresentarem tonturas, dor de cabeça, fadiga, cansaço ou náuseas, a capacidade de reação pode ser prejudicada. Recomenda-se cautela com Acertanlo® especialmente no início do tratamento.

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente em casos de tonturas ou fraquezas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dados de ensaio clínicos demonstraram que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através da utilização combinada de Inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II ou Alisquireno está associado ao aumento da frequência de eventos adversos, tais como hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com a utilização de um único agente que atua no SRAA (veja itens 3, 4 e 5).

Medicamentos que aumentam o risco de angioedema

O uso concomitante de inibidores da ECA com sacubitril/valsartana está contraindicado pois aumenta o risco de angioedema (veja itens 4 e 5).

O uso concomitante de inibidores da ECA com racecadotril, inibidores de mTOR (por exemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) e gliptinas (por exemplo, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) pode levar a um aumentado no risco de angioedema (ver item 5).

Drogas que induzem hipercalemia

Alguns medicamentos ou classes terapêuticas podem aumentar a ocorrência de hipercalemia, tais como, alisquireno, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA, antagonistas dos receptores da angiotensina II, AINEs, heparinas, agentes imunossupressores, como a ciclosporina ou tacrolimo, trimetoprima e co-trimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol). A combinação de Acertanlo® com estas drogas aumenta o risco de hipercalemia (veja item 5). Portanto, a combinação de Acertanlo® com os medicamentos acima mencionados não é recomendada. Se o uso concomitante for indicado, esses medicamentos devem ser usados com cautela e com monitoramento frequente do potássio sérico.

É contraindicado o uso concomitante com:

Alisquireno

Em pacientes diabéticos ou com insuficiência renal, risco de hipercalemia, piora da função renal e morbidade cardiovascular e aumento da mortalidade (veja item 4).

Tratamentos Extracorporais

Tratamentos extracorporais que promovam o contato do sangue com superfícies carregadas negativamente, tais como diálise ou hemofiltração com certo tipo de membranas de elevado fluxo (por exemplo, membranas de poliácrlonitrilo) e aféres de lipoproteínas de baixa intensidade com sulfato de dextrano, devido ao aumento do risco de reações anafiláticas graves (veja item 4). Se esse tratamento for necessário, deve-se considerar a utilização de um tipo diferente de membrana de diálise ou uma classe diferente de agente anti-hipertensivo.

Sacubitril/valsartana

O uso concomitante de perindopril com sacubitril/valsartana é contraindicado, uma vez que a inibição concomitante da Neprilisina (NEP) e ECA pode aumentar o risco de angioedema. O sacubitril/valsartana não deve ser iniciado até 36 horas após administração da última dose da terapia com perindopril. A terapia com perindopril não deve ser iniciada em até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartana (veja item 4 e 5).

Não é recomendado o uso concomitante com:

Estramustina

Risco de aumento dos efeitos adversos, tais como edema angioneurótico (angioedema).

Diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, triantereno, amilorida), potássio (sais).

Hipercalcemia (potencialmente letal), especialmente em conjunto com insuficiência renal (efeitos aditivos hipercalêmicos). Inibidores da ECA não devem ser associados a substâncias hipercalêmicas, exceto em hipocalcemia.

A combinação de Acertanlo® com os medicamentos acima mencionados não é recomendada (veja item 5). Se o uso concomitante for indicado, eles devem ser usados com precaução e com monitorização frequente do potássio sérico. Para o uso de espironolactona na insuficiência cardíaca, veja abaixo.

Lítio

Aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade foram relatados durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. O uso de Acertanlo® com lítio não é recomendado, mas se a associação for necessária, uma cautelosa monitorização dos níveis séricos de lítio deve ser realizada (veja item 5).

Dantrolene (infusão)

Em animais, a fibrilação ventricular letal e o colapso cardiovascular são observados em associação com hipercalcemia após a administração de verapamil e dantrolene intravenoso. Devido ao risco de hipercalcemia, é recomendado que a coadministração de Acertanlo® contendo anlodipino, um bloqueador do canal de cálcio, deve ser evitado em pacientes suscetíveis à hipertermia maligna e na gestão da hipertermia maligna.

Requer cuidados especiais o uso concomitante com:

Agentes antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglicemiantes orais)

Estudos epidemiológicos sugerem que a administração concomitante de inibidores da ECA e medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglicemiantes orais) pode causar um aumento do efeito de redução de glicose no sangue com risco de hipoglicemia. Esse fenômeno parece ser mais provável de ocorrer durante as primeiras semanas de tratamento combinado e em pacientes com insuficiência renal.

Baclofeno

Aumento do efeito anti-hipertensivo. Monitorar a pressão arterial e adaptar a dosagem de anti-hipertensivo, se necessário.

Diuréticos não poupadores de potássio

Pacientes que usam diuréticos, especialmente aqueles que causam depleção de volume e/ou sal, podem experimentar excessiva redução da pressão arterial após o início do tratamento com um inibidor da ECA. A possibilidade de efeitos hipotensivos pode ser reduzida pela descontinuação do diurético, pelo aumento do volume ou da ingestão de sal antes de iniciar o Acertanlo®.

Na hipertensão arterial, quando a terapia diurética prévia pode ter causado depleção de volume e/ou sal, o diurético deve ser interrompido antes de se iniciar Acertanlo®, caso seja um diurético não poupador de potássio pode ser posteriormente reintroduzido.

A função renal (níveis de creatinina) deve ser monitorizada durante as primeiras semanas da terapia com o Acertanlo®.

Diuréticos poupadores de potássio (eplerenona, espironolactona)

Com a eplerenona ou a espironolactona em doses compreendidas entre 12,5mg a 50mg por dia e com doses baixas de inibidores da ECA: No tratamento de insuficiência cardíaca de classe II-IV (NYHA), com uma fração de ejeção <40%, e tratada previamente com inibidores da ECA e diuréticos de alça, risco de hipercalcemia, potencialmente letal, especialmente no caso de não-observância das recomendações da prescrição desta combinação.

Antes de iniciar a combinação, verifique a ausência de hipercalcemia e insuficiência renal.

Um controle rigoroso da calcemia e creatinemia é recomendado no primeiro mês do tratamento, uma vez por semana no início e, posteriormente mensalmente.

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), incluindo aspirina ≥ 3 g/dia

Quando os inibidores da ECA são administrados simultaneamente com fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (isto é, ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e

AINEs não seletivos), a atenuação do efeito anti-hipertensivo pode ocorrer. O uso concomitante de Acertanlo® e AINEs pode levar a um aumento do risco de deterioração da função renal, incluindo uma possível insuficiência renal aguda, e um aumento no potássio sérico, especialmente em pacientes com função renal pré-existente deficiente. A combinação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e deve-se considerar a monitorização da função renal após o início da terapia concomitante, e depois periodicamente.

Ciclosporina

Pode ocorrer hipercalcemia durante o uso concomitante de inibidores da ECA com ciclosporina. Recomenda-se o monitoramento do potássio sérico.

Heparina

Pode ocorrer hipercalcemia durante o uso concomitante de inibidores da ECA com heparina. Recomenda-se o monitoramento do potássio sérico.

Racecadotril

Sabe-se que os inibidores da ECA (por exemplo, perindopril) causam angioedema. Esse risco pode estar elevado quando usado concomitantemente com racecadotril (um medicamento usado contra diarreia aguda) (veja item 5).

Inibidores da mTOR (por exemplo: sirolimo, everolimo, temsirolimo)

A terapia concomitante com inibidores da mTOR pode aumentar o risco de angioedema (veja item 5).

Gliptinas (por exemplo, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina)

Aumento do risco de angioedema, devido a atividade reduzida da enzima dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) pela gliptina, em pacientes co-tratados com um inibidor da ECA.

Indutores do CYP3A4

Na administração concomitante de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática de anlodipino pode variar. Portanto, a pressão arterial deve ser monitorada e a regulação da dose deve ser considerada, durante e após a medicação concomitante, particularmente com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, *hypericum perforatum*).

Inibidores do CYP3A4

O uso concomitante de anlodipino com inibidores do CYP3A4 fortes ou moderados (inibidores de protease, antifúngicos azólicos, macrolídeos como a eritromicina ou claritromicina, verapamil ou diltiazem) pode dar origem a aumento significativo da exposição do anlodipino. A tradução clínica dessas variações PK pode ser mais pronunciada em idosos. Pode, assim, ser exigida a monitorização clínica e ajuste de dose do Acertanlo®.

Existe um aumento no risco de hipotensão em pacientes administrando claritromicina com anlodipino. Recomenda-se monitoramento dos pacientes quando anlodipino é coadministrado com claritromicina.

Sinvastatina

A coadministração de múltiplas doses de 10 mg de anlodipino com 80 mg de sinvastatina resultou em um aumento de 77 % na exposição à sinvastatina em comparação com sinvastatina isolada. Assim sendo, em pacientes em uso de Acertanlo® 14 mg/10 mg recomenda-se limitar a dose de sinvastatina a 20mg/dia.

Não é necessário o ajuste de dose para o Acertanlo® 3,5/2,5mg e 7/5mg

Uso concomitante requer alguns cuidados com:

Agentes anti-hipertensivos (como betabloqueadores) e vasodilatadores

O uso concomitante destes fármacos pode aumentar os efeitos hipotensores de Acertanlo®. O uso concomitante com nitroglicerina e outros nitratos ou outros vasodilatadores, pode reduzir ainda mais a pressão sanguínea e, por conseguinte deve ser considerado com cautela.

Antidepressivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos

O uso concomitante de alguns medicamentos anestésicos, antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos com Acertanlo® pode provocar uma redução adicional da pressão arterial.

Simpaticomiméticos

Os simpaticomiméticos podem reduzir os efeitos anti-hipertensivos do Acertanlo®.

Corticosteróides, tetracosactida

Redução do efeito anti-hipertensivo (retenção de sal e água devido à corticosteróides).

Alfa-bloqueadores (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tansulosina, terazosina)

Aumento do efeito anti-hipertensivo e um risco aumentado de hipotensão ortostática.

Amifostina

Pode potencializar o efeito anti-hipertensivo do anlodipino.

Ouro

Reações nitritóides (sintomas incluem rubor facial, náuseas, vômitos e hipotensão) têm sido relatadas raramente em pacientes em terapia com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e tratamento concomitante com inibidor da ECA incluindo o perindopril.

Grapefruit (toranja)

Administração de Acertanlo® com toranja ou suco de toranja (grapefruit) não é recomendada, uma vez que a biodisponibilidade do anlodipino pode ser aumentada em alguns pacientes, resultando no aumento do efeito hipotensor.

Tacrolimo

Existe um risco de aumento dos níveis sanguíneos do tacrolimo quando administrado concomitantemente com anlodipino. Para evitar a toxicidade do tacrolimo, a administração do anlodipino em um paciente tratado com tacrolimo requer monitoramento dos níveis sanguíneos do tacrolimo e ajuste da dose do mesmo quando apropriado.

Inibidores do mecanismo alvo da rapamicina (mTOR)

Inibidores da mTOR, tais como, sirolimo, everolimo e tencirolimo são substratos da CYP3A. Anlodipino é um inibidor fraco do CYP3A. O uso concomitante de inibidores da mTOR com o anlodipino pode aumentar a exposição dos inibidores da mTOR.

Ciclosporina

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com ciclosporina e anlodipino em voluntários saudáveis ou outras populações, com exceção de pacientes com transplante renal, onde foi observado um aumento da concentração variável (média de 0% a 40%) de ciclosporina. Deve-se considerar o monitoramento dos níveis de ciclosporina em pacientes com transplante renal que fazem uso de anlodipino, e a redução da dose de ciclosporina deve ser feita, se necessário.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Acertanlo® deve ser armazenado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 36 (trinta e seis) meses, a partir da data de fabricação.

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

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

Embalagens contendo 10 comprimidos: Após aberto, válido por 10 dias.

Embalagens contendo 30 comprimidos: Após aberto, válido por 30 dias.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS

Acertanlo® 3,5mg/2,5mg apresenta-se sob forma de comprimidos redondos brancos.

Acertanlo® 7mg/5mg apresenta-se sob forma de comprimidos redondos brancos, gravados com  em uma face.

Acertanlo® 14mg/10mg apresenta-se sob forma de comprimidos redondos brancos, gravados com 14/10 em uma face e  na outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso Oral

Acertanlo® 3,5mg/2,5mg é pretendido para terapia de primeira linha em paciente com hipertensão arterial. A dose inicial recomendada de Acertanlo® é de 3,5 mg/2,5 mg uma vez por dia.

Após pelo menos 1 mês de tratamento, a dose pode ser aumentada para 7 mg/5 mg, uma vez ao dia em pacientes adultos cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com Acertanlo® é de 3,5 mg/2,5 mg.

Se necessário, a titulação de 14 mg/10 mg uma vez ao dia, dose diária máxima, pode ser considerada em pacientes adultos que não tiverem a pressão arterial controlada após 1 mês de tratamento com 7mg /5mg. O comprimido de Acertanlo® deve ser tomado em uma dose única, antes das refeições em jejum no período da manhã.

Pacientes com insuficiência renal

Acertanlo® é contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina abaixo de 30ml/ min) (veja item 4).

Em pacientes com insuficiência renal moderada (clearance de creatinina entre 30 ml/min e 60 ml/min), a dose inicial recomendada de Acertanlo® é 3.5mg/2.5mg em dias alternados. Em pacientes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada, a dose de 3,5mg /2.5 mg pode ser administrada uma vez por dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada em pacientes que não forem suficientemente controlados. O acompanhamento médico habitual inclui o monitoramento de creatinina e potássio (veja itens 3 e 5).

Pacientes com insuficiência hepática

Devem ser tomadas precauções quando se prescreve Acertanlo® para pacientes com insuficiência hepática grave (veja itens 3 e 5).

Idosos

A eficácia e segurança de Acertanlo® foram estabelecidas em idosos. Devem ser tomadas precauções no início dependendo da função renal. Após o início do tratamento, a função renal deve ser monitorada antes do aumento da dose, particularmente em pacientes com 75 anos de idade ou acima. O habitual acompanhamento médico deve incluir o monitoramento de creatinina e potássio (veja itens 3 e 5).

População pediátrica

A segurança e a eficácia do Acertanlo® em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança:

O perfil de segurança do Acertanlo® foi avaliado num estudo controlado de 6 meses envolvendo 1.771 pacientes, 887 dos quais receberam Acertanlo®; um estudo controlado de 6 semanas, envolvendo 837 pacientes, 279 dos quais receberam Acertanlo®; e um estudo controlado por placebo, de 8 semanas, envolvendo 1.581 pacientes, 249 dos quais receberam Acertanlo®.

Nestes estudos clínicos, nenhuma reação adversa nova significativa foi observada na combinação, em comparação com os efeitos conhecidos dos monocomponentes individuais.

As seguintes reações adversas foram mais frequentemente relatadas durante os estudos clínicos: tonturas, tosse e edema.

As reações adversas a medicamentos previamente notificadas durante os estudos clínicos e/ou a experiência pós-comercialização dos componentes individuais de Acertanlo® (perindopril e anlodipino) foram listados na seguinte tabela, uma vez que pode ocorrer com a associação de dose fixa.

Tabela com a lista das reações adversas:

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados durante o tratamento com Acertanlo®, perindopril ou anlodipino administrados separadamente e classificados conforme a classificação MedDRA por sistema orgânico e sob as seguintes frequências: Muito comum (>1/10); comuns (>1/100 e ≤1/10); incomuns (>1/1.000 e ≤1/100); rara (>1/10.000 e ≤1/1.000); muito rara (≤1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistemas e órgãos	Reações Adversas	Frequência		
		Acertanlo® (perindopril/anlodipino)	Anlodipino	Perindopril
Infecções e infestações	Rinite	-	Incomum	Muito raro
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Eosinofilia	-	-	Incomum*
	Leucopenia /neutropenia (veja item 5)	-	Muito raro	Muito raro
	Agranulocitose ou pancitopenia (veja item 5)	-	-	Muito raro
	Trombocitopenia (veja item 5)	-	Muito raro	Muito raro
	Anemia hemolítica enzima específica em pacientes com deficiência congênita de G-6PDH (veja item 5)	-	-	Muito raro
Distúrbios do sistema imunitário	Hipersensibilidade	-	Muito raro	Incomum
Distúrbios endócrinos	Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH)	-	-	Raro
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Hipercalcemia (veja item 5)	Incomum	-	Incomum*
	Hiperglicemia	Incomum	Muito raro	-
	Hiponatremia	-	-	Incomum*
	Hipoglicemia (veja itens 5 e 6)	-	-	Incomum*
Distúrbios Psiquiátricos	Mudanças de humor (incluindo ansiedade)	-	Incomum	Incomum
	Insônia	-	Incomum	-

	Depressão	-	Incomum	Incomum*
	Distúrbios do sono	-	-	Incomum
	Estado de confusão	-	Raro	Muito raro
Distúrbios do Sistema Nervoso	Tonturas (especialmente no início do tratamento)	Comum	Comum	Comum
	Dor de cabeça (especialmente no início do tratamento)	-	Comum	Comum
	Sonolência (especialmente no início do tratamento)	-	Comum	Incomum*
	Disgeusia	-	Incomum	Comum
	Parestesia	-	Incomum	Comum
	Síncope	-	Incomum	Incomum*
	Hipoestesia	-	Incomum	-
	Tremor	-	Incomum	-
	Hipertonia	-	Muito raro	-
	Neuropatia periférica	-	Muito raro	-
	Acidente vascular cerebral, possivelmente secundário a hipotensão excessiva em pacientes de alto risco (veja item 5).	-	-	Muito raro
	Síndrome extrapiramidal	-	Desconhecido	-
Distúrbios oculares	Distúrbios visuais	-	Comum	Comum
	Diplopia	-	Comum	-
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Zumbido	-	Incomum	Comum
	Vertigens	-	-	Comum
	Palpitações	-	Comum	Incomum*
	Taquicardia	-	-	Incomum*
	Angina pectoris	-	-	Muito raro
	Infarto do miocárdio, possivelmente secundário a	-	Muito raro	Muito raro

Distúrbios cardíacos	hipotensão excessiva em pacientes de alto risco (veja item 5).			
	Arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilação atrial)	-	Incomum	Muito raro
Distúrbios Vasculares	Rubor	-	Comum	Raro*
	Hipotensão (e efeitos relacionados com hipotensão)	-	Incomum	Comum
	Vasculite	-	Muito raro	Incomum*
	Síndrome de Raynaud	-	-	Desconhecido
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Tosse	Comum	Incomum	Comum
	Dispneia	-	Comum	Comum
	Broncoespasmo	-	-	Incomum
	Pneumonia eosinofílica	-	-	Muito raro
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal	-	Comum	Comum
	Náusea	-	Comum	Comum
	Vômito	-	Incomum	Comum
	Dispepsia	-	Comum	Comum
	Diarreia	-	Comum	Comum
	Constipação	-	Comum	Comum
	Alterações do trânsito intestinal	-	Comum	-
	Boca seca	-	Incomum	Incomum
	Hiperplasia gengival	-	Muito raro	-
	Pancreatite	-	Muito raro	Muito raro
Distúrbios Hepatobiliares	Gastrite	-	Muito raro	-
	Hepatite, icterícia	-	Muito raro	-
	Hepatite citolítica ou colestática (veja item 5)	-	-	Muito raro
	Erupção, exantema	-	Incomum	Comum
	Prurido	-	Incomum	Comum

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
	Hiperidrose	-	Incomum	Incomum
	Alopecia	-	Incomum	-
	Púrpura	-	Incomum	-
	Descoloração da pele	-	Incomum	-
	Reação penfigóide	-	-	Incomum*
	Angioedema da face, extremidades, lábios, membranas mucosas, língua, glotes e/ou laringe (veja item 5).	-	Muito raro	Incomum
	Urticária	-	Incomum	Incomum
	Reações de fotossensibilidade	-	Muito raro	Incomum*
	Eritema multiforme	Incomum	Muito Raro	Muito Raro
	Edema de Quinke	-	Muito raro	-
	Síndrome de Stevens-Jonson	-	Muito raro	-
	Dermatite esfoliativa	-	Muito raro	-
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Necrólise epidermal tóxica	-	Desconhecido	-
	Agravamento da psoríase	-	-	Raro
	Dor nas costas	-	Incomum	-
	Inchaço nas articulações (inchaço no tornozelo)	-	Comum	-
Distúrbios renais e urinários	Espasmos musculares	-	Comum	Comum
	Artralgia, mialgia	-	Incomum	Incomum*
	Distúrbios na micção, noctúria, polaciúria	-	Incomum	-
	Insuficiência renal	-	-	Incomum
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	Insuficiência renal aguda	-	-	Raro
	Anúria/Oligúria	-	-	Raro*
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	Disfunção erétil	-	Incomum	Incomum
	Ginecomastia	-	Incomum	-

Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Edema periférico	Comum	-	Incomum*
	Edema	-	Muito comum	-
	Fadiga	Incomum	Comum	-
	Astenia	-	Comum	Comum
	Dor no peito	-	Incomum	Incomum*
	Mal-estar	-	Incomum	Incomum*
	Dor	-	Incomum	-
	Pirexia	-	-	Incomum*
Investigações	Aumento e diminuição de peso	-	Incomum	-
	Aumento da ureia no sangue	-	-	Incomum*
	Aumento da creatinina no sangue	-	-	Incomum*
	Aumento da bilirrubina no sangue	-	-	Raro
	Aumento das enzimas hepáticas	-	Muito raro	Raro
	Diminuição da hemoglobina e diminuição do hematócrito	-	-	Muito raro
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos	Queda	-	-	Incomum*

* frequência calculada a partir de ensaios clínicos para os eventos adversos reportados espontaneamente.

Informações adicionais sobre a combinação de perindopril/anlodipino

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, durante 8 semanas, demonstrou que o edema periférico, um efeito secundário reconhecido para o anlodipino, foi observado em uma menor incidência nos pacientes que receberam a combinação perindopril 3,5mg/ anlodipino 2,5mg do que aqueles que receberam anlodipino 5mg sozinho (1,6% e 4,9% respectivamente).

Em um estudo randomizado, duplo-cego, ao longo de 6 semanas, o edema periférico foi observado numa menor incidência em doentes que receberam perindopril 14mg/anlodipino 10mg do que naqueles que receberam anlodipino 10mg em monoterapia (7,2% versus 12,5%, respectivamente).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há experiência de superdose com Acertanlo®.

Para o anlodipino, a experiência com superdose intencional em humanos é limitada.

Sintomas: os dados disponíveis sugerem que a superdose grave pode resultar em vasodilatação periférica excessiva e, possivelmente, a taquicardia reflexa. A hipotensão sistêmica acentuada e provavelmente prolongada até, e incluindo, choque com desfecho fatal foram relatados.

Edema pulmonar não cardiogênico foi raramente relatado como consequência da superdose de anlodipino, que pode se manifestar com início tardio (24-48 horas após a ingestão) e requer suporte ventilatório. Medidas precoces de ressuscitação (incluindo sobrecarga hídrica) para manter a perfusão e o débito cardíaco podem ser fatores precipitantes.

Tratamento: hipotensão clinicamente significativa devido a superdose de anlodipino requer suporte cardiovascular ativo, incluindo a monitoração frequente das funções cardíaca e respiratória, elevação das extremidades e atenção para o volume de líquido em circulação e produção de urina.

Um vasoconstrictor pode ser útil para restabelecer o tônus vascular e a pressão arterial, desde que não haja contraindicação para a sua utilização. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio. A lavagem gástrica pode ser vantajosa em alguns casos. Em voluntários saudáveis, a utilização de carvão vegetal até 2 horas após a administração de anlodipino 10mg, mostrou redução da taxa de absorção de anlodipino. Uma vez que o anlodipino é altamente ligado a proteínas, a diálise não é susceptível a ser um benefício.

Para perindopril, são escassos os dados disponíveis sobre a superdose em seres humanos. Os sintomas associados com a superdose de inibidores da ECA podem incluir hipotensão, choque circulatório, distúrbios eletrolíticos, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse.

O tratamento recomendado para a superdose é a infusão intravenosa de solução salina. Se a hipotensão ocorrer, o paciente deve ser colocado na posição de choque. Se disponível, o tratamento com infusão de angiotensina II e/ou catecolaminas por via intravenosa também pode ser considerado. O perindopril pode ser removido da circulação sistêmica por hemodiálise (veja item 5). A terapia com marca-passo é indicada para bradicardia resistente a tratamento. Os sinais vitais, eletrólitos no soro e concentrações de creatinina devem ser monitorados continuamente.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1278.0075

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Produzido por: Servier (Ireland) Industries Ltd
Arklow, Irlanda

Importado e registrado por: Laboratórios Servier do Brasil Ltda
Estrada dos Bandeirantes, n.º 4211 - Jacarepaguá - 22775-113
Rio de Janeiro - RJ - Indústria Brasileira
C.N.P.J. 42.374.207/0001-76

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800-7033431.



SC0001_ACO_BU_PS_ACERTANLO_COM_REV_OR

Anexo B

Histórico de alteração para a 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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/02/2017	0242418175	10458 – Medicamento Novo - Inclusão inicial de texto de bula	N/A	N/A	N/A	N/A	• Apresentações • Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? • Cuidados de armazenamento do medicamento • Dizeres legais	VP e VPS	3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30

Anexo B

Histórico de alteração para a 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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/09/2017	2026565174	10451 – Notificação de alteração de texto de bula	N/A	N/A	N/A	N/A	- O que devo saber antes de usar este medicamento? (item 4) - Quais os males que este medicamento pode causar? (item 8)	VP e VPS	3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30

Anexo B

Histórico de alteração para a 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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/08/2018	0793688185	10451 – Notificação de alteração de texto de bula	N/A	N/A	N/A	N/A	- O que devo saber antes de usar este medicamento? (item 4) - Quais os males que este medicamento pode causar? (item 8)	VP e VPS	3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30

Anexo B

Histórico de alteração para a 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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2019	0337652194	10451 – Notificação de alteração de texto de bula	N/A	N/A	N/A	N/A	- Quando não devo usar este medicamento? (item 3) - O que devo saber antes de usar este medicamento? (item 4) - Quais os males que este medicamento pode causar? (item 8)	VP e VPS	3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30

Anexo B

Histórico de alteração para a 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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/10/2019	2641174/19-1	10451 – Notificação de alteração de texto de bula	N/A	N/A	N/A	N/A	- O que devo saber antes de usar este medicamento? (item 4) - Quais os males que este medicamento pode causar? (item 8)	VP e VPS	3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30

Anexo B

Histórico de alteração para a 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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/04/2021	1516989218	10451 – Notificação de alteração de texto de bula	N/A	N/A	N/A	N/A	- Quando não devo usar o medicamento? (item 3); - O que devo saber antes de usar este medicamento? (item 4)	VP e VPS	3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30

Anexo B

Histórico de alteração para a 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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/02/2022		10451 – Notificação de alteração de texto de bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Quais males que este medicamento pode me causar? (item 8).	VP e VPS	3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30

Anexo B

Histórico de alteração para a 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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
06/05/2022	2685789/22-7	10451 – Notificação de alteração de texto de bula	12/10/2021	4028258/21-9	11107 – RDC 73/2016 – NOVO – Ampliação do prazo de validade do medicamento	02/05/2022	Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? (item 5).	VP e VPS	3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 15 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30

16/02/2023	0163477/23-0	10451 – Notificação de alteração de texto de bula	N/A	N/A	N/A	N/A	1) Bula do paciente - O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? (Item 9) 2) Bula do profissional de saúde - SUPERDOSE (Item 10)	VP e VPS	3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30
30/07/2024	1039917/24-1	10451- Medicamento Novo- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Quando não devo usar este medicamento (Item 3) - O que devo saber antes de usar esse medicamento (Item 4) - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento (item 5); - Dizeres Legais	VP e VPS	3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30

09/12/2025	A ser gerado	10451-Medicamento Novo-Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Bula do paciente 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Bula do profissional de saúde 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas	VP e VPS	3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 3,5 MG + 2,5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 10 7 MG + 5 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30 14 MG + 10 MG COM CT TB PLAS PP OPC X 30
------------	--------------	--	-----	-----	-----	-----	---	----------	---