

Acertalix®

Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

Comprimidos Revestidos

5mg/1,25 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

ACERTALIX® 5 mg/ 1,25 mg
perindopril arginina + indapamida

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos em embalagem com 10 ou 30 comprimidos, contendo 5 mg de perindopril arginina e 1,25 mg de indapamida.

USO ORAL USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg contém:

perindopril arginina.....	5,00 mg
(equivalente a 3,395 mg de perindopril)	
indapamida.....	1,25 mg
1,25 mg de indapamida (semi-hidratada) correspondente a 1,22 mg de indapamida anidra	
excipientes q.s.p	1 comprimido revestido

Excipientes: lactose monohidratada, estearato de magnésio, maltodextrina, dióxido de silício, amidoglicolato de sódio, glicerol, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg é indicado no tratamento da hipertensão arterial em adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo NIKA

O estudo NIKA foi um estudo prospectivo, aberto, multicêntrico, conduzido na prática médica por um período de 6 meses com 397 pacientes (idade média $57,6 \pm 9,4$ anos, 46% homens) hipertensos e com diabetes tipo 2. O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia anti-hipertensiva e a tolerabilidade da Associação em Dose Fixa (ADF) de perindopril/indapamida nestes pacientes. Esta ADF foi prescrita isoladamente, ou seja, sem o uso de nenhum outro agente anti-hipertensivo (45 % dos pacientes) ou em adição à terapia anterior (55% dos pacientes) e a dose foi aumentada de 5 mg-1,25 mg para 10 mg-2,5 mg, uma vez ao dia, em caso a pressão arterial (PA) não controlada.

No nível basal, a pressão arterial sistólica (PAS) era $160,0 \pm 14,3$ mmHg, a pressão arterial diastólica (PAD) $95,2 \pm 8,3$ mmHg e a pressão de pulso $64,8 \pm 12,7$ mmHg. Após os 6 meses de tratamento, a PAS diminuiu em 30 mmHg, a PAD em 14 mmHg e a pressão de pulso em 16 mmHg (todos, $p < 0,0001$). Globalmente, a PAS foi normalizada (< 140 mmHg) em 79% dos pacientes, 84% dos pacientes que tomaram perindopril 5mg/indapamida 1,25mg isoladamente e em 90% dos pacientes que tomaram perindopril 10mg/indapamida 2,5mg isoladamente. De modo semelhante, a normalização da PAD foi observada para 85%, 86% e 90% dos pacientes, respectivamente.

Em um subgrupo de pacientes com microalbuminúria ($n = 59$, idade média = $60,5 \pm 11,5$ anos, 47% homens, nível basal de microalbuminúria 20-200 mg/L), houve uma diminuição significativa na PAS (de $160,5 \pm 13,9$ mmHg para $132,6 \pm 12,0$ mmHg) e na PAD (de $95,3 \pm 7,8$ mmHg para $81,6 \pm 8,4$ mmHg) ($p < 0,001$). A PAS alvo foi alcançada por 71% desses pacientes e a microalbuminúria foi reduzida em 75% do subgrupo durante o período de acompanhamento. Os níveis médios diminuíram significativamente de 45mg/L (30-88 mg/L) para 30mg/L (20-50mg/L) ($p < 0,0001$).

Concluindo, o tratamento com a ADF perindopril 5mg/indapamida 1,25mg ou perindopril 10 mg/indapamida 2,5 mg na prática clínica diária, reduziu significativamente a pressão arterial, melhorou o controle da PA e melhorou a proteção renal em pacientes com hipertensão e diabetes tipo 2.

Referência Bibliográfica: Netchessova T. A., Shepelkevich A. P., Gorbat T. V. on behalf of the NIKA Study Group. *Efficacy of single pill perindopril/indapamide in patients with hypertension and type 2 diabetes*. High Blood Press Cardiovasc Prev (2014) 21:63–69.

Estudo FALCO FORTE

O estudo FALCO FORTE foi um estudo prospectivo, aberto, multicêntrico conduzido na prática médica por um período de 3 meses com 2.327 pacientes hipertensos (idade média 60,2 ± 12,1 anos, 53% mulheres). O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia anti-hipertensiva, segurança e qualidade de vida em pacientes tratados com a Associação em Dose Fixa (ADF) de perindopril/indapamida, uma vez ao dia, prescrita como terapia de primeira linha ou em adição ou substituição, de tratamentos anti-hipertensivos existentes.

Os pacientes com pressão arterial > 140/90 mmHg ou com pressão arterial > 130/85 mmHg e três ou mais fatores de risco (50%) utilizaram perindopril 2,5 mg/indapamida 0,625 mg ou perindopril 5 mg/indapamida 1,25 mg e a dose poderia ser aumentada para perindopril 10 mg/indapamida 2,5 mg, a qualquer momento durante o estudo, para atingir a pressão arterial alvo. No mês zero e no mês três (com possíveis visitas intermediárias), a pressão arterial, o alcance da pressão arterial alvo (PAS/PAD < 140/90 mmHg), tratamento recebido a segurança e os testes laboratoriais foram realizados. No mês zero, os pacientes utilizaram perindopril 2,5 mg/indapamida 0,625 mg (43,2%) ou perindopril 5 mg/indapamida 1,25 mg (56,8%), mas no mês três a maioria dos pacientes já estavam sendo tratados com perindopril 5 mg/indapamida 1,25mg (85,7%). Os dados mostraram que 69% dos pacientes foram tratados sem sucesso com outros agentes anti-hipertensivos, 27% foram recém-diagnosticados e 5% não haviam tolerado medicações anti-hipertensivas prévias.

No geral, 87,1% dos pacientes atingiram a pressão arterial alvo PAS/PAD < 140/90 mmHg e a mesma diminuiu em 25/14 mmHg, de 157/95 mmHg para 132/81 mmHg, representando o maior coorte tratado com a dose de perindopril 5 mg/indapamida 1,25 mg.

No subgrupo de pacientes diabéticos (n=371), a pressão arterial diminuiu em 23/13 mmHg, de 157/94 mmHg para 134/81 mmHg. Avaliando-se a dose final utilizada, a PAD/PAS foi significativamente reduzida para cada dose a partir do nível basal (p< 0,0001).

Concluindo, este estudo confirma que esta ADF é eficaz e segura em uma ampla faixa de pacientes hipertensos, incluindo pacientes recém-diagnosticados, pacientes com pressão arterial não controlada apesar do tratamento, e pacientes que não toleraram medicações anti-hipertensivas prévias.

Referência Bibliográfica: Pella D. *Efficacy and safety of treatment of hypertensive patients with fixed combination perindopril/indapamide up to 10/2.5mg*. High Blood Press Cardiovasc Prev 2011; 18 (3): 107-113.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

Grupo farmacoterapêutico: inibidores da ECA e diuréticos.

ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg é uma combinação do sal perindopril arginina, um inibidor da enzima conversora de angiotensina, e indapamida, um diurético clorosulfamoil.

As propriedades farmacológicas são derivadas de cada um dos componentes tomados separadamente, em adição à ação sinérgica dos dois ativos quando combinados.

Mecanismo de ação:

ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg produz uma sinergia aditiva dos efeitos anti-hipertensivos dos dois componentes.

- Perindopril:

O perindopril é um inibidor da enzima conversora da angiotensina (Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina – IECA) que converte a angiotensina I em angiotensina II, uma substância vasoconstritora; além disso, a enzima estimula a secreção de aldosterona pelo córtex suprarrenal e estimula a degradação da bradicinina, uma substância vasodilatadora, em heptapeptídeos inativos.

Isto resulta em:

- redução da secreção de aldosterona.
- um aumento da atividade da renina plasmática, uma vez que a aldosterona não exerce feedback negativo.
- uma redução na resistência periférica total com a ação preferencial sobre o leito vascular no músculo e rim, sem acompanhamento de retenção de sal e água ou taquicardia reflexa, com tratamento crônico.

A ação anti-hipertensiva de perindopril também ocorre em pacientes com concentrações baixa ou normal de renina.

O perindopril age por intermédio de seu metabólito ativo, o perindoprilato. Os outros metabólitos são inativos.

O perindopril reduz o trabalho do coração:

- por efeito vasodilatador nas veias, provavelmente causado por mudanças no metabolismo das prostaglandinas: redução na pré-carga.
- por redução da resistência periférica total: redução da pós-carga.

Estudos realizados em pacientes com insuficiência cardíaca têm mostrado:

- uma redução das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo e direito.
- uma redução da resistência vascular periférica total.
- um aumento do débito cardíaco e uma melhora do índice cardíaco.
- um aumento do fluxo sanguíneo regional no músculo.

Resultados dos testes de exercício também apresentaram melhora.

- Indapamida:

A indapamida é uma sulfonamida derivada com um anel de indol, farmacologicamente relacionado com o grupo de diuréticos tiazídicos. Indapamida inibe a reabsorção de sódio no segmento da diluição cortical. Aumenta a excreção urinária de sódio e cloretos e, em menor extensão, a excreção de potássio e magnésio, aumentando assim a eliminação da urina e tendo uma ação anti-hipertensiva.

Efeitos farmacodinâmicos:

ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg:

Em pacientes hipertensos independentemente da idade, ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg exerce um efeito anti-hipertensivo dose-dependente na pressão arterial diastólica e sistólica enquanto em pé ou na posição supino. Este efeito anti-hipertensivo dura por 24 horas. A redução da pressão arterial é obtida em menos de 1 (um) mês sem taquifilaxia, a interrupção do tratamento não causa efeito rebote. Durante os ensaios clínicos, a administração concomitante de perindopril e indapamida produziu efeitos anti-hipertensivos de natureza sinérgica em relação a cada um dos produtos administrados separadamente.

PICXEL, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego e ativamente controlado avaliou por ecocardiografia, o efeito da combinação de perindopril/indapamida na Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE) versus a monoterapia com enalapril.

Em PICXEL, pacientes hipertensos com HVE (definido como índice de massa ventricular esquerda (IMVE) > 120 g/m² em homens e > 100 g/m² em mulheres) foram randomizados para perindopril terc-butilamina 2 mg (equivalente a 2,5 mg de perindopril arginina) / indapamida 0,625 mg ou para enalapril 10 mg uma vez por dia para um tratamento de um ano. A dose foi adaptada de acordo com o controle da pressão arterial, até perindopril terc-butilamina de 8 mg (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) / indapamida 2,5 mg ou enalapril 40 mg uma vez por dia. Apenas 34% dos pacientes permaneceram sendo tratados com perindopril terc-butilamina de 2 mg (equivalente a 2,5 mg de perindopril arginina) / indapamida 0,625 mg (versus 20% com o enalapril 10 mg).

Ao final do tratamento, o IMVE diminuiu significativamente mais no grupo do perindopril/indapamida (-10.1 g/m²) do que no grupo do enalapril (-1.1 g/m²) na população de todos os pacientes randomizados. A diferença entre os grupos no IMVE foi -8.3 g/m² (95% CI (-11.5, -5.0), p < 0.0001).

Um melhor efeito foi encontrado no IMVE com doses mais altas de perindopril arginina/indapamida do que as de ACERTALIX® 5mg/1,25 mg.

Referente à pressão arterial, a diferença significativamente estimada entre os grupos da população randomizada foi -5.8 mmHg (95% IC (-7.9, -3.7), P < 0.0001) para a pressão arterial sistólica e -2,3 mmHg (95% IC (-3.6, -0.9), p= 0.0004) para a pressão arterial diastólica respectivamente, em favor do grupo com perindopril / indapamida.

- Perindopril:

O perindopril é eficaz em todos os níveis da hipertensão: leve a moderada, ou severa. Uma redução na pressão arterial sistólica e diastólica é observada tanto na posição supinada quanto na posição ortostática.

A eficácia anti-hipertensiva depois da dose única é máxima entre 4 e 6 horas e é mantida pelo menos por 24 horas.

Existe um alto grau de bloqueio residual da enzima conversora de angiotensina nas 24 horas, aproximadamente 80%.

Em pacientes que respondem, a pressão arterial normalizada é alcançada depois de 1 mês e é mantida sem taquifilaxia. A interrupção do tratamento não causa efeito rebote na hipertensão.

O perindopril tem propriedades vasodilatadoras e restaura a elasticidade dos principais troncos arteriais, corrige as alterações histomorfométricas em artérias de resistência e produz a redução na hipertrofia ventricular esquerda.

Se necessário, a adição de um diurético tiazídico leva a uma sinergia aditiva. A combinação de um inibidor da enzima conversora de angiotensina com um diurético tiazídico diminui o risco de hipocalcemia associado com o diurético isolado.

- Indapamida:

A indapamida, como monoterapia, tem um efeito anti-hipertensivo que tem a duração de 24 horas. Este efeito ocorre em doses para as quais as propriedades diuréticas são mínimas. Sua ação anti-hipertensiva é proporcional para uma melhora da complacência arterial e uma redução da resistência vascular periférica e arterial. A indapamida reduz a hipertrofia ventricular esquerda.

Quando uma dose de diurético tiazídico e diuréticos tiazídicos-relacionados é excedida, o efeito anti-hipertensivo alcança o platô, enquanto os efeitos adversos continuam a aumentar. Se o tratamento não for efetivo, a dose não deve ser aumentada.

Além disso, foi demonstrado que em curto, médio e longo período em pacientes hipertensivos, indapamida:

- não tem efeito no metabolismo lipídico: triglicerídeos, colesterol LDL e HDL.
- não tem efeito no metabolismo de carboidratos, até mesmo em pacientes diabéticos hipertensos.

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

Dois grandes estudos randomizados controlados (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) e VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) examinou o uso da combinação de um inibidor da ECA com um bloqueador de receptor de angiotensina II.

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

Estes estudos não demonstraram nenhum efeito benéfico significativo nos desfechos renais e / ou 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 devem ser utilizados concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) 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 interrompido precocemente por causa de um risco aumentado de resultados adversos. Morte cardiovascular e acidente vascular cerebral foram numericamente mais frequentes no grupo alisquireno do que no grupo placebo e eventos adversos e eventos adversos graves de interesse (hipercalemia, hipotensão e disfunção renal) foram notificadas mais frequentemente no grupo de alisquireno do que no grupo placebo.

Propriedades farmacocinéticas:

- ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg:

A administração concomitante de perindopril e indapamida não altera as suas propriedades farmacocinéticas em comparação com a administração separada.

- PERINDOPRIL:

Absorção e biodisponibilidade: Após administração oral, o perindopril é rapidamente absorvido e o pico da concentração é atingido em 1 hora. A meia-vida plasmática do perindopril é igual a 1 hora.

A ingestão de alimento reduz a conversão ao perindoprilato, conseqüentemente a sua biodisponibilidade, desse modo, o perindopril arginina deve ser administrado oralmente em dose diária única pela manhã, antes da refeição.

Distribuição:

O volume de distribuição é aproximadamente 0,2L/kg para o perindoprilato livre. A ligação do perindoprilato às proteínas plasmáticas é de 20%, principalmente à enzima conversora da angiotensina, mas é dose-dependente.

Biotransformação:

O perindopril é uma pró-droga. 27 % da dose administrada de perindopril atingem a corrente sanguínea na forma do metabólito ativo perindoprilato. Em adição a este, são produzidos outros cinco metabólitos, porém todos inativos. O pico da concentração plasmática do perindoprilato é alcançado entre 3 e 4 horas.

Eliminação:

O perindoprilato é eliminado na urina e a meia-vida final da fração livre é aproximadamente de 17 horas, resultando no estado de equilíbrio dentro de 4 dias.

Linearidade/ Não linearidade:

Foi demonstrada uma relação linear entre a dose de perindopril e sua exposição plasmática.

Populações especiais:

Idosos

A eliminação de perindoprilato é diminuída em pacientes idosos e também em pacientes com insuficiência cardíaca ou renal.

Pacientes com insuficiência renal:

O ajuste da dosagem na insuficiência renal é desejável dependendo da gravidade da insuficiência (*clearance* de creatinina).

Em caso de diálise:

O *clearance* de diálise do perindoprilato é igual a 70 mL/min.

Paciente com cirrose:

Os parâmetros cinéticos do perindopril são modificados em pacientes com cirrose: o *clearance* hepático do perindopril é reduzido à metade. No entanto, a quantidade de perindoprilato formado não é reduzida e por essa razão não há necessidade de se fazer um ajuste na dosagem.

- INDAPAMIDA:

Absorção:

A indapamida é rapidamente e completamente absorvida no trato digestivo.

O pico da concentração plasmática em humanos é alcançado aproximadamente 1 hora depois da administração oral do produto.

Distribuição:

A ligação às proteínas plasmáticas é de 79%.

Biotransformação e eliminação:

A meia-vida de eliminação é entre 14 e 24 horas (média de 18 horas). Administração repetida não produz acúmulo. A eliminação é principalmente na urina (70% da dose) e fezes (22%) na forma de metabólitos inativos.

População especial:

Pacientes com insuficiência renal:

A farmacocinética permanece inalterada em pacientes com insuficiência renal.

Dados de segurança pré-clínicos:

PERINDOPRIL/INDAPAMIDA

A combinação de perindopril / indapamida aumentou ligeiramente a toxicidade do que a de seus componentes. As manifestações renais não parecem ser potencializadas no rato. No entanto, a combinação produz toxicidade gastrointestinal no cão e os efeitos tóxicos sobre a mãe parecem ser aumentados no rato (comparado com o perindopril). No entanto, estes efeitos adversos aparecem em níveis de dose que correspondem a uma margem de segurança muito acentuada em comparação com as doses terapêuticas utilizadas. Estudos pré-clínicos realizados separadamente com perindopril e indapamida não mostraram potencial genotoxicidade ou carcinogenicidade. Estudos de toxicidade reprodutiva não mostraram embriotoxicidade ou teratogenicidade e a fertilidade não foi prejudicada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Ligadas ao perindopril:

- pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer outro inibidor da ECA;
- pacientes com histórico de angioedema (edema de Quincke) associado a uma terapia de inibidor da ECA prévia (ver seção 5);
- pacientes com angioedema idiopático ou hereditário;
- em gestantes no 2º e 3º trimestre de gravidez (ver seção 5);
- uso concomitante de ACERTALIX® 5mg/1,25mg com produtos contendo alisquireno em pacientes com *diabetes mellitus* ou insuficiência renal (TFG < 60mL/min/1,73m²) (veja itens 3 e 6);
- uso concomitante com sacubitril e valsartana (ver seções 5 e 6);
- tratamentos extracorpóreos que levem o contato de sangue com superfícies carregadas negativamente (ver seção 6);
- significativa estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria renal quando há um único rim funcionando (ver seção 5).

Ligadas à indapamida:

- pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer outra sulfonamida;
- insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina inferior a 30 ml/min);

- encefalopatia hepática;
- insuficiência hepática grave;
- hipocalemia;
- como regra geral, é desaconselhável a combinação deste medicamento com agentes não antiarrítmicos que causam *torsades de pointes* (ver seção 6);
- lactação (ver seção 5).

Ligadas ao ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg:

- hipersensibilidade a qualquer uma das substâncias presentes no produto listadas na seção Composição.

Devido à falta de dados terapêuticos suficientes, ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg não deve ser usado em:

- pacientes em diálise;
- pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e não tratada.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Precauções especiais

Comuns ao perindopril e a indapamida:

- Lítio

A combinação do lítio com a combinação de perindopril e indapamida geralmente não é recomendada. (Ver seção 6)

Ligadas ao perindopril:

- Bloqueio duplo do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA):

O uso concomitante de inibidores da ECA, bloqueadores do receptor de angiotensina II ou alisquireno aumentam o risco de hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda). Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona pela combinação de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) com um bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA) ou alisquireno não é recomendado (ver seções 3 e 6).

Se o bloqueio duplo for considerado absolutamente necessário, deve apenas ocorrer sob supervisão de especialista e sujeito a monitoramento rigoroso frequente da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Inibidores da ECA e bloqueadores do receptor de angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

- Medicamentos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio:

A combinação de perindopril com medicamentos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio geralmente não é recomendada (ver seção 6).

- Neutropenia/Agranulocitose/Trombocitopenia/Anemia:

Neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia foram reportadas em pacientes tratados com inibidores da ECA. Em pacientes com função renal normal e sem outros fatores complicadores, a neutropenia ocorre raramente. O perindopril deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes portadores de doença vascular do colágeno, terapia imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procainamida, ou em situações que combinem estes fatores de risco, especialmente em casos de

disfunção renal pré-existente. Alguns destes pacientes desenvolveram infecções graves, as quais em alguns casos não responderam a uma terapia antibiótica intensiva. Caso seja necessário o uso de perindopril nestes pacientes, um monitoramento periódico da contagem das células sanguíneas da série branca deverá ser realizado e os pacientes deverão ser orientados a relatar imediatamente qualquer sinal de infecção (por exemplo, dor de garganta, febre) (ver seções 6 e 9).

- Hipertensão renovascular

Existe um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal quando pacientes com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria de um rim único em funcionamento são tratados com inibidores da ECA (ver seção 4). Tratamento com diuréticos pode ser um fator contribuinte. A perda da função renal pode ocorrer com pequenas alterações na creatinina sérica, mesmo em pacientes com estenose unilateral da artéria renal.

- Hipersensibilidade/angioedema:

Angioedema de face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe foram raramente reportados em pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo perindopril (ver seção 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. Nestes casos, perindopril deve ser descontinuado imediatamente e uma monitoração apropriada deve ser iniciada e continuada até que ocorra o completo desaparecimento dos sintomas. Casos de edemas que envolvem somente face e lábios geralmente não necessitam de tratamento, embora os anti-histamínicos sejam úteis para 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.

O angioedema associado com edema laríngeo pode ser fatal. Se houver envolvimento da língua, glote ou laringe, propensa a causar obstrução das vias aéreas, uma terapia adequada, a qual deve incluir uma solução subcutânea de epinefrina 1:1000 (0,3 ml a 0,5 ml) e/ou medidas para assegurar a desobstrução das vias aéreas deve ser administrada prontamente.

Os inibidores da ECA apresentam maior risco de causarem angioedema em pacientes da raça negra do que em pacientes de outras raças.

Pacientes com histórico de angioedema não relacionados à terapia com inibidores da ECA podem ter um risco aumentado de angioedema ao iniciar o tratamento com um inibidor da ECA (ver seção 4).

Angioedema intestinal foi raramente relatado em pacientes tratados com um inibidor de ECA. Esses pacientes apresentaram dor abdominal (com ou sem náusea ou vômito); em alguns casos não houve angioedema de face prévio e os níveis de esterase C-1 estavam normais. O angioedema foi diagnosticado por procedimentos incluindo Tomografia Computadorizada de Abdômen, ou ultrassom, ou na cirurgia e os sintomas desapareceram após a interrupção do inibidor da ECA.

Angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial de pacientes em uso de inibidores da ECA que apresentem dor abdominal.

A combinação de perindopril com sacubitril/valsartana é contraindicada devido ao risco aumentado de angioedema. Sacubitril/valsartana não deve ser iniciada até 36h depois da última dose da terapia com perindopril. Se o tratamento com sacubitril/valsartana for interrompido, a terapia com perindopril não deve ser iniciada até 36h após a última dose de sacubitril/valsartana (ver seções 4 e 6). O uso concomitante de outros inibidores da ENP (racecadotril) e inibidores da ECA também pode aumentar o risco de angioedema (ver seção 6). Portanto, é necessária uma avaliação cuidadosa do risco-benefício antes de iniciar o tratamento com inibidores da ENP (por exemplo, racecadotril) em pacientes que administram perindopril.

- Uso concomitante com inibidores mTOR (por exemplo, sirolimo, everolimo, tensirolimo):

Pacientes em terapia concomitante com inibidores mTOR (por exemplo, sirolimo, everolimo, tensirolimo) podem aumentar o risco de angioedema (por exemplo, inchaço das vias aéreas ou língua, com ou sem insuficiência respiratória) (Ver seção 6).

- Reações anafilactoides durante dessensibilização:

Existem casos isolados de pacientes com experiência sustentada, de risco de vida por reações anafiláticas quando tratados com inibidores da ECA durante tratamento de dessensibilização com veneno de himenóptero (abelhas, vespas). Inibidores de ECA devem ser usados com precaução em pacientes alérgicos tratados com dessensibilização, e evitados nos submetidos à imunoterapia venenosa. Contudo estas reações podem ser prevenidas pela retirada temporária do tratamento com inibidores da ECA, por no mínimo 24 horas antes do tratamento de pacientes que precisam de ambos, inibidores da ECA e dessensibilização.

- Reações anafilactoides durante aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL):

Raramente, pacientes em uso de inibidores da ECA relataram reações anafilactoides com risco de vida durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com sulfato dextrano. O surgimento destas reações é evitado descontinuando-se temporariamente o tratamento com o inibidor da ECA antes de cada aférese.

- Pacientes em hemodiálise:

Reações anafilactoides foram descritas em pacientes em diálise com membranas de alto fluxo, por exemplo, (AN 69®), e tratados em concomitância com um inibidor da ECA. Nestes pacientes deve-se considerar a utilização de outro tipo de membrana para a diálise ou uma outra classe de agente anti-hipertensivo.

- Aldosteronismo primário:

Pacientes com aldosteronismo primário geralmente não responderão aos tratamentos anti-hipertensivos que ajam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Portanto, o uso desse produto não é recomendado.

Ligadas à indapamida:

- Encefalopatia Hepática

Quando a função do fígado está prejudicada, diuréticos tiazídicos e tiazídicos-relacionados podem causar, especialmente nos casos de desequilíbrio eletrolítico, encefalopatia hepática que pode progredir para coma hepático. Caso isto ocorra, a administração do diurético deve ser interrompida imediatamente.

- Fotossensibilidade

Casos de reações de fotossensibilidade têm sido relatados com diuréticos tiazídicos e tiazídicos-relacionados (ver seção 9). Caso ocorram reações de fotossensibilidade durante o tratamento, a administração do diurético deve ser interrompida imediatamente. Se uma nova administração do diurético for necessária, é recomendado proteger as áreas expostas ao sol ou aos raios UVA artificiais.

Precauções de uso

Comuns ao perindopril e a indapamida:

- Insuficiência renal

O tratamento é contraindicado, em caso de insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 ml/min). Em certos pacientes hipertensos sem aparentes lesões renais pré-existentes e para quais os testes sanguíneos mostraram insuficiência renal funcional, o tratamento deve ser interrompido e possivelmente reiniciado com uma dose baixa ou com uma monodroga.

Nestes pacientes o acompanhamento médico das taxas de potássio e creatinina devem ser frequentemente monitorados depois de duas semanas de tratamento e a cada dois meses durante o período de estabilidade terapêutica. Insuficiência renal foi relatada principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca grave ou em insuficiência renal subjacente incluindo estenose da artéria renal.

Em caso de estenose bilateral da artéria renal ou funcionamento de apenas um rim, o medicamento geralmente não é recomendado.

- Hipotensão e depleção de água e eletrólitos

Existe um risco de hipotensão súbita na presença de depleção de sódio pré-existente (em particular em pacientes com estenose da artéria renal). Portanto testes sistemáticos devem ser realizados para sinais

clínicos de depleção de água e eletrólitos, que podem ocorrer com um episódio intercorrente de diarreia ou vômitos. O monitoramento regular dos eletrólitos plasmáticos deve ser realizado em tais pacientes. Hipotensão acentuada pode exigir a implementação de uma infusão intravenosa de soro fisiológico. Hipotensão transitória não é uma contraindicação para a continuação do tratamento. Após reconstituição de um volume de sangue e pressão arterial satisfatória, o tratamento pode ser iniciado de novo, tanto com uma dose reduzida ou com apenas um dos componentes.

- Níveis de potássio

A combinação de perindopril e indapamida não impede o aparecimento de hipocalcemia principalmente em pacientes diabéticos ou em pacientes com insuficiência renal. Como qualquer agente anti-hipertensivo em combinação com um diurético, uma monitorização regular dos níveis de potássio no plasma deve ser realizada.

- Excipientes

Devido à presença de lactose, este medicamento não deve ser administrado em pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, má-absorção de glicose-galactose, ou deficiência de total lactase.

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.

- Nível de sódio

ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg contém menos que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, isto é essencialmente livre de sódio.

Corantes:

Atenção: contém o corante dióxido de titânio.

Ligadas ao perindopril:

- Tosse

A tosse seca foi relatada em pacientes que fizeram uso de inibidores da ECA. A tosse é caracterizada por ser persistente e pelo fato de desaparecer quando o tratamento é interrompido. Uma etiologia iatrogênica deve ser considerada no caso deste sintoma. Se a prescrição de um inibidor da enzima conversora de angiotensina for indispensável, a continuação do tratamento pode ser considerada.

- População pediátrica:

A eficácia e a tolerância do uso de perindopril em crianças e adolescentes, isolado ou em combinação, não foram estabelecidas.

Risco de hipotensão arterial e/ou insuficiência renal (em casos de insuficiência cardíaca, depleção de água e eletrólito, etc):

Estimulação acentuada do sistema renina-angiotensina-aldosterona tem sido observada principalmente durante a depleção acentuada de água e eletrólitos (dieta restrita de sódio ou tratamento prolongado com diurético), em pacientes nos quais a pressão arterial for inicialmente baixa, em casos de pacientes com estenose da artéria renal, insuficiência cardíaca congestiva ou cirrose com edema e ascite.

O bloqueio deste sistema com um inibidor da enzima conversora de angiotensina pode, por conseguinte, causar, particularmente no momento da primeira administração e durante as duas primeiras semanas de tratamento, uma queda súbita da pressão arterial e/ou o aumento dos níveis plasmáticos de creatinina, mostrando uma insuficiência renal funcional.

Ocasionalmente, esta queda poder ser aguda no início, embora rara, e com um tempo variado no início. Nestes casos, o tratamento deve ser iniciado com uma dose menor e progressivamente aumentada.

- Idosos:

Os níveis de potássio e a função renal devem ser testados antes do início do tratamento. A dose inicial é subsequentemente ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial, especialmente em caso de depleção de água e de eletrólitos, a fim de evitar o aparecimento súbito de hipotensão.

- Aterosclerose:

O risco de hipotensão existe em todos os pacientes, mas cuidado especial deve ser tomado principalmente com os pacientes com doença cardíaca isquêmica ou insuficiência circulatória cerebral, com o tratamento sendo iniciado com uma baixa dose.

- Hipertensão renovascular:

O tratamento para a hipertensão renovascular é a revascularização. Contudo, os inibidores da enzima conversora de angiotensina podem ser benéficos em pacientes que apresentam hipertensão renovascular e os quais aguardam cirurgia corretiva ou quando tal cirurgia não é possível.

Se ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg é prescrito para pacientes com suspeita ou comprovada estenose da artéria renal, o tratamento deve ser iniciado em ambiente hospitalar com uma dose baixa e os níveis de potássio e a função renal devem ser monitorados, uma vez que alguns pacientes desenvolveram uma insuficiência renal funcional as quais foram revertidas quando o tratamento foi interrompido.

- Insuficiência cardíaca/Insuficiência cardíaca grave:

Em pacientes com insuficiência cardíaca grave (grau IV) o tratamento com ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg deve ser iniciado sob supervisão médica com uma dose inicial reduzida. Tratamento com betabloqueadores em pacientes hipertensos com insuficiência coronariana não deve ser interrompido: o inibidor de ECA deve ser adicionado ao betabloqueador.

- Pacientes diabéticos:

Em pacientes com *diabetes mellitus* dependente de insulina (tendência espontânea do aumento dos níveis de potássio), o tratamento com ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg deve ser iniciado sob supervisão médica com uma dose inicial reduzida. Níveis de glicemia devem ser cuidadosamente monitorados em pacientes diabéticos previamente tratados com antidiabéticos orais ou insulina, ou seja, durante o primeiro mês de tratamento com um inibidor de ECA (Ver seção 6).

- Características étnicas:

Como qualquer outro inibidor da enzima conversora de angiotensina, perindopril é aparentemente menos efetivo na redução da pressão arterial em pacientes negros do que em pacientes que não são da raça negra, possivelmente devido a uma maior prevalência de casos de nível baixo de renina na população negra hipertensa.

- Cirurgia/Anestesia:

Inibidores da enzima conversora de angiotensina podem causar hipotensão em casos de anestesia, especialmente quando o anestésico administrado é um agente hipotensor potencial. Portanto, é recomendável que o tratamento com inibidores da ECA de longa ação tais como perindopril devem ser descontinuados sempre que possível um dia antes da cirurgia.

- Estenose das valvas aórtica ou mitral/ Cardiomiopatia hipertrófica

Inibidores da ECA devem ser administrados com precaução em pacientes com obstrução no fluxo de saída do ventrículo esquerdo.

- Insuficiência hepática

Raramente, inibidores da ECA têm sido associados com uma síndrome que se inicia com icterícia colestática e que pode evoluir para necrose hepática fulminante e (por vezes) morte. O mecanismo desta síndrome não é conhecido. Os pacientes que recebem inibidores da ECA que desenvolvem icterícia ou marcadores elevados das enzimas hepáticas devem descontinuar o inibidor da ECA e receber acompanhamento médico apropriado (ver seção 9).

- Hipercalemia:

Elevações nos níveis de potássio sérico foram observadas em alguns pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo o perindopril. Os fatores de risco para o desenvolvimento de uma hipercalemia incluem aqueles com insuficiência renal, piora na função renal, pacientes idosos (acima de 70 anos), diabetes mellitus, intercorrências como, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, e uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, epleronona, triantereno, amilorida), suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio; ou aqueles pacientes que utilizam outras drogas associadas à elevação do potássio sérico (ex.: heparinas, cotrimoxazol também conhecido como trimetoprima/sulfametoxazol, outros

inibidores da ECA, antagonistas dos receptores de angiotensina II, ácido acetilsalicílico $\geq 3\text{g/dia}$, inibidores da COX-2 e AINEs não seletivos, agentes imunossupressores como ciclosporina ou tacrolimus, trimetoprima).

O uso de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio particularmente por pacientes com disfunção renal pode levar a um aumento significativo nos níveis séricos de potássio. A hipercalemia pode causar sérias arritmias, às vezes fatais. Se o uso concomitante com os agentes acima mencionados for considerado como necessário, um monitoramento regular do potássio sérico é recomendado (ver seção 6).

Ligadas à indapamida:

- Equilíbrio hidroeletrólítico:

Níveis de sódio

Estes devem ser testados antes do tratamento ser iniciado, em seguida, a intervalos regulares. Redução dos níveis de sódio pode ser inicialmente assintomática e exames regulares são, portanto, essenciais. O exame deve ser mais frequente em pacientes idosos e cirróticos (ver seção 9 e 10). Qualquer tratamento diurético pode causar hiponatremia, às vezes com consequências muito graves. Hiponatremia com hipovolemia pode ser responsável por desidratação ou hipotensão ortostática. A perda concomitante de íons cloreto pode levar à alcalose metabólica compensatória secundária: a incidência e o grau deste efeito são leves.

Níveis de potássio

Depleção de potássio com hipocalemia é um grande risco com diuréticos tiazídicos e diuréticos relacionados com tiazídicos. A hipocalemia pode causar distúrbios musculares. Foram reportados casos de rabdomiólise, principalmente no contexto de hipocalemia grave. O risco de aparecimento de níveis de potássio baixo ($<3,4\text{ mmol/l}$) deve ser evitado em algumas populações de alto risco, como idosos e/ou desnutridos, mesmo que estejam tomando ou não vários medicamentos, pacientes cirróticos com edema e ascite, pacientes coronários e pacientes com insuficiência cardíaca. Nesses casos, a hipocalemia aumenta a toxicidade cardíaca dos glicosídeos cardíacos e os riscos das desordens rítmicas. Pacientes que apresentam um intervalo QT longo também estão em risco, tanto se a origem é congênita ou iatrogênica. Hipocalemia, como a bradicardia, age como um fator que favorece o aparecimento de desordens rítmicas graves, principalmente as *torsades de pointes*, que podem ser fatais.

Em todos os casos é necessário um exame mais frequente dos níveis de potássio. A primeira mensuração dos níveis plasmáticos de potássio deve ser realizada durante a primeira semana após o início do tratamento. Se forem detectados níveis baixos de potássio, correções são necessárias.

Hipocalemia encontrada em associação com baixa concentração sérica de magnésio pode ser refratária ao tratamento, a menos que o magnésio sérico seja corrigido.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo “torsades de pointes”, que é potencialmente fatal (morte súbita).

Níveis de cálcio

Os diuréticos tiazídicos e diuréticos relacionados com tiazídicos podem reduzir a excreção urinária de cálcio e provocar um pequeno aumento transitório nos níveis plasmáticos de cálcio. Níveis acentuadamente elevados de cálcio podem estar relacionados com hiperparatireoidismo não diagnosticado. Em tais casos, o tratamento deve ser interrompido antes de investigar a função da paratireoide.

Magnésio plasmático

Os tiazídicos e diuréticos relacionados, incluindo indapamida, demonstraram aumentar a excreção urinária de magnésio, o que pode resultar em hipomagnesemia (ver seção 6 e 9).

Glicose

É importante o monitoramento da glicose plasmática em pacientes diabéticos, principalmente quando os níveis de potássio estão baixos.

- Ácido úrico

Tendência para ataques de gota pode ser aumentada em pacientes com hiperuricemia.

- Função renal e diuréticos

Os diuréticos tiazídicos e tiazídicos-relacionados apenas são completamente eficazes quando a função renal é normal ou apenas ligeiramente alterada (níveis de creatinina menor do que cerca de 25 mg/l, ou seja, 220 µmol/l para um adulto).

Nos idosos, o valor dos níveis de creatinina no plasma deve ser ajustado levando em consideração a idade, peso e sexo do paciente, de acordo com a fórmula de Cockcroft:

$cl_{cr} = (140 - \text{idade}) \times \text{peso corporal} / 0,814 \times \text{nível de creatinina plasmática com:}$

idade expressa em anos

o peso corporal em kg

nível de creatinina plasmática em µmol /l

Esta fórmula é adequada para um homem idoso e deve ser adaptada para as mulheres multiplicando os resultados por 0,85.

Hipovolemia, resultante da perda de água e de sódio causada pelo diurético no início do tratamento, provoca uma redução da filtração glomerular. Isso pode resultar em um aumento nos níveis de ureia e creatinina. Esta insuficiência renal funcional transitória não tem consequências adversas em pacientes com função renal normal, mas pode, contudo, agravar a insuficiência renal pré-existente.

- Atletas

Os atletas devem ter atenção, pois este produto contém a substância ativa indapamida que pode causar uma reação positiva nos testes de doping.

- Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma de ângulo fechado secundário

Sulfonamidas ou derivados de sulfonamidas, medicamentos que podem causar uma reação idiossincrática resultando em efusão coroidal com defeito de campo visual, miopia transitória e glaucoma de ângulo fechado agudo. Os sintomas incluem início agudo de diminuição da acuidade visual ou dor ocular e geralmente ocorrem dentro de horas a semanas após o início do medicamento. Glaucoma de ângulo fechado agudo não tratado pode levar a perda de visão permanente. O tratamento primário é interromper a ingestão do medicamento tão rapidamente quanto possível. Tratamentos médicos ou cirúrgicos imediatos necessitam ser considerados se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma de ângulo fechado agudo podem incluir histórico de alergia à sulfonamida ou penicilina.

Fertilidade, gravidez e lactação:

Dados os respectivos efeitos sobre a gravidez e lactação de cada uma das substâncias presentes na associação, o uso de ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez. ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg é contraindicado durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez.

- Gravidez:

O uso de um inibidor da ECA não deve ser iniciado durante a gravidez. Caso o tratamento com um inibidor da ECA seja considerado essencial, nas pacientes que desejam engravidar, perindopril deve ser substituído por outro tratamento anti-hipertensivo alternativo que tenha um perfil de segurança bem estabelecido para o uso na gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com um inibidor da ECA deve ser interrompido imediatamente, e, se apropriado, terapia alternativa deve ser iniciada. (Ver seções 4 e 5).

Ligadas ao perindopril:

O uso de um inibidor da ECA não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez. (Ver seção 5) O uso de um inibidor da ECA é contraindicado durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez (ver seções 4 e 5).

Evidências epidemiológicas referentes ao risco de teratogenicidade seguido de exposição à um inibidor da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não foi conclusivo, contudo, um pequeno aumento nesse risco não pode deixar de ser considerado. Caso o tratamento com um inibidor da ECA seja

considerado essencial, nas pacientes que desejam engravidar, ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg deve ser substituído por outro tratamento anti-hipertensivo alternativo que tenha um perfil de segurança bem estabelecido para o uso na gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada, tratamento com um inibidor da ECA deve ser interrompido imediatamente, e, se apropriado, terapia alternativa deve ser iniciada.

A exposição prolongada a um inibidor da ECA durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez é conhecida por induzir uma fetotoxicidade humana (diminuição da função renal, oligodramnia, retardo na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (falência renal, hipotensão, hipercalemia).

Caso tenha ocorrido exposição ao inibidor da ECA durante o segundo trimestre da gravidez, uma verificação por ultrassom da função renal e do crânio é recomendada.

Crianças cujas mães tenham tomado um inibidor da ECA devem ser rigorosamente observadas por conta da hipotensão (ver seção 4).

Ligadas à indapamida:

Dados sobre o uso da indapamida em mulheres grávidas são inexistentes ou limitados (menos de 300 resultados de gravidez). A exposição prolongada aos diuréticos tiazídicos durante o terceiro trimestre da gravidez pode reduzir o volume plasmático materno bem como o fluxo sanguíneo uteroplacentário, o que pode causar uma isquemia fetoplacentária e atraso no crescimento.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nocivos diretos ou indiretos referente à toxicidade reprodutiva (ver seção 3. Características Farmacológicas).

Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de indapamida durante a gravidez.

- Lactação:

ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg é contraindicado durante a lactação. A decisão deve ser tomada quanto a interromper a amamentação ou descontinuar ACERTALIX® 5 / 1,25 levando em consideração a importância desta terapia para a mãe.

Ligadas ao perindopril:

Devido à ausência de informações disponíveis sobre o uso de perindopril durante a lactação, ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg não é recomendado. Desta maneira, o uso de outros tratamentos que possuam melhor perfil de segurança estabelecido durante a amamentação é preferível, especialmente em recém-nascidos ou prematuros.

Ligadas à indapamida:

Não existe informação suficiente sobre a excreção da indapamida e seus metabólitos no leite humano. Pode ocorrer hipersensibilidade às drogas derivadas de sulfonamidas e hipocalemia. O risco para recém-nascidos e lactantes não pode ser excluído.

A indapamida está intimamente relacionada com diuréticos tiazídicos que têm sido associados, durante a amamentação, com diminuição ou mesmo supressão de lactação.

A indapamida é contraindicada durante a amamentação.

- Fertilidade

Ligada ao perindopril e indapamida

Estudos de toxicidade reprodutiva não demonstraram efeito sobre a fertilidade em ratos fêmeas e machos. Não são previstos efeitos sobre a fertilidade de humanos.

Efeitos na capacidade de condução de veículos e uso de máquinas:

As duas substâncias ativas, isoladas ou combinadas em ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg não tem influência na habilidade de dirigir e usar máquinas, mas reações individuais relacionadas à baixa pressão arterial podem ocorrer em alguns pacientes, principalmente no início do tratamento ou em combinação com outros medicamentos anti-hipertensivos. Desta maneira, a capacidade de dirigir ou operar máquinas pode ser prejudicada.

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente, no início do tratamento e ao aumentar a dose.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Comuns ao perindopril e a indapamida:

Uso concomitante não recomendado:

- Lítio:

Aumentos reversíveis nas concentrações de lítio sérico e toxicidade foram relatados durante o uso concomitante de lítio com os inibidores da ECA. O uso da associação de perindopril e indapamida com o lítio não é recomendado, mas, se esta associação for necessária, deve ser realizado um cuidadoso monitoramento dos níveis do lítio sérico (ver seção 5).

Usos concomitantes que requerem cuidados especiais:

- Baclofeno:

Aumento do efeito anti-hipertensivo. Monitorar a pressão arterial e adaptar a dose anti-hipertensiva se necessário.

- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (incluindo ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/dia):

Quando inibidores da ECA são administrados simultaneamente com anti-inflamatórios não esteroidais (por exemplo: ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e AINEs não-seletivos), a atenuação do efeito anti-hipertensivo pode ocorrer. Uso concomitante de inibidores da ECA e AINEs podem levar a um aumento do risco de piora da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, e um aumento nos níveis de potássio sérico, especialmente em pacientes com prejuízo da função renal pré-existente. A combinação deve ser administrada com cautela, especialmente nos idosos. Os pacientes devem ser hidratados adequadamente e deve-se monitorar a função renal depois de iniciar a terapia concomitante e então periodicamente.

Uso concomitante que requer alguns cuidados:

- Antidepressivos semelhantes à imipramina (tricíclicos), neurolépticos:

Aumento no efeito anti-hipertensivo e aumento do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo).

Ligadas ao perindopril:

Resultados dos ensaios clínicos demonstraram que o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através da utilização combinada de inibidores de ECA, bloqueadores do receptor da angiotensina II ou alisquireno está associado a uma maior 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 no SRAA (ver seções 3, 4 e 5).

Drogas que induzem a hipercalemia:

Alguns fármacos ou classes terapêuticas podem aumentar a ocorrência de hipercalemia: alisquireno, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA, antagonistas dos receptores da angiotensina II, AINEs, heparinas, agentes imunossupressores tais como a ciclosporina ou tacrolimus, trimetoprima. A combinação destas drogas aumenta o risco de hipercalemia.

Usos concomitantes contraindicados (ver seção 4):

- Alisquireno:

Em pacientes diabéticos ou com disfunção renal, risco de hipercalemia, piora da função renal e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular.

- Tratamentos extracorpóreos:

Tratamentos extracorpóreos que levem o contato de sangue com superfícies carregadas negativamente como diálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (ex.: membranas de poliacrilonitrila) e aférese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrana devido ao risco aumentado de

reações anafilactoides. Se esses tipos de tratamentos forem necessários, o uso de um tipo de membrana de diálise diferente ou uma classe de agente anti-hipertensivo diferente deve ser considerado.

- Sacubitril/valsartana:

O uso concomitante de perindopril com sacubitril/valsartana é contraindicado, pois a inibição concomitante de neprilisina e ECA pode aumentar o risco de angioedema. Sacubitril/Valsartana não deve ser iniciada até 36h após a última dose da terapia com perindopril. A terapia com perindopril não deve ser iniciada até 36h após a última dose de sacubitril/valsartana (ver seções 4 e 5).

Usos concomitantes não recomendados:

- Alisquireno:

Em outros pacientes que não os diabéticos ou pacientes com disfunção renal, risco de hipercalemia, piora da função renal e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular (ver seção 5).

- Terapia concomitante com inibidor de ECA e bloqueadores de receptores de angiotensina:

Foi relatado na literatura que pacientes com doença aterosclerótica estável, insuficiência cardíaca, ou com diabetes com lesão em órgão final, terapia concomitante com inibidor de ECA e bloqueador de receptor de angiotensina está associado com uma alta frequência de hipotensão, síncope, hipercalemia e piora na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) quando comparado ao uso de um único agente do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Bloqueio duplo (por exemplo, pela combinação de um inibidor de ECA com um antagonista de receptores de angiotensina II) deve ser limitado a cada caso individualmente com monitoramento rigoroso da função renal, dos níveis de potássio, e pressão arterial (ver seção 5).

- Estramustina:

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

- Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol):

Pacientes fazendo uso concomitante de cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) podem estar sob risco aumentado para hipercalemia (ver seção 5).

- Diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, triantereno, amilorida), sais de potássio: Hipercalemia (potencialmente letal), especialmente em conjunto com insuficiência renal (efeitos hipercalêmicos aditivos). A combinação do perindopril com as drogas acima mencionadas não é recomendada (ver seção 5). No entanto, se o uso concomitante for indicado, eles devem ser usados com precaução e com uma monitoração frequente do potássio sérico. Para uso da espironolactona na insuficiência cardíaca, ver seção “Usos concomitantes que requerem cuidados especiais”.

Usos concomitantes que requerem cuidados especiais:

- Agentes antidiabéticos (insulina, agentes hipoglicemiantes orais):

Estudos epidemiológicos sugeriram que a administração concomitante de inibidores da ECA e medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglicemiantes orais) pode potencializar o efeito de redução da glicose no sangue com risco de hipoglicemia. Este fenômeno é mais facilmente observado durante as primeiras semanas do tratamento associado e em pacientes com insuficiência renal.

- Diuréticos não poupadores de potássio:

Pacientes em uso de diuréticos e, especialmente aqueles nos quais ocorre depleção salina e/ou de volume, podem apresentar uma redução excessiva da pressão arterial após o início da terapia com o inibidor da ECA. A possibilidade de ocorrência de efeitos hipotensivos pode ser reduzida com a descontinuação do diurético, com o aumento do volume ou da ingestão de sal anteriormente ao início da terapia com doses baixas e progressivas de perindopril.

Na hipertensão arterial, quando a terapia prévia com diurético causar depleção salina e/ou de volume, ou o diurético deve ser descontinuado antes de iniciar o uso de um inibidor da ECA, nesse caso um diurético não poupador de potássio pode ser reintroduzido depois disso ou o inibidor da ECA deve ser iniciado com uma baixa dose e aumentado progressivamente.

Na insuficiência cardíaca congestiva tratada com diurético, o inibidor da ECA deve ser iniciado com uma dose muito baixa, possivelmente depois da redução da dose da associação com diurético não poupador de potássio. Em todos os casos, a função renal (nível de creatinina) deve ser monitorada durante as primeiras semanas de tratamento com um inibidor da ECA.

- Diuréticos poupadores de potássio (eplerenona, espironolactona):

Com eplerenona ou espironolactona nas doses entre 12,5 mg a 50 mg por dia com baixa dose de inibidor de ECA:

No tratamento da classe II-IV da insuficiência cardíaca (NYHA) com uma fração de ejeção de <40%, e tratado previamente com inibidor da ECA e diuréticos de alça, risco de hipercalemia, potencialmente letal, especialmente em caso de não observância das recomendações da prescrição para esta combinação. Antes de iniciar a combinação, verificar a ausência de hipercalemia e disfunção renal. Um rigoroso monitoramento do potássio e creatinina é recomendado no primeiro mês do tratamento uma vez por semana inicialmente e, mensalmente, por conseguinte.

- Racecadotril: inibidores da ECA (por exemplo: perindopril) são conhecidos por causar angioedema. Este risco pode ser elevado se usado concomitantemente com racecadotril (uma droga usada contra a diarreia aguda).

- Inibidor mTOR (por exemplo: sirolimo, everolimo, tensirolimo): pacientes em terapia concomitante com inibidores mTOR podem ter o risco aumentado de angioedema (ver seção 5).

Usos concomitantes que requerem alguns cuidados:

- Agentes anti-hipertensivos e vasodilatadores:

O uso concomitante destes agentes pode aumentar o efeito hipotensor do perindopril. O uso concomitante com nitroglicerina e outros nitratos, ou outros vasodilatadores, pode potencializar a redução da pressão arterial.

- Alopurinol, agentes citostáticos ou imunossupressores, corticosteroides (sistêmicos) ou procainamida: Administração concomitante com inibidores de ECA pode levar a um aumento no risco de leucopenia (ver seção 5).

- Drogas anestésicas:

Inibidores da ECA podem aumentar os efeitos hipotensores de certas drogas anestésicas (ver seção 5).

- Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):

Risco de aumento de angioedema, devido à diminuição da atividade dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV) pela gliptina, em pacientes em uso concomitante com um inibidor da ECA.

- Simpaticomiméticos:

Os medicamentos simpaticomiméticos podem reduzir o efeito anti-hipertensivo dos inibidores da ECA.

- Ouro:

Reações nitritoides (sintomas incluem rubor facial, náusea, vômito e hipotensão) foram raramente reportadas em pacientes em terapia com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) em concomitância com inibidores da ECA, incluindo o perindopril.

Ligadas à indapamida:

Usos concomitantes que requerem cuidados especiais:

- Medicamentos que induzem *torsades de pointes*:

Devido ao risco de hipocalcemia, a indapamida deve ser administrada com precaução quando associada com medicamentos que induzem *torsades de pointes* tais como (mas não limitados a) agentes antiarrítmicos classe IA (por exemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida), agentes antiarrítmicos classe III (por exemplo, amiodarona, dofetilida, ibutilida, bretílio, sotalol), alguns antipsicóticos fenotiazínicos (por exemplo, clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (por exemplo, amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), butirofenonas por exemplo, droperidol, haloperidol), outros antipsicóticos (por exemplo, imozida); outras substâncias (

por exemplo, bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, moxifloxacina, pentamidina, esparfloxacina, vincamina IV, metadona, astemizol, terfenadina. Prevenção de níveis baixos de potássio e correção se necessário: monitoramento do intervalo de QT.

- Drogas redutoras de potássio: anfotericina B (via IV), glicocorticoides e mineralocorticoides (via sistêmica), tetracosactido, laxantes estimulantes:
Aumento do risco de níveis baixos de potássio (efeito aditivo). Monitoramento de níveis de potássio, e correção se necessário; particular atenção deve ser dada em casos de tratamento com digitálicos. Laxativos não estimulantes devem ser usados.

- Preparações com digitálicos:

Hipocalemia e/ou hipomagnesemia predis põem aos efeitos tóxicos dos digitálicos. Recomenda-se monitorar o potássio plasmático, magnésio plasmático e ECG e, se necessário, ajustar o tratamento.

- Alopurinol:

Tratamento concomitante com indapamida pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

Usos concomitantes que requerem alguns cuidados:

- Diuréticos poupadores de potássio (amilorida, espironolactona, triantereno):

Embora combinações racionais sejam úteis em alguns pacientes, pode ocorrer hipocalemia ou hipercalemia (particularmente em pacientes com disfunção renal ou diabetes). Níveis de potássio e eletrocardiograma (ECG) devem ser monitorados e o tratamento reconsiderado.

- Metformina:

Acidose láctica devido à metformina causada por possível insuficiência renal funcional ligada aos diuréticos e em particular aos diuréticos de alça. Não usar metformina quando os níveis de creatinina no plasma excedem 15 mg/L (135 µmol/L) em homens e 12 mg/L (110 µmol/L) em mulheres.

- Meios de contrastes iodados:

Em casos de desidratação causados por diuréticos, existe um risco no aumento da insuficiência renal aguda, principalmente quando doses altas de meios de contrastes iodados são usadas. Reidratação deve ser realizada antes que o composto iodado seja administrado.

- Cálcio (sais):

Risco de aumento dos níveis de cálcio devido à redução da eliminação de cálcio na urina.

- Ciclosporina, tacrolimus:

Risco de aumento dos níveis de creatinina sem qualquer alteração nos níveis de ciclosporina em circulação, mesmo quando não houver depleção de sal ou de água.

- Corticosteroides, tetracosactido (via sistêmica):

Redução do efeito anti-hipertensivo (retenção de sal e água devido aos corticosteroides)

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg deve ser mantido na sua embalagem original. Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de:

Embalagem com 10 comprimidos: 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação. Após aberto, válido por 10 dias.

Embalagem com 30 comprimidos: 36 (trinta e seis) meses, a partir da data de fabricação. Após aberto, válido por 30 dias.

Número do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem.

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

Características físicas e organolépticas:

ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos brancos em forma de bastonete.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg deve ser administrado com um copo de água, 1 (um) comprimido uma vez ao dia de preferência no mesmo horário todos os dias pela manhã e antes da refeição. Quando possível, a titulação das doses individuais com os componentes é recomendada.

Uso oral.

População especial

- Pacientes mais velhos

Tratamento deve ser iniciado depois de considerar resposta da pressão arterial e a função renal.

- Pacientes com insuficiência renal

O tratamento é contraindicado na insuficiência renal severa (*clearance* de creatinina abaixo de 30 ml/min). Em pacientes com insuficiência renal moderada (*clearance* de creatinina, 30-60 ml/min) é recomendado iniciar o tratamento com a dose adequada de cada componente tomando os comprimidos separadamente na correta dose. Em pacientes com *clearance* de creatinina maior ou igual a 60 ml/min, nenhuma modificação de dose é necessária. Frequente monitoramento da taxa de creatinina e potássio deve ser incluído no acompanhamento médico.

- Pacientes com insuficiência hepática

O tratamento é contraindicado na insuficiência hepática grave. Em pacientes com insuficiência hepática moderada, nenhuma modificação de dose é necessária.

- População pediátrica

A segurança e eficácia de perindopril arginina / indapamida nesta população ainda não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis. ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg não deve ser usado em crianças e adolescentes.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança:

A administração do perindopril inibe o sistema renina-angiotensina-aldosterona e tende a reduzir a perda de potássio causada pela indapamida. Quatro por cento dos pacientes em tratamento com ACERTALIX® 5 mg/1,25 mg relataram experiência de hipocalemia (nível de potássio < 3.4 mmol/L).

As mais frequentes reações adversas observadas são:

- com perindopril: tontura, dor de cabeça, parestesia, disgeusia, distúrbios visuais, vertigem, zumbido, hipotensão, tosse, dispneia, dor abdominal, constipação, dispepsia, diarreia, náusea, vômito, prurido, erupção cutânea, espasmos musculares e astenia.

- com indapamida: hipocalemia, reações de hipersensibilidade, principalmente dermatológicas, em pessoas com predisposição a alergia e reações asmáticas e erupções maculopapulares.

As seguintes reações adversas foram observadas durante os estudos clínicos /ou pós-comercialização e classificadas como estão listadas abaixo com as suas respectivas incidências: Muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Classes de Sistemas e Órgãos	Reação Adversa	Frequência	
		perindopril	indapamida
Infecções e infestações	Rinite	Muito rara	-
Distúrbios endócrinos	Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH)	Rara	-
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Eosinofilia	Incomum*	-
	Agranulocitose (ver seção 5)	Muito rara	Muito rara
	Anemia aplástica	-	Muito rara
	Pancitopenia	Muito rara	-
	Leucopenia	Muito rara	Muito rara
	Neutropenia (ver seção 5)	Muito rara	-
	Anemia hemolítica	Muito rara	Muito rara
Distúrbios do sistema imunitário	Trombocitopenia (ver seção 5)	Muito rara	Muito rara
	Hipersensibilidade (reações principalmente dermatológicas, em pessoas com predisposição a alergia e reações asmáticas).	-	Comum
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Hipoglicemia (ver seção 5 e 6)	Incomum*	-
	Hipercalemia, reversível na descontinuação (ver seção 5).	Incomum*	-
	Hiponatremia (ver seção 5)	Incomum*	Incomum
	Hipocloremia	-	Rara
	Hipomagnesemia	-	Rara
	Hipercalcemia	-	Muito rara
Distúrbios psiquiátricos	Hipocalemia	-	Comum
	Alterações do humor	Incomum	-
	Depressão	Incomum*	-
	Alterações do sono	Incomum	-
Distúrbios do sistema nervoso	Confusão	Muito rara	-
	Tontura	Comum	-
	Dor de cabeça	Comum	Rara
	Parestesia	Comum	Rara
	Disgeusia	Comum	-
	Sonolência	Incomum*	-
	Síncope	Incomum*	Desconhecida
Possibilidade de acidente vascular cerebral secundária à hipotensão excessiva em pacientes de alto risco (ver seção 5)	Muito rara	-	

	Possibilidade de aparecimento de encefalopatia hepática em caso de insuficiência hepática (ver seções 4 e 5)	-	Desconhecida
Distúrbios oculares	Distúrbios visuais	Comum	Desconhecida
	Miopia (ver seção 5)	-	Desconhecida
	Glaucoma agudo de ângulo fechado	-	Desconhecida
	Efusão coroidal	-	Desconhecida
	Visão borrada	-	Desconhecida
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Vertigem	Comum	Rara
	Zumbido	Comum	-
Distúrbios cardíacos	Palpitações	Incomum*	-
	Taquicardia	Incomum*	-
	Angina pectoris (ver seção 5)	Muito rara	-
	Arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular, fibrilação atrial).	Muito rara	Muito rara
	Infarto do miocárdio possivelmente secundário a uma hipotensão excessiva em pacientes de alto risco (ver seção 5)	Muito rara	-
	<i>Torsades de pointes</i> (potencialmente fatal) (ver seções 5 e 6).	-	Desconhecida
Distúrbios vasculares	Hipotensão (e efeitos relacionados à hipotensão) (ver seção 5)	Comum	Muito rara
	Vasculite	Incomum*	-
	Rubor (flushing)	Rara*	-
	Fenômeno de Raynaud	Desconhecido	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Tosse (ver seção 5)	Comum	-
	Dispneia	Comum	-
	Broncoespasmo	Incomum	-
	Pneumonia eosinofílica	Muito rara	-
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal	Comum	-
	Constipação	Comum	Rara
	Diarreia	Comum	-
	Dispepsia	Comum	-
	Náusea	Comum	Rara
	Vômito	Comum	Incomum
	Boca seca	Incomum	Rara
Pancreatite	Muito rara	Muito rara	
Distúrbios hepatobiliares	Hepatite (ver seção 5)	Muito rara	Desconhecida

	Função hepática anormal	-	Muito rara
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Comum	-
	Erupção cutânea	Comum	-
	Erupções maculopapulares	-	Comum
	Urticária (ver seção 5)	Incomum	Muito rara
	Angioedema (ver seção 5)	Incomum	Muito rara
	Púrpura	-	Incomum
	Hiperhidrose	Incomum	-
	Penfigoide	Incomum*	-
	Reações de fotossensibilidade	Incomum*	Desconhecida
	Agravamento da psoríase	Rara*	-
	Eritema multiforme	Muito rara	-
	Necrólise epidérmica tóxica	-	Muito rara
	Síndrome de Stevens Johnson	-	Muito rara
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Espasmos musculares	Comum	Desconhecida
	Possível agravamento de Lúpus eritematoso agudo disseminado pré-existente	-	Desconhecida
	Artralgia	Incomum*	-
	Mialgia	Incomum*	Desconhecida
	Fraqueza muscular	-	Desconhecida
	Rabdomiólise	-	Desconhecida
Distúrbios renais e urinários	Insuficiência renal	Incomum	Muito rara
	Anúria/oligúria	Rara*	-
	Insuficiência renal aguda	Rara	-
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	Disfunção erétil	Incomum	Incomum
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Astenia	Comum	-
	Dor no peito	Incomum*	-
	Mal estar	Incomum*	-
	Edema periférico	Incomum*	-
	Pirexia	Incomum*	-
	Fadiga	-	Rara
Investigações	Aumento da ureia no sangue	Incomum*	-
	Aumento da creatinina no sangue	Incomum*	-
	Aumento da bilirrubina no sangue	Rara	-
	Aumento das enzimas hepáticas	Rara	Desconhecida
	Diminuição da hemoglobina e hematócrito (ver seção 5)	Muito rara	-
	Aumento da glicose no sangue	-	Desconhecida
	Aumento do ácido úrico no sangue	-	Desconhecida
	Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma (ECG) (ver seções 5 e 6)	-	Desconhecida

Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos	Queda	Incomum*	-
--	-------	----------	---

* Frequência calculada a partir de ensaios clínicos para os eventos adversos detectados a partir de relatos espontâneos.

Descrição das reações adversas selecionadas:

Durante os estudos de fase II e III comparando indapamida 1,5mg e 2,5mg, a análise do potássio plasmático demonstrou um efeito dependente da dose de indapamida:

- Indapamida 1,5 mg: potássio plasmático <3,4 mmol/l foi observado em 10% dos pacientes e <3,2 mmol/l em 4% dos pacientes após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a queda média no potássio plasmático foi 0,23 mmol/l.

- Indapamida 2,5 mg: potássio plasmático <3,4 mmol/l foi observado em 25% dos pacientes e <3,2 mmol/l em 10% dos pacientes após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a queda média no potássio plasmático foi 0,41 mmol/l.

Notificação de suspeitas de reações adversas:

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Isto permite o monitoramento contínuo da relação benefício / risco do medicamento. Os profissionais de saúde são orientados a relatar quaisquer suspeitas de reações adversas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

A reação adversa mais comum em caso de overdose é a hipotensão, algumas vezes associadas com náusea, vômito, câimbras, tontura, sonolência, confusão mental, oligúria que pode progredir para anúria (devido à hipovolemia). Distúrbios de sais e de água (níveis baixos de sódio e potássio) podem ocorrer.

Conduta

As primeiras medidas a serem tomadas consistem em eliminar rapidamente o produto ingerido por lavagem gástrica e/ou administração de carvão ativado, em seguida restaurar o balanço hídrico e eletrolítico em um centro especializado até que eles voltem ao normal.

Se uma hipotensão acentuada ocorrer, esta pode ser tratada colocando o paciente deitado de costas com a cabeça baixa. Se necessário, um tratamento com infusão intravenosa de isotônico salino pode ser administrado ou qualquer outro método de expansão volêmica pode ser usado.

O perindoprilato, a forma ativa do perindopril, pode ser dialisado.

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

DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.1278.0077

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Produzido por:

Les Laboratoires Servier Industrie
GIDY - França

Registrado e Importado por: Laboratórios Servier do Brasil Ltda

Estrada dos Bandeirantes, nº 4211, Jacarepaguá
Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 42.374.207/0001-76

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC):
0800-703-3431



SC_0002_ACX_BU_PS_ACERTALIX_5/1,25_COM_REV

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 expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/09/2019	2149783/19-4	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS <ul style="list-style-type: none"> • Advertências e precauções (item 5); • Reações adversas (item 9). VP <ul style="list-style-type: none"> • O que devo saber antes de usar este medicamento? (item 4); • Quais males este medicamento pode me causar? (item 8). 	VP/VPS	5 MG + 1,25MG COM REV CT TB PLAS OPC X 30
23/10/2020	3684418/20-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2020	3684418/20-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2020	VPS <ul style="list-style-type: none"> • Reações Adversas (Item 9) 	VPS	5 MG + 1,25MG COM REV CT TB PLAS OPC X 30
02/08/2021	3018043/21-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2021	3018043/21-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2021	VPS <ul style="list-style-type: none"> • 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • 4. CONTRAINDICAÇÕES • 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • 9. REAÇÕES ADVERSAS VP <ul style="list-style-type: none"> • 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 	VP/VPS	(5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 30

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 expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/09/2021	3720934/21-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/02/2020	0424058/20-8	11116 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO	20/09/2021	<ul style="list-style-type: none"> • Todos os itens da bula, por se tratar da inclusão inicial da bula com a concentração de 10 mg/2,5 mg 	VP/VPS	(10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 30
			02/08/2021	3018043/21-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2021			
09/11/2022	NA	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA		NA	<p>VPS</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • 9. REAÇÕES ADVERSAS <p>VP</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 	VP/VPS	(10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 30 (5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS OPC X 30
16/05/2023	0492672/23-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2023	0492599/23-8	11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	(10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 30 (5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS OPC X 30

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 expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/04/2024	0434477/24-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10703/2023	0224584/23-1	11092 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova apresentação	17/04/2023	<p>VPS</p> <ul style="list-style-type: none"> • APRESENTAÇÕES • 7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DO MEDICAMENTO <p>VP</p> <ul style="list-style-type: none"> • APRESENTAÇÕES • 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 	VP/VPS	(10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 30 (5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS OPC X 30 (10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 10 (5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS OPC X 10
21/01/2025	0088364/25-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p>VPS</p> <p>4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DIZERES LEGAIS</p> <p>VP</p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS</p>	VP/VPS	(10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 30 (5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS OPC X 30 (10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 10 (5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS OPC X 10

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 expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/11/2025	1529293/25-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DIZERES LEGAIS 9. RERAÇÕES ADVERSAS (MedDRA) VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	(10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 30 (5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS OPC X 30 (10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 10 (5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS OPC X 10
02/04/2026	A ser gerado	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO (COMPOSIÇÃO) 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES VP IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO (COMPOSIÇÃO) 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	(10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 30 (5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS OPC X 30 (10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 10 (5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS OPC X 10

Acertalix®

Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

Comprimidos Revestidos

10mg/2,5 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

ACERTALIX® 10 mg/ 2,5 mg
perindopril arginina + indapamida

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos em embalagem com 10 ou 30 comprimidos, contendo 10 mg de perindopril arginina e 2,5mg de indapamida.

USO ORAL USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg contém:

perindopril arginina.....	10,00 mg
(equivalente a 6,79 mg de perindopril)	
indapamida.....	2,5 mg
2,5 mg de indapamida (semi-hidratada) correspondente a 2,44 mg de indapamida anidra	
excipientes q.s.p	1 comprimido revestido

Excipientes: lactose monoidratada, estearato de magnésio, maltodextrina, dióxido de silício, amidoglicolato de sódio, glicerol, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg é indicado no tratamento da hipertensão arterial em pacientes não controlados adequadamente no tratamento atual ou em pacientes já controlados com os medicamentos isolados nas mesmas dosagens.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo PICASSO

O objetivo do estudo PICASSO foi avaliar a eficácia e segurança da associação de dose fixa de perindopril 10 mg/ indapamida 2,5 mg na prática médica diária. Neste estudo observacional, aberto, conduzido durante 3 meses, pacientes ambulatoriais com hipertensão primária que não alcançaram os valores alvo de pressão arterial (< 140/90 mmHg) com o tratamento anti-hipertensivo foram incluídos no estudo se seu médico tivesse planejado, como parte de sua terapia em andamento, a troca pela associação de dose fixa de perindopril 10 mg/indapamida 2,5 mg. A pressão arterial, frequência cardíaca, parâmetros metabólicos e - opcionalmente - monitorização ambulatorial da pressão arterial foram medidos. Dados de 9257 pacientes foram avaliados. Ao longo de 3 meses, a pressão arterial média diminuiu de 159/93 mmHg para 132/80 mmHg (p <0,001) e a frequência cardíaca diminuiu de 79 para 73 batimentos/min (p <0,001). A pressão arterial alvo foi alcançada por 72,7% dos pacientes. As reduções de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade-colesterol (LDL-c), triglicerídeos, níveis de glicose em jejum e ácido úrico foram clinicamente significativas. Níveis sanguíneos de lipoproteína-colesterol de alta densidade (HDL-c), sódio e potássio permaneceram inalterados. Alterações benéficas nos parâmetros metabólicos foram atribuídas primariamente à redução da terapia com medicamentos com perfis metabólicos desfavoráveis (diuréticos tiazídicos e betabloqueadores). A combinação de dose fixa perindopril/indapamida é um tratamento anti-hipertensivo eficaz e seguro na prática médica diária.

Referência Bibliográfica: *Farsang C, on behalf of the PICASSO investigators. Blood pressure and metabolic efficacy of fixed-dose combination of perindopril and indapamide in everyday practice. Blood Pressure, 2013; 22 (Suppl 1): 3–10.*

Estudo FORTÍSSIMO

Um estudo observacional, prospectivo, de doze semanas em pacientes com hipertensão não controlada (PA sistólica [PAS] ≥ 160 –200 mmHg e PA diastólica [PAD] < 110 mmHg) com a combinação anterior de dose fixa ou em combinação de dose livre de bloqueador do sistema renina-angiotensina + diurético tiazídico substituído pela combinação de dose fixa perindopril/indapamida 10/2,5 mg. A pressão arterial de consultório, a qualidade de vida e os parâmetros sanguíneos foram avaliados em todo o coorte e em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Duas semanas após a substituição, a PAS diminuiu significativamente de $171,0 \pm 13,3$ para $148,6 \pm 13,4$ mmHg, e PAD de $98,6 \pm 8,3$ a $88,8 \pm 7,9$ mmHg (ambos $p < 0,00001$). Uma diminuição rápida e semelhante foi observada no subgrupo de pacientes hipertensos diabéticos. Após 12 semanas, a PA havia reduzido em 42/19 mmHg em todo o coorte (subgrupo diabetes: 41/18 mmHg). A maioria (84%; subgrupo diabetes: 77%) atingiu o alvo de PA ($< 140/90$ mmHg). Os exames laboratoriais e a qualidade de vida melhoraram em todo o coorte e no subgrupo diabético. A mudança para a combinação de dose fixa perindopril/indapamida na dose total (10/ 2,5 mg) foi bem tolerada, levando a uma rápida redução e controle da PA na maioria dos pacientes com hipertensão não controlada, incluindo pacientes com diabetes difíceis de tratar.

Referência Bibliográfica: *Karpov YA. Full-dose Perindopril/Indapamide in the Treatment of Difficult-to-Control Hypertension. The FORTISSIMO Study. Clin Drug Investig. 2017;37:207-217*

Estudo ACES

O estudo ACES foi um estudo clínico aberto, multicêntrico, prospectivo, observacional, não intervencionista, de 6 meses de duração. Os dados de 9124 pacientes ambulatoriais (4898 mulheres, 4226 homens; idade média $61,7 \pm 11,7$ anos) com hipertensão essencial (primária) leve, moderada ou grave com um ou mais fatores de risco metabólico foram submetidos à análise estatística.

Nas visitas um (dia 1), três (mês 3) e quatro (mês 6), os seguintes parâmetros metabólicos foram monitorados: níveis de glicose em jejum, hemoglobina glicada, taxa de filtração glomerular estimada, colesterol total, lipoproteína de alta densidade-colesterol, lipoproteína de baixa densidade-colesterol, triglicerídeos e níveis séricos de potássio, sódio, creatinina e ácido úrico.

Um total de 3888 pacientes receberam a combinação de dose fixa perindopril/anlodipino, enquanto 2992 receberam a combinação de dose fixa perindopril/indapamida e 2244 receberam uma combinação de dose fixa carvedilol/indapamida. As análises estatísticas foram realizadas usando o teste t de student pareado e o teste Qui-Quadrado; o nível duplo de significância foi estabelecido em 0,05.

As mudanças observadas nos principais parâmetros metabólicos foram favoráveis e similares em todos os grupos terapêuticos: a glicose em jejum diminuiu em 5,5-5,5-5,5%, colesterol total em 9,0-10,2-9,9% e triglicerídeos em 12,7-15,4-13,8% (respectivamente nos grupos perindopril/anlodipino, perindopril/indapamida e carvedilol/indapamida).

Com base nos resultados do estudo, pode-se concluir que o perfil metabólico da indapamida é muito semelhante aos perfis metabolicamente neutros e bem documentados do bloqueador dos canais de cálcio (anlodipino) e do vasodilatador β -bloqueador (carvedilol) e que todas as combinações estudadas tiveram efeitos benéficos semelhantes nos principais parâmetros metabólicos. As mudanças favoráveis dos parâmetros metabólicos se devem à descontinuação de substâncias ativas (por exemplo, diuréticos tiazídicos convencionais, β -bloqueadores de segunda geração) usadas na terapia anterior, que foram associadas a efeitos metabólicos desfavoráveis e ao aumento da proporção de medicamentos hipolipemiantes e antidiabéticos orais administrados.

Referência Bibliográfica: *Nadhazi Z, Dezsi CA. The results of ACES (Antihypertensive Combinations Long Term Efficacy Comparing Study): analysis of metabolic effects of antihypertensive combination therapies. Clin Drug Investig 2016;36:819-827*

Estudo FORSAGE

O estudo FORSAGE é um programa de descoberta observacional pós-comercialização, realizado em 29 cidades da Federação Russa. A participação no programa recebeu 442 médicos que incluíram 1969 pacientes com falha anterior na terapia anti-hipertensiva combinada. Os pacientes em 86% dos casos

procuram a combinação livre e em 14% combinações de doses fixas de medicamentos. A mudança do tratamento contendo uma combinação de dose fixa de perindopril/indapamida (10 mg/2,5 mg) após 3 meses levou à diminuição da pressão arterial sistólica em uma média de 39,5 mm Hg, e diastólica -18,7 por mm Hg. A frequência de alcance da PA alvo <140 mm Hg e 90 foi de 76%. A redução acentuada da PA e frequência para atingir a PA alvo foi independente de treinamento adicional de médicos e pacientes, do uso de terapia prévia em combinação livre ou fixa, mas dependeu do grau inicial de aumento da PA e da duração da terapia. Os preditores de falha no alcance da PA alvo foram idade, sexo masculino, baixa adesão inicial, boa saúde, PA basal mais alta, níveis elevados de colesterol, peso corporal, frequência cardíaca e taxa de filtração glomerular reduzida. A adesão dos pacientes à terapia (em uma escala de Morisky-Green) e a avaliação da saúde em uma escala visual analógica aumentaram significativamente. Essa tática de mudança de terapia não foi só eficaz, mas também segura. Eventos adversos foram relatados em 28 pacientes (1,4% do número total de casos observados) e apenas 1 caso exigiu a redução da dose devido ao desenvolvimento de hipotensão clinicamente manifestada. Para reforçar a eficácia do tratamento de pacientes com hipertensão, a simplificação da terapia medicamentosa foi decisiva, através do uso de uma combinação fixa de perindopril/indapamida.

Referência Bibliográfica: Glezer MG, Deev AD. *How to increase the effectiveness of antihypertensive therapy in clinical practice. Results of the Russian Observational Program FORSAZH. Kardiologiya 2016;56(1):18-24*

Análise Hipertensiva Conjunta (Pool Analysis)

Essa análise conjunta de quatro grandes estudos observacionais, prospectivos e abertos realizados na prática médica diária, com um total de 16.763 pacientes hipertensivos, principalmente não controlados em seu tratamento atual, confirmou a eficácia e segurança da combinação de dose fixa perindopril/indapamida 10/2,5 na redução da pressão arterial. Nos diferentes estudos, a maioria dos pacientes iniciou com a dosagem de Per10/Ind2,5, alternando principalmente dos agentes anti-hipertensivos anteriores administrados em monoterapia ou em terapia combinada, ou em adição à terapia existente. Em alguns pacientes, os médicos iniciaram o tratamento com uma dose mais baixa (Per5/Ind1,25) e em uma visita programada intermediária a dose foi titulada para Per10/Ind2,5 em pacientes não controlados com a dose mais baixa. Ao longo desses estudos, a mudança para a combinação de dose-fixa de Per10/Ind2,5 levou a uma redução grande e significativa da PAS (29,9 mmHg, IC 95%: [-30,1; -29,7], $p < 0,001$) e PAD (14,2 mmHg, 95% IC: [-14,4; -14,1], $p < 0,001$) após um período de 3 meses, como mostrado na análise hipertensiva conjunta. A média da PAS/PAD nos pacientes em geral no M3 (LOCF) foi 132/80 mmHg, atingindo a PA alvo recomendada.

Como esperado, houve uma associação acentuada entre as reduções da PAS e PAD e a gravidade da hipertensão essencial basal. No M3 (última observação conduzida), a alteração média basal em PAS/PAD foi maior nos pacientes com hipertensão grave (-50,8 ± 13,9/-20,2 ± 10,5 mmHg) e naqueles com hipertensão moderada (-33,0 ± 0,4/-15,1 ± 9,2 mmHg) do que em pacientes com hipertensão leve (-19,8 ± 9,2/-11,3 ± 8,7 mmHg). Todas as estimativas de mudança em relação ao nível basal foram estatisticamente significantes ($p < 0,001$). Esta observação também foi verdadeira para as alterações de PAS/PAD no M1 e todas as estimativas de mudança em relação ao nível basal foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$). A normalização da pressão arterial (PAS/PAD alvo <140/90 mmHg para pacientes não diabéticos ou 140/85 mmHg para pacientes diabéticos que representavam 20,8% de todo o coorte) foi demonstrada em 69,6% dos pacientes em geral, incluindo 79,6% dos pacientes com hipertensão leve, 66,4% dos pacientes com hipertensão moderada e 52,0% dos pacientes com hipertensão grave, com base nos valores da PAS. A redução da pressão arterial foi obtida rapidamente a partir do primeiro mês de tratamento com Per10/Ind2,5. Os resultados de eficácia em todos os subgrupos foram bastante semelhantes aos observados na população geral. No M3, as reduções de PAS/PAD foram da mesma extensão, não excedendo 3 mmHg para ambos PAS (faixa de -28,1 a -30,5 mmHg) e PAD (faixa de 13,1 a -15,4 mmHg) em média entre os subgrupos. As taxas de normalização da PA foram consistentes entre os subgrupos considerando a meta mais baixa especificada para os pacientes hipertensos com diabetes (PA <140 / 85mmHg) e as taxas de pacientes diabéticos nos diferentes subgrupos. Portanto, um efeito anti-hipertensivo semelhante de Per10/Ind2,5 foi obtido em todos os subgrupos de pacientes: idosos > 65 anos, pacientes masculinos e femininos, mas também em populações conhecidas por serem particularmente difíceis de controlar, como pacientes diabéticos, obesos e pacientes com síndrome metabólica e em pacientes hipertensos que necessitam de terapia tripla, incluindo um BCC.

Referência Bibliográfica: *Hypertensive Pool Analysis Report. Post-hoc analysis on the pooled data of ACES and PICASSO studies from Hungary, FORTISSIMO and FORSAGE studies from Russia. January 2020. Relatório Interno NP39986.*

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Grupo farmacoterapêutico: inibidores da ECA e diuréticos.

ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg é uma combinação do sal perindopril arginina, um inibidor da enzima conversora de angiotensina, e indapamida, um diurético clorosulfamoiil.

As propriedades farmacológicas são derivadas de cada um dos componentes tomados separadamente, em adição à ação sinérgica dos dois ativos quando combinados.

Mecanismo de ação:

ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg produz uma sinergia aditiva dos efeitos anti-hipertensivos dos dois componentes.

Perindopril:

O perindopril é um inibidor da enzima conversora da angiotensina (Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina – IECA) que converte a angiotensina I em angiotensina II, uma substância vasoconstritora; além disso a enzima estimula a secreção de aldosterona pelo córtex suprarrenal e estimula a degradação da bradicinina, uma substância vasodilatadora, em heptapeptídeos inativos.

Isto resulta em:

- redução da secreção de aldosterona.
- um aumento da atividade da renina plasmática, uma vez que a aldosterona não exerce feedback negativo.
- uma redução na resistência periférica total com a ação preferencial sobre o leito vascular no músculo e rim, sem acompanhamento de retenção de sal e água ou taquicardia reflexa, com tratamento crônico.

A ação anti-hipertensiva de perindopril também ocorre em pacientes com concentrações baixa ou normal de renina.

O perindopril age por intermédio de seu metabólito ativo, o perindoprilato. Os outros metabólitos são inativos.

Perindopril reduz o trabalho do coração:

- por efeito vasodilatador nas veias, provavelmente causado por mudanças no metabolismo das prostaglandinas: redução na pré-carga.
- por redução da resistência periférica total: redução da pós-carga.

Estudos realizados em pacientes com insuficiência cardíaca têm mostrado:

- uma redução das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo e direito.
- uma redução da resistência vascular periférica total.
- um aumento do débito cardíaco e uma melhora do índice cardíaco.
- um aumento do fluxo sanguíneo regional no músculo.

Resultados dos testes de exercício também apresentaram melhora.

Indapamida:

A indapamida é uma sulfonamida derivada com um anel de indol, farmacologicamente relacionado com o grupo de diuréticos tiazídicos. Indapamida inibe a reabsorção de sódio no segmento da diluição cortical. Aumenta a excreção urinária de sódio e cloretos e, em menor extensão, a excreção de potássio e magnésio, aumentando assim a eliminação da urina e tendo uma ação anti-hipertensiva.

Efeitos farmacodinâmicos:

ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg:

Em pacientes hipertensos independentemente da idade, ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg exerce um efeito anti-hipertensivo dose-dependente na pressão arterial diastólica e sistólica tanto na posição supina (decúbito dorsal) quanto de pé.

PICXEL, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego e ativamente controlado avaliou por ecocardiografia, o efeito da combinação de perindopril/indapamida na Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE) versus a monoterapia com enalapril.

Em PICXEL, pacientes hipertensos com HVE (definido como índice de massa ventricular esquerda (IMVE) > 120 g/m² em homens e > 100 g/m² em mulheres) foram randomizados para perindopril terc-butilamina 2 mg (equivalente a 2,5 mg de perindopril arginina) / indapamida 0.625 mg ou para enalapril 10 mg uma vez por dia para um tratamento de um ano. A dose foi adaptada de acordo com o controle da pressão arterial, até perindopril terc-butilamina de 8 mg (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) / indapamida 2,5 mg ou enalapril 40 mg uma vez por dia. Apenas 34% dos pacientes permaneceram sendo tratados com perindopril terc-butilamina de 2 mg (equivalente a 2,5 mg de perindopril arginina) / indapamida 0,625 mg (versus 20% com o enalapril 10 mg).

Ao final do tratamento, o IMVE diminuiu significativamente mais no grupo do perindopril/indapamida (-10.1 g/m²) do que no grupo do enalapril (-1.1 g/m²) na população de todos os pacientes randomizados. A diferença entre os grupos no IMVE foi -8.3 g/m² (95% IC (-11.5,-5.0), p < 0.0001).

Um efeito melhor foi encontrado no IMVE com a dose de 8 mg de perindopril (isto é, 10 mg de perindopril arginina) / indapamida 2.5 mg.

Referente à pressão arterial, a diferença significativamente estimada entre os grupos da população randomizada foi -5.8 mmHg (95% IC (-7.9, -3.7), P < 0.0001) para a pressão arterial sistólica e -2,3 mmHg (95% IC (-3.6, -0.9), p= 0.0004) para a pressão arterial diastólica respectivamente, em favor do grupo com perindopril / indapamida.

Perindopril:

O perindopril é eficaz em todos os níveis da hipertensão: leve a moderada, ou severa. Uma redução na pressão arterial sistólica e diastólica é observada tanto no decúbito dorsal quanto na posição ortostática.

A eficácia anti-hipertensiva depois da dose única é máxima entre 4 e 6 horas e é mantida pelo menos por 24 horas.

Existe um alto grau de bloqueio residual da enzima conversora de angiotensina nas 24 horas, aproximadamente 80%.

Em pacientes que respondem, a pressão arterial normalizada é alcançada depois de 1 mês e é mantida sem taquifilaxia. A interrupção do tratamento não causa efeito rebote na hipertensão.

O perindopril tem propriedades vasodilatadoras e restaura a elasticidade dos principais troncos arteriais, corrige as alterações histomorfométricas em artérias de resistência e produz a redução na hipertrofia ventricular esquerda.

Se necessário, a adição de um diurético tiazídico leva a uma sinergia aditiva. A combinação de um inibidor da enzima conversora de angiotensina com um diurético tiazídico diminui o risco de hipocalcemia associado com o diurético isolado.

Indapamida:

A indapamida, como monoterapia, tem um efeito anti-hipertensivo que tem a duração de 24 horas. Este efeito ocorre em doses para as quais as propriedades diuréticas são mínimas. Sua ação anti-hipertensiva é proporcional para uma melhora da complacência arterial e uma redução da resistência vascular periférica total e arterial. Indapamida reduz a hipertrofia ventricular esquerda.

Quando uma dose de diurético tiazídico e diuréticos tiazídicos-relacionados é excedida, o efeito anti-hipertensivo alcança o platô, enquanto os efeitos adversos continuam a aumentar. Se o tratamento não for efetivo, a dose não deve ser aumentada.

Além disso, foi demonstrado que em curto, médio e longo período em pacientes hipertensos, a indapamida:

- não tem efeito no metabolismo lipídico: triglicerídeos, colesterol LDL e HDL.
- não tem efeito no metabolismo de carboidratos, até mesmo em pacientes diabéticos hipertensos.

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

Dois grandes estudos randomizados controlados (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) e VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) examinou o uso da combinação de um inibidor da ECA com um bloqueador de receptor de angiotensina II.

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

Estes estudos não demonstraram nenhum efeito benéfico significativo nos desfechos renais e / ou 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 devem ser utilizados concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) 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 interrompido precocemente por causa de um risco aumentado de resultados adversos. Morte cardiovascular e acidente vascular cerebral (AVC) foram numericamente mais frequentes no grupo alisquireno do que no grupo placebo e eventos adversos e eventos adversos graves de interesse (hipercalemia, hipotensão e disfunção renal) foram notificados mais frequentemente no grupo de alisquireno do que no grupo placebo.

Propriedades farmacocinéticas:

ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg:

A administração concomitante de perindopril e indapamida não altera as suas propriedades farmacocinéticas em comparação com a administração separada.

Perindopril:

Absorção e biodisponibilidade: Após administração oral, o perindopril é rapidamente absorvido e o pico da concentração é atingido em 1 hora. A meia-vida plasmática do perindopril é igual a 1 hora.

A ingestão de alimento reduz a conversão ao perindoprilato, conseqüentemente a sua biodisponibilidade, desse modo, o perindopril arginina deve ser administrado oralmente em dose diária única pela manhã, antes da refeição.

Distribuição:

O volume de distribuição é aproximadamente 0,2L/kg para o perindoprilato livre. A ligação do perindoprilato às proteínas plasmáticas é de 20%, principalmente à enzima conversora da angiotensina, mas é dose-dependente.

Biotransformação:

O perindopril é uma pró-droga. 27% da dose administrada de perindopril atingem a corrente sanguínea na forma do metabólito ativo perindoprilato. Em adição a este, são produzidos outros cinco metabólitos, porém todos inativos. O pico da concentração plasmática do perindoprilato é alcançado entre 3 e 4 horas.

Eliminação:

O perindoprilato é eliminado na urina e a meia-vida final da fração livre é aproximadamente de 17 horas, resultando no estado de equilíbrio dentro de 4 dias.

Linearidade/ Não-linearidade:

Foi demonstrada uma relação linear entre a dose de perindopril e sua exposição plasmática.

Populações especiais:

Idosos

A eliminação de perindoprilato é diminuída em pacientes idosos e também em pacientes com insuficiência cardíaca ou renal.

Pacientes com insuficiência renal:

O ajuste da dosagem na insuficiência renal é desejável dependendo da gravidade da insuficiência (*clearance* de creatinina).

Em caso de diálise:

O *clearance* de diálise do perindoprilato é igual a 70 mL/min.

Paciente com cirrose:

Os parâmetros cinéticos do perindopril são modificados em pacientes com cirrose: o *clearance* hepático do perindopril é reduzido à metade. No entanto, a quantidade de perindoprilato formado não é reduzida e por essa razão não há necessidade de se fazer um ajuste na dosagem (Ver seções 5 e 8).

Indapamida:

Absorção:

Indapamida é rapidamente e completamente absorvida no trato digestivo. O pico da concentração plasmática em humanos é alcançado aproximadamente 1 hora depois da administração oral do produto.

Distribuição:

A ligação às proteínas plasmáticas é de 79%.

Biotransformação e eliminação:

A meia-vida de eliminação é entre 14 e 24 horas (média de 18 horas). Administração repetida não produz acúmulo. A eliminação é principalmente na urina (70% da dose) e fezes (22%) na forma de metabólitos inativos.

População especial:

Pacientes com insuficiência renal

A farmacocinética permanece inalterada em pacientes com insuficiência renal.

Dados de segurança pré-clínicos:

Perindopril/indapamida:

A combinação de perindopril / indapamida aumentou ligeiramente a toxicidade do que a de seus componentes. As manifestações renais não parecem ser potencializadas no rato. No entanto, a combinação produz toxicidade gastrointestinal no cão e os efeitos tóxicos sobre a mãe parecem ser aumentados no rato (comparado como perindopril).

No entanto, estes efeitos adversos aparecem em níveis de dose que corresponde a uma margem de segurança muito acentuada em comparação com as doses terapêuticas utilizadas.

Perindopril:

Nos estudos de toxicidade oral crônica (ratos e macacos), o órgão atingido é o rim, com danos reversíveis. Não foi observada mutagenicidade em estudos *in vitro* ou *in vivo*. Estudos de toxicidade reprodutiva (ratos, camundongos, coelhos e macacos) não demonstraram sinais de embriotoxicidade ou teratogenicidade. Contudo, um inibidor da enzima conversora da angiotensina, como uma classe, tem demonstrado induzir efeitos adversos no desenvolvimento fetal tardio, resultando na morte fetal e efeitos congênitos em roedores e coelhos: lesões renais e aumento na mortalidade pré e pós-natal foram observadas. Estudos de toxicidade reprodutiva não demonstraram efeito na fertilidade em ratos fêmeas e machos. Não foi observada nenhuma carcinogenicidade a longo prazo em estudos com ratos e camundongos.

Indapamida:

As doses mais elevadas administradas oralmente para diferentes espécies animais (40 a 8000 vezes a dose terapêutica) demonstraram uma exacerbação das propriedades diuréticas da indapamida. Os principais sintomas de envenenamento durante estudos de toxicidade aguda com indapamida pela via intravenosa ou via intraperitoneal foram relacionados com a ação farmacológica da indapamida, por exemplo, bradipneia e vasodilatação periférica. Os estudos de toxicidade reprodutiva não demonstraram embriotoxicidade ou teratogenicidade e a fertilidade não foi prejudicada. Indapamida demonstrou teste negativo referente às propriedades mutagênicas e carcinogênicas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Ligadas ao perindopril:

- pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer outro inibidor da ECA;
- pacientes com histórico de angioedema (edema de Quincke) associado a uma terapia com inibidor da ECA prévia (veja item 5);
- pacientes com angioedema idiopático ou hereditário;
- em gestantes no 2º e 3º trimestre de gravidez (veja item 5);
- uso concomitante de ACERTALIX® 10mg/2,5mg com produtos contendo alisquireno em pacientes com *diabetes mellitus* ou insuficiência renal (TFG < 60mL/min/1,73m²) (veja itens 3 e 6);
- uso concomitante com sacubitril e valsartana (ver seções 5 e 6);
- tratamentos extracorpóreos que levem o contato de sangue com superfícies carregadas negativamente (ver seção 6);
- significante estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria renal quando há um único rim funcionando (ver seção 5).

Ligadas à indapamida:

- pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer outra sulfonamida;
- insuficiência renal moderada e grave (clearance de creatinina inferior a 60mL/min);
- encefalopatia hepática;
- insuficiência hepática grave;
- hipocalemia;
- como regra geral, é desaconselhável a combinação deste medicamento com agentes não antiarrítmicos que causam torsades de pointes (veja item 6);
- lactação (veja item 5).

Ligadas ao ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg:

- hipersensibilidade a qualquer uma das substâncias presentes no produto listados na seção composição;

Devido à falta de dados terapêuticos suficientes, ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg não deve ser usado em:

- pacientes em diálise;
- pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e não tratada.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Precauções especiais

Comuns ao perindopril e a indapamida:

Lítio:

A combinação do lítio com a combinação de perindopril e indapamida geralmente não é recomendada. (Ver seção 6)

Ligadas ao perindopril:

Bloqueio duplo do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA):

Existem evidências de que o uso concomitante de inibidores da ECA, bloqueadores do receptor de angiotensina II ou alisquireno aumentam o risco de hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda). Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona pela combinação de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) com um bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA) ou alisquireno, portanto, não é recomendado (veja itens 3 e 6).

Se o bloqueio duplo for considerado absolutamente necessário, deve apenas ocorrer sob supervisão de especialista e sujeito a monitoramento rigoroso frequente da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Inibidores da ECA e bloqueadores do receptor de angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

Medicamentos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio:

A combinação de perindopril com medicamentos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio geralmente não é recomendada (veja item 6).

Neutropenia/Agranulocitose/Trombocitopenia/Anemia:

Neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia foram reportadas em pacientes tratados com inibidores da ECA. Em pacientes com função renal normal e sem outros fatores complicadores, a neutropenia ocorre raramente. O perindopril deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes portadores de doença vascular do colágeno, terapia imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procainamida, ou em situações que combinem estes fatores de risco, especialmente em casos de disfunção renal pré-existente. Alguns destes pacientes desenvolveram infecções graves, as quais em algumas instâncias não responderam a uma terapia antibiótica intensiva. Caso seja necessário o uso de perindopril nestes pacientes, um monitoramento periódico da contagem das células sanguíneas da série branca deverá ser realizado e os pacientes deverão ser orientados a relatar imediatamente qualquer sinal de infecção (por exemplo: dor de garganta, febre) (veja itens 6 e 9).

Hipertensão renovascular

Existe um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal quando pacientes com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria de um rim único em funcionamento são tratados com inibidores da ECA (ver seção 4). Tratamento com diuréticos pode ser um fator contribuinte. A perda da função renal pode ocorrer com pequenas alterações na creatinina sérica, mesmo em pacientes com estenose unilateral da artéria renal.

Hipersensibilidade/angioedema:

Angioedema de face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe foram raramente reportados em pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo perindopril (Ver seção 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. Nestes casos, perindopril deve ser descontinuado imediatamente e uma monitoração apropriada deve ser iniciada e continuada até que ocorra o completo desaparecimento dos sintomas antes da dispensa do paciente. Casos de edemas que envolvem somente face e lábios geralmente não necessitam de tratamento, embora os anti-histamínicos sejam úteis para 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.

O angioedema associado com edema laríngeo pode ser fatal. Se houver envolvimento da língua, glote ou laringe, propensa a causar obstrução das vias aéreas, uma terapia adequada, a qual deve incluir uma solução subcutânea de epinefrina 1:1000 (0,3 ml a 0,5 ml) e/ou medidas para assegurar a desobstrução das vias aéreas deve ser administrada prontamente.

Os inibidores da ECA apresentam maior risco de causarem angioedema em pacientes da raça negra do que em pacientes de outras raças.

Pacientes com histórico de angioedema não relacionados à terapia com inibidores da ECA podem ter um risco aumentado de angioedema ao iniciar o tratamento com um inibidor da ECA (Ver seção 4).

Angioedema intestinal foi raramente relatado em pacientes tratados com um inibidor de ECA. Estes pacientes apresentaram dor abdominal (com ou sem náusea ou vômito); em alguns casos não houve angioedema de face prévio e os níveis de esterase C-1 estavam normais. O angioedema foi diagnosticado por procedimentos incluindo Tomografia Computadorizada de Abdômen, ou ultrassom, ou na cirurgia e os sintomas desapareceram após a interrupção do inibidor da ECA. Angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial de pacientes em uso de inibidores da ECA que apresentem dor abdominal.

A combinação de perindopril com sacubitril/valsartana é contraindicada devido ao risco aumentado de angioedema (Ver seção 4). Sacubitril/valsartana não deve ser iniciada até 36h depois da última dose da terapia com perindopril. Se o tratamento com sacubitril/valsartana for interrompido, a terapia com perindopril não deve ser iniciada até 36h após a última dose de sacubitril/valsartana (ver seções 4 e 6). O uso concomitante de outros inibidores da ENP (racecadotril) e inibidores da ECA também pode aumentar o risco de angioedema (Ver seção 6). Portanto, é necessária uma avaliação cuidadosa do risco-benefício antes de iniciar o tratamento com inibidores da ENP (por exemplo, racecadotril) em pacientes que administram perindopril.

Uso concomitante com inibidores mTOR (por exemplo: sirolimo, everolimo, tensirolimo):
Pacientes em terapia concomitante com inibidores mTOR (por exemplo: sirolimo, everolimo, tensirolimo) podem aumentar o risco de angioedema (por exemplo: inchaço das vias aéreas ou língua, com ou sem insuficiência respiratória. (Ver seção 6).

Reações anafilactoides durante dessensibilização:
Existem casos isolados de pacientes com experiência sustentada, de risco de vida por reações anafiláticas quando tratados com inibidores da ECA durante tratamento de dessensibilização com veneno de himenóptero (abelhas, vespas). Inibidores de ECA devem ser usados com precaução em pacientes alérgicos tratados com dessensibilização, e evitados nos submetidos à imunoterapia venenosa. Contudo estas reações podem ser prevenidas pela retirada temporária do tratamento com inibidores da ECA, por no mínimo 24 horas antes do tratamento de pacientes que precisam de ambos, inibidores da ECA e dessensibilização.

Reações anafilactoides durante aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL):
Raramente, pacientes em uso de inibidores da ECA relataram reações anafilactoides com risco de vida durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com sulfato dextrano. O surgimento destas reações é evitado descontinuando-se temporariamente o tratamento com o inibidor da ECA antes de cada aférese.

Pacientes em hemodiálise:
Reações anafilactoides foram descritas em pacientes em diálise com membranas de alto fluxo (por exemplo, AN 69®), e tratados em concomitância com um inibidor da ECA. Nestes pacientes deve-se considerar a utilização de um outro tipo de membrana para a diálise ou uma outra classe de agente anti-hipertensivo.

Aldosteronismo primário:
Pacientes com aldosteronismo primário geralmente não responderão aos tratamentos anti-hipertensivos que ajam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Portanto, o uso desse produto não é recomendado.

Ligadas à indapamida:

Encefalopatia Hepática:

Quando a função do fígado está prejudicada, diuréticos tiazídicos e tiazídicos-relacionados podem causar, especialmente nos casos de desequilíbrio eletrolítico, encefalopatia hepática que pode progredir para coma hepático. Caso isto ocorra, a administração do diurético deve ser interrompida imediatamente.

Fotossensibilidade:

Casos de reações de fotossensibilidade têm sido relatados com diuréticos tiazídicos e tiazídicos-relacionados. (Ver seção 9). Caso ocorram reações de fotossensibilidade durante o tratamento, a administração do diurético deve ser interrompida imediatamente. Se uma nova administração do diurético for necessária, é recomendado proteger as áreas expostas ao sol ou aos raios UVA artificiais.

Precauções de uso

Comuns ao perindopril e a indapamida:

Insuficiência renal:

O tratamento é contraindicado, em caso de insuficiência renal grave e moderada (clearance de creatinina < 60 ml/min).

Em certos pacientes hipertensos sem aparentes lesões renais pré-existentes e para quais os testes sanguíneos mostraram insuficiência renal funcional, o tratamento deve ser interrompido e possivelmente reiniciado com uma dose baixa ou com uma monodroga.

Nestes pacientes o acompanhamento médico das taxas de potássio e creatinina devem ser frequentemente monitorados, depois de duas semanas de tratamento e a cada dois meses durante o período de estabilidade terapêutica. Insuficiência renal foi relatada principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca grave ou em insuficiência renal subjacente incluindo estenose da artéria renal.

Em caso de estenose bilateral da artéria renal ou funcionamento de apenas um rim, o medicamento geralmente não é recomendado.

Hipotensão e depleção de água e eletrólitos:

Existe um risco de hipotensão súbita na presença de depleção de sódio pré-existente (em particular em pacientes com estenose da artéria renal). Portanto testes sistemáticos devem ser realizados para sinais clínicos de depleção de água e eletrólitos, que podem ocorrer com um episódio intercorrente de diarreia ou vômitos.

O monitoramento regular dos eletrólitos plasmáticos deve ser realizado em tais pacientes.

Hipotensão acentuada pode exigir a implementação de uma infusão intravenosa de soro fisiológico. Hipotensão transitória não é uma contraindicação para a continuação do tratamento. Após reconstituição de um volume de sangue e pressão arterial satisfatória, o tratamento pode ser iniciado de novo, tanto com uma dose reduzida ou com apenas um dos componentes.

Níveis de potássio:

A combinação de perindopril e indapamida não impede o aparecimento de hipocalcemia principalmente em pacientes diabéticos ou em pacientes com insuficiência renal. Como qualquer agente anti-hipertensivo em combinação com um diurético, uma monitorização regular dos níveis de potássio no plasma deve ser realizada.

Excipientes:

Devido à presença de lactose, este medicamento não deve ser administrado em pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, má-absorção de glicose-galactose, ou deficiência total de lactase (doenças metabólicas raras).

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.

Nível de sódio:

ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg contém menos que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, isto é essencialmente livre de sódio.

Corantes:

Atenção: contém o corante dióxido de titânio.

Ligadas ao Perindopril:

Tosse:

A tosse seca foi relatada em pacientes que fizeram uso de inibidores da ECA. A tosse é caracterizada por ser persistente e pelo fato de desaparecer quando o tratamento é interrompido. Uma etiologia iatrogênica deve ser considerada no caso deste sintoma. Se a prescrição de um inibidor da enzima conversora de angiotensina for indispensável, a continuação do tratamento pode ser considerada.

População pediátrica:

A eficácia e tolerância de uso do perindopril em crianças e adolescentes, isolado ou em combinação, ainda não foram bem estabelecidas.

Risco de hipotensão arterial e/ou insuficiência renal (em casos de insuficiência cardíaca, depleção de água e eletrólito, etc):

Estimulação acentuada do sistema renina-angiotensina-aldosterona tem sido observada principalmente durante a depleção acentuada de água e eletrólitos (dieta restrita de sódio ou tratamento prolongado com diurético), em pacientes nos quais a pressão arterial for inicialmente baixa, em casos de pacientes com estenose da artéria renal, insuficiência cardíaca congestiva ou cirrose com edema e ascite.

O bloqueio deste sistema com um inibidor da enzima conversora de angiotensina pode, por conseguinte, causar, particularmente no momento da primeira administração e durante as duas primeiras semanas de tratamento, uma queda súbita da pressão arterial e/ou o aumento dos níveis plasmáticos de creatinina, mostrando uma insuficiência renal funcional.

Ocasionalmente, esta queda poder ser aguda no início, embora rara, e com um tempo variado no início. Nestes casos, o tratamento deve ser iniciado com uma dose menor e progressivamente aumentada.

Idosos:

Os níveis de potássio e a função renal devem ser testados antes do início do tratamento. A dose inicial é subsequentemente ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial, especialmente em caso de depleção de água e de eletrólitos, a fim de evitar o aparecimento súbito de hipotensão.

Aterosclerose:

O risco de hipotensão existe em todos os pacientes, mas cuidado especial deve ser tomado principalmente com os pacientes com doença cardíaca isquêmica ou insuficiência circulatória cerebral, com o tratamento sendo iniciado com uma baixa dose.

Hipertensão renovascular:

O tratamento para a hipertensão renovascular é a revascularização. Contudo, os inibidores da enzima conversora de angiotensina podem ser benéficos em pacientes que apresentam hipertensão renovascular e os quais aguardam cirurgia corretiva ou quando tal cirurgia não é possível.

Tratamento com ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg não é apropriado em pacientes com conhecida ou suspeita de estenose da artéria renal porque o tratamento deve ser iniciado em hospital com uma dose mais baixa do que a de ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg.

Insuficiência cardíaca/Insuficiência cardíaca grave:

Em pacientes com grave insuficiência cardíaca (grau IV) o tratamento com ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg não é apropriado pois deve ser iniciado sob supervisão médica com uma dose inicial reduzida. Tratamento com betabloqueadores em pacientes hipertensos com insuficiência coronariana não deve ser interrompido: o inibidor de ECA deve ser adicionado ao betabloqueador.

Pacientes diabéticos:

Em pacientes com diabetes mellitus insulino dependentes (tendência espontânea dos níveis de potássio elevados), o tratamento com ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg não é apropriado porque o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica com uma dose inicial reduzida.

Níveis de glicemia devem ser cuidadosamente monitorados em pacientes diabéticos previamente tratados com antidiabéticos orais ou insulina, ou seja, durante o primeiro mês de tratamento com um inibidor de ECA. (Ver seção 6)

Características étnicas:

Como qualquer outro inibidor da enzima conversora de angiotensina, perindopril é aparentemente menos efetivo na redução da pressão arterial em pacientes negros do que em pacientes que não são da raça negra, possivelmente devido a uma maior prevalência de casos de nível baixo de renina na população negra hipertensa.

Cirurgia/Anestesia:

Inibidores da enzima conversora de angiotensina podem causar hipotensão em casos de anestesia, especialmente quando o anestésico administrado é um agente hipotensor potencial. Portanto, é recomendável que o tratamento com inibidores da ECA de longa ação tais como perindopril devem ser descontinuados sempre que possível um dia antes da cirurgia.

Estenose das valvas aórtica e mitral/ Cardiomiopatia hipertrófica:

Inibidores da ECA devem ser administrados com precaução em pacientes com obstrução no fluxo de saída do ventrículo esquerdo.

Insuficiência hepática:

Raramente, inibidores da ECA têm sido associados com uma síndrome que se inicia com icterícia colestatática e que pode evoluir para necrose hepática fulminante e (por vezes) morte. O mecanismo desta síndrome não é conhecido. Os pacientes que recebem inibidores da ECA e desenvolvem icterícia ou marcadores elevados das enzimas hepáticas devem descontinuar o inibidor da ECA e receber acompanhamento médico apropriado (Ver seção 9).

Hipercalcemia:

Elevações nos níveis de potássio sérico foram observadas em alguns pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo o perindopril. Os fatores de risco para o desenvolvimento de uma hipercalcemia incluem aqueles com insuficiência renal, piora na função renal, pacientes idosos (acima de 70 anos), diabetes mellitus, intercorrências como, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, e uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, epleronona, triantereno, amilorida), suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio; ou aqueles pacientes que utilizam outras drogas associadas à elevação do potássio sérico (ex.: heparinas, cotrimoxazol também conhecido como trimetoprima/sulfametoxazol, outros inibidores da ECA, antagonistas dos receptores de angiotensina II, ácido acetilsalicílico $\geq 3\text{g/dia}$, inibidores da COX-2 e AINEs não seletivos, agentes imunossupressores como ciclosporina ou tacrolimo, trimetoprima).

O uso de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio particularmente por pacientes com disfunção renal pode levar a um aumento significativo nos níveis séricos de potássio. A hipercalcemia pode causar sérias arritmias, às vezes fatais. Se o uso concomitante com os agentes acima mencionados for considerado como necessário, um monitoramento regular do potássio sérico é recomendado (Ver seção 6).

Ligadas à indapamida:

Equilíbrio hidroeletrólítico:

Níveis de sódio:

Estes devem ser testados antes do tratamento ser iniciado, em seguida, a intervalos regulares. Redução dos níveis de sódio pode ser inicialmente assintomática e exames regulares são, portanto, essenciais. O exame deve ser mais frequente em pacientes idosos e cirróticos. (Ver seção 9 e 10). Qualquer tratamento diurético pode causar hiponatremia, às vezes com consequências muito graves. Hiponatremia com hipovolemia pode ser responsável por desidratação ou hipotensão ortostática. A perda concomitante de íons cloreto pode levar à alcalose metabólica compensatória secundária: a incidência e o grau deste efeito são leves.

Níveis de potássio:

Depleção de potássio com hipocalcemia é um grande risco com diuréticos tiazídicos e diuréticos relacionados com tiazídicos. A hipocalcemia pode causar distúrbios musculares. Foram reportados casos de rabdomiólise, principalmente no contexto de hipocalcemia grave. O risco de aparecimento de níveis de potássio baixo ($<3,4\text{ mmol / l}$) deve ser evitado em algumas populações de alto risco, como idosos e/ou desnutridos, mesmo que estejam tomando ou não vários medicamentos, pacientes cirróticos com edema e ascite, pacientes coronários e pacientes com insuficiência cardíaca. Nesses casos, a hipocalcemia aumenta a toxicidade cardíaca dos glicosídeos cardíacos e os riscos das desordens rítmicas.

Pacientes que apresentam um intervalo QT longo também estão em risco, tanto se a origem é congênita ou iatrogênica. Hipocalcemia, como a bradicardia, age como um fator que favorece o aparecimento de desordens rítmicas graves, principalmente as torsades de pointes, que podem ser fatais.

Em todos os casos é necessário um exame mais frequente dos níveis de potássio. A primeira mensuração dos níveis plasmáticos de potássio deve ser realizada durante a primeira semana após o início do tratamento. Se forem detectados níveis baixos de potássio, correções são necessárias. Hipocalcemia encontrada em associação com baixa concentração sérica de magnésio pode ser refratária ao tratamento, a menos que o magnésio sérico seja corrigido.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo “torsades de pointes”, que é potencialmente fatal (morte súbita).

Níveis de cálcio:

Os diuréticos tiazídicos e tiazídicos-relacionados podem reduzir a excreção urinária de cálcio e provocar um pequeno aumento transitório nos níveis plasmáticos de cálcio. Níveis acentuadamente elevados de cálcio podem estar relacionados com hiperparatireoidismo não diagnosticado. Em tais casos, o tratamento deve ser interrompido antes de investigar a função da paratireoide.

Magnésio plasmático

Os tiazídicos e diuréticos relacionados, incluindo indapamida, demonstraram aumentar a excreção urinária de magnésio, o que pode resultar em hipomagnesemia (ver seções 6 e 9).

Glicose:

É importante o monitoramento da glicose plasmática em pacientes diabéticos, principalmente quando os níveis de potássio estão baixos.

Ácido úrico:

Tendência para ataques de gota pode ser aumentada em pacientes com hiperuricemia.

Função renal e diuréticos:

Os diuréticos tiazídicos e tiazídicos-relacionados apenas são completamente eficazes quando a função renal é normal ou apenas ligeiramente alterada (níveis de creatinina menor do que cerca de 25 mg/l, ou seja, 220 µmol/l para um adulto).

Nos idosos, o valor dos níveis de creatinina no plasma deve ser ajustado levando em consideração a idade, peso e sexo do paciente, de acordo com a fórmula de Cockcroft:

$$cl_{cr} = (140 - \text{idade}) \times \text{peso corporal} / 0,814 \times \text{nível de creatinina plasmática}$$

com: idade expressa em anos

o peso corporal em kg

nível de creatinina plasmática em µmol /l

Esta fórmula é adequada para um homem idoso e deve ser adaptada para as mulheres multiplicando os resultados por 0,85.

Hipovolemia, resultante da perda de água e de sódio causada pelo diurético no início do tratamento, provoca uma redução da filtração glomerular. Isso pode resultar em um aumento nos níveis de ureia e creatinina. Esta insuficiência renal funcional transitória não tem consequências adversas em pacientes com função renal normal, mas pode, contudo, agravar a insuficiência renal pré-existente.

Atletas:

Os atletas devem ter atenção, pois este produto contém a substância ativa indapamida que pode causar uma reação positiva nos testes de doping.

Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma de ângulo fechado secundário:

Sulfonamidas ou derivados de sulfonamidas, medicamentos que podem causar uma reação idiossincrática resultando em efusão coroidal com defeito de campo visual, miopia transitória e glaucoma de ângulo fechado agudo. Os sintomas incluem início agudo de diminuição da acuidade visual ou dor ocular e geralmente ocorrem dentro de horas a semanas após o início do medicamento. Glaucoma de ângulo fechado agudo não tratado pode levar a perda de visão permanente. O tratamento primário é interromper a ingestão do medicamento tão rapidamente quanto possível. Tratamentos médicos ou cirúrgicos imediatos necessitam ser considerados se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma de ângulo fechado agudo podem incluir histórico de alergia à sulfonamida ou penicilina.

Gravidez, lactação e fertilidade:

Dados os respectivos efeitos sobre a gravidez e lactação de cada uma das substâncias presentes na associação, o uso de ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez. ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg é contraindicado durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez.

- Gravidez:

O uso de um inibidor da ECA não deve ser iniciado durante a gravidez. Caso o tratamento com um inibidor da ECA seja considerado essencial, nas pacientes que desejam engravidar, perindopril deve ser substituído por outro tratamento anti-hipertensivo alternativo que tenha um perfil de segurança bem estabelecido para o uso na gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com um inibidor da ECA deve ser interrompido imediatamente, e, se apropriado, terapia alternativa deve ser iniciada. (Ver seções 4 e 5).

Perindopril:

O uso de um inibidor da ECA não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez. (Ver seção 5)
O uso de um inibidor da ECA é contraindicado durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez (Ver seções 4 e 5).

Evidências epidemiológicas referentes ao risco de teratogenicidade seguido de exposição a um inibidor da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não foi conclusivo, contudo, um pequeno aumento nesse risco não pode deixar de ser considerado. Caso o tratamento com um inibidor da ECA seja considerado essencial, nas pacientes que desejam engravidar, ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg deve ser substituído por outro tratamento anti-hipertensivo alternativo que tenha um perfil de segurança bem estabelecido para o uso na gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada, tratamento com um inibidor da ECA deve ser interrompido imediatamente, e, se apropriado, terapia alternativa deve ser iniciada.

A exposição prolongada a um inibidor da ECA durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez é conhecida por induzir uma fetotoxicidade humana (diminuição da função renal, oligodramnia, retardo na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (falência renal, hipotensão, hipercalemia) (Ver seção 3).

Caso tenha ocorrido exposição ao inibidor da ECA durante o segundo trimestre da gravidez, uma verificação por ultrassom da função renal e do crânio é recomendada.

Crianças cujas mães tenham tomado um inibidor da ECA devem ser rigorosamente observadas por conta da hipotensão (Ver seção 4).

Indapamida:

Dados sobre o uso da indapamida em mulheres grávidas são inexistentes ou limitados (menos de 300 resultados de gravidez). A exposição prolongada aos diuréticos tiazídicos durante o terceiro trimestre da gravidez pode reduzir o volume plasmático materno bem como o fluxo sanguíneo útero-placenta, o que pode causar uma isquemia feto-placentária e atraso no crescimento.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nocivos diretos ou indiretos referente à toxicidade reprodutiva (Ver seção 3).

Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de indapamida durante a gravidez.

- Lactação:

ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg é contraindicado durante a lactação. A decisão de interromper a amamentação ou descontinuar ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg, deve ser feita levando em consideração a importância desta terapia para a mãe.

Perindopril:

Devido à ausência de informações disponíveis sobre o uso de perindopril durante a lactação, ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg não é recomendado. Desta maneira, o uso de outros tratamentos que possuam melhor perfil de segurança estabelecido durante a amamentação é preferível, especialmente em recém-nascidos ou prematuros.

Indapamida:

Não existe informação suficiente sobre a excreção da indapamida e seus metabólitos no leite humano.

Pode ocorrer hipersensibilidade às drogas derivadas de sulfonamidas e hipocalemia. O risco para recém-nascidos e lactantes não pode ser excluído.

Indapamida está intimamente relacionada com diuréticos tiazídicos que têm sido associados, durante a amamentação, com diminuição ou mesmo supressão de lactação.

A indapamida é contraindicada durante a amamentação.

- Fertilidade

Perindopril e indapamida:

Estudos de toxicidade reprodutiva não demonstraram efeito sobre a fertilidade em ratos fêmeas e machos (Ver seção 3). Não são previstos efeitos sobre a fertilidade de humanos.

Efeitos na capacidade de condução de veículos e uso de máquinas:

Nenhuma das duas substâncias ativas, ou combinadas em ACERTALIX® 10mg/2,5mg afetam a vigilância, mas reações individuais relacionadas à pressão arterial baixa podem ocorrer em alguns pacientes, particularmente no início do tratamento ou em combinação com outros medicamentos anti-hipertensivos. Desta maneira, a capacidade de dirigir ou operar máquinas pode ser prejudicada.

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente, no início do tratamento e ao aumentar a dose.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Comuns ao perindopril e a indapamida:

Uso concomitante não recomendado:

- Lítio:

Aumentos reversíveis nas concentrações de lítio sérico e toxicidade foram relatados durante o uso concomitante de lítio com os inibidores da ECA. O uso da associação de perindopril e indapamida com o lítio não é recomendado, mas, se esta associação for necessária, deve ser realizado um cuidadoso monitoramento dos níveis do lítio sérico (Ver seção 5).

Usos concomitantes que requerem cuidados especiais:

- Baclofeno:

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

- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (incluindo ácido acetilsalicílico \geq 3g/dia):

Quando inibidores da ECA são administrados simultaneamente com anti-inflamatórios não esteroidais (por exemplo: ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e AINEs não-seletivos), a atenuação do efeito anti-hipertensivo pode ocorrer. Uso concomitante de inibidores da ECA e AINEs podem levar a um aumento do risco de piora da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, e um aumento nos níveis de potássio sérico, especialmente em pacientes com prejuízo da função renal pré-existente. A combinação deve ser administrada com cautela, especialmente nos idosos. Os pacientes devem ser hidratados adequadamente e deve-se monitorar a função renal depois de iniciar a terapia concomitante e então periodicamente.

Uso concomitante que requer alguns cuidados:

- Antidepressivos semelhantes à imipramina (tricíclicos), neurolépticos:

Aumento no efeito anti-hipertensivo e aumento do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo).

Ligadas ao Perindopril:

Resultados dos ensaios clínicos demonstraram que o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona-sistema (SRAA) através da utilização combinada de inibidores de ECA, bloqueadores do receptor da angiotensina II ou alisquireno está associado a uma maior 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 no SRAA (Ver seções 3, 4 e 5).

Drogas que induzem a hipercalemia:

Alguns fármacos ou classes terapêuticas podem aumentar a ocorrência de hipercalemia: alisquireno, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA, antagonistas dos receptores da angiotensina II, AINEs, heparinas, agentes imunossupressores tais como a ciclosporina ou tacrolimus, trimetoprima. A combinação destas drogas aumenta o risco de hipercalemia.

Usos concomitantes contraindicados (ver seção 4):

- Alisquireno:

Em pacientes diabéticos ou com disfunção renal, risco de hipercalemia, piora da função renal e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular.

- Tratamentos extracorpóreos:

Tratamentos extracorpóreos que levem o contato de sangue com superfícies carregadas negativamente como diálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (membranas de poliacrilonitrila) e aférese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano devido ao risco aumentado de reações anafilactoides (Ver seção 4). Se esses tipos de tratamentos forem necessários, o uso de um tipo de membrana de diálise diferente ou uma classe de agente anti-hipertensivo diferente deve ser considerado.

- Sacubitril/valsartana:

O uso concomitante de perindopril com sacubitril/valsartana é contraindicado, pois a inibição concomitante de neprilisina e ECA pode aumentar o risco de angioedema. Sacubitril/Valsartana não deve ser iniciada até 36h após a última dose da terapia com perindopril. A terapia com perindopril não deve ser iniciada até 36h após a última dose de sacubitril/valsartana (Ver seções 4 e 5).

Usos concomitantes não recomendados:

- Alisquireno:

Em outros pacientes que não os diabéticos ou pacientes com disfunção renal, risco de hipercalemia, piora da função renal e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular (ver seção 5).

- Terapia concomitante com inibidor de ECA e bloqueadores de receptores de angiotensina:

Foi relatado na literatura que pacientes com doença aterosclerótica estável, insuficiência cardíaca, ou com diabetes com lesão em órgão, terapia concomitante com inibidor de ECA e bloqueador de receptor de angiotensina está associado com uma alta frequência de hipotensão, síncope, hipercalemia e piora na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) quando comparado ao uso de um único agente do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Bloqueio duplo (por exemplo, pela combinação de um inibidor de ECA com um antagonista de receptores de angiotensina II) deve ser limitado a cada caso individualmente, conforme monitoramento rigoroso da função renal, dos níveis de potássio, e pressão arterial (ver seção 5).

- Estramustina:

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

- Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol):

Pacientes fazendo uso concomitante de cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) podem estar sob risco aumentado para hipercalemia (ver seção 5).

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

Hipercalemia (potencialmente letal), especialmente em conjunto com insuficiência renal (efeitos hipercalêmicos aditivos). A combinação do perindopril com as drogas acima mencionadas não é recomendada (Ver seção 5). No entanto, se o uso concomitante for indicado, eles devem ser usados com precaução e com uma monitoração frequente do potássio sérico. Para uso da espironolactona na insuficiência cardíaca, ver seção “Uso concomitante que requerem cuidados especiais”.

Usos concomitantes que requerem cuidados especiais:

- Agentes antidiabéticos (insulina, agentes hipoglicemiantes orais): Estudos epidemiológicos sugeriram que a administração concomitante de inibidores da ECA e medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglicemiantes orais) pode potencializar o efeito de redução da glicose no sangue com risco de hipoglicemia. Este fenômeno é mais facilmente observado durante as primeiras semanas do tratamento associado e em pacientes com insuficiência renal.

- Diuréticos não poupadores de potássio:

Pacientes em uso de diuréticos e, especialmente aqueles nos quais ocorre depleção salina e/ou de volume, podem apresentar uma redução excessiva da pressão arterial após o início da terapia com o inibidor da ECA. A possibilidade de ocorrência de efeitos hipotensivos pode ser reduzida com a descontinuação do diurético, com o aumento do volume ou da ingestão de sal anteriormente ao início da terapia com doses baixas e progressivas de perindopril.

Na hipertensão arterial, quando a terapia prévia com diurético causar depleção salina e/ou de volume, ou o diurético deve ser descontinuado antes de iniciar o uso de um inibidor da ECA, nesse caso um diurético não poupador de potássio pode ser reintroduzido depois disso ou o inibidor da ECA deve ser iniciado com uma baixa dose e aumentado progressivamente.

Na insuficiência cardíaca congestiva tratada com diurético, o inibidor da ECA deve ser iniciado com uma dose muito baixa, possivelmente depois da redução da dose da associação com diurético não poupador de potássio. Em todos os casos, a função renal (nível de creatinina) deve ser monitorada durante as primeiras semanas de tratamento com um inibidor da ECA.

- Diuréticos poupadores de potássio (eplerenona, espironolactona):

Com eplerenona ou espironolactona nas doses entre 12,5 mg a 50 mg por dia com baixa dose de inibidor de ECA:

No tratamento da classe II-IV da insuficiência cardíaca (NYHA) com uma fração de ejeção de <40%, e tratado previamente com inibidor da ECA e diuréticos de alça, risco de hipercalcemia, potencialmente letal, especialmente em caso de não observância das recomendações da prescrição para esta combinação.

Antes de iniciar a combinação, verificar a ausência de hipercalcemia e disfunção renal. Um rigoroso monitoramento do potássio e creatinina é recomendado no primeiro mês do tratamento uma vez por semana inicialmente e depois disso, mensalmente.

- Racecadotril: inibidores da ECA (por exemplo: perindopril) são conhecidos por causar angioedema. Este risco pode ser elevado se usado concomitantemente com racecadotril (uma droga usada contra a diarreia aguda).

- Inibidor mTOR (por exemplo: sirolimo, everolimo, tensirolimo): pacientes em terapia concomitante com inibidores mTOR podem ter risco aumentado de angioedema (ver seção 5).

Usos concomitantes que requerem alguns cuidados:

- Agentes anti-hipertensivos e vasodilatadores:

O uso concomitante destes agentes pode aumentar o efeito hipotensor do perindopril. O uso concomitante com nitroglicerina e outros nitratos, ou outros vasodilatadores, pode potencializar a redução da pressão arterial.

- Alopurinol, agentes citostáticos ou imunossupressores, corticosteroides (sistêmicos) ou procainamida:

Administração concomitante com inibidores de ECA pode levar a um aumento no risco de leucopenia (Ver seção 5).

- Drogas anestésicas:

Inibidores da ECA podem aumentar os efeitos hipotensores de certas drogas anestésicas (Ver seção 5).

- Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):

Risco de aumento de angioedema, devido à diminuição da atividade da dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV) pela gliptina, em pacientes em uso concomitante com um inibidor da ECA.

- Simpaticomiméticos:

Os medicamentos simpaticomiméticos podem reduzir o efeito anti-hipertensivo dos inibidores da ECA.

- Ouro:

Reações nitritoides (sintomas incluem rubor facial, náusea, vômito e hipotensão) foram raramente reportadas em pacientes em terapia com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) em concomitância com inibidores da ECA, incluindo o perindopril.

Ligadas à Indapamida:

Usos concomitantes que requerem cuidados especiais:

- Medicamentos que induzem torsades de pointes:

Devido ao risco de hipocalcemia, a indapamida deve ser administrada com precaução quando associada com medicamentos que induzem torsades de pointes tais como (mas não limitados a) agentes antiarrítmicos classe IA (por exemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramide), agentes antiarrítmicos classe III (por exemplo, amiodarona, dofetilida, ibutilida, bretílio, sotalol), alguns antipsicóticos fenotiazínicos (por exemplo, clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (por

exemplo, amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, haloperidol), outros antipsicóticos (por exemplo, pimozida); outras substâncias (por exemplo, bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, moxifloxacina, pentamidina, esparfloxacina, vincamina IV, metadona, astemizol, terfenadina. Prevenção de níveis baixos de potássio e correção se necessário: monitoramento do intervalo de QT.

- **Drogas redutoras de potássio:** anfotericina B (rota IV), glicocorticoides e mineralocorticoides (via sistêmica), tetracosactido, laxantes estimulantes:

Aumento do risco de baixo níveis de potássio (efeito aditivo). Monitoramento de níveis de potássio, e correção se necessário; particular atenção deve ser dada em casos de tratamento com digitálicos. Laxativos não estimulantes devem ser usados.

- **Preparações com digitálicos:**

Hipocalcemia e/ou hipomagnesemia predis põem aos efeitos tóxicos dos digitálicos. Recomenda-se monitorar o potássio plasmático, magnésio plasmático e ECG e, se necessário, ajustar o tratamento.

- **Alopurinol:**

Tratamento concomitante com indapamida pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

Usos concomitantes que requerem alguns cuidados:

- **Diuréticos poupadores de potássio (amilorida, espironolactona, triantereno):**

Embora combinações racionais sejam úteis em alguns pacientes, hipocalcemia ou hipercalemia (particularmente em pacientes com disfunção renal ou diabetes) podem ocorrer. Níveis de potássio e eletrocardiograma (ECG) devem ser monitorados e tratamento reconsiderado,

- **Metformina:**

Acidose láctica devido à metformina causada por possível insuficiência renal funcional ligada aos diuréticos e em particular aos diuréticos de alça. Não usar metformina quando os níveis de creatinina no plasma excedem 15 mg/L (135 µmol/L) em homens e 12 mg/L (110 µmol/L) em mulheres.

- **Meios de contrastes iodados:**

Em casos de desidratação causados por diuréticos, existe um risco no aumento da insuficiência renal aguda, principalmente quando doses altas de meios de contrastes iodados são usadas. Reidratação deve ser realizada antes de o composto iodado ser administrado.

- **Cálcio (sais):**

Risco de aumento dos níveis de cálcio devido à redução da eliminação de cálcio na urina.

- **Ciclosporina, tacrolimo:**

Risco de aumento dos níveis de creatinina sem qualquer alteração nos níveis de ciclosporina em circulação, mesmo quando não houver depleção de sal ou de água.

- **Corticosteroides, tetracosactido (via sistêmica):**

Redução do efeito anti-hipertensivo (retenção de sal e água devido aos corticosteroides).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg deve ser mantido na sua embalagem original. Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de:

Embalagem com 10 comprimidos: 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação. Após aberto, válido por 10 dias.

Embalagem com 30 comprimidos: 36 (trinta e seis) meses, a partir da data de fabricação. Após aberto, válido por 30 dias.

Número do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem.

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

Características físicas e organolépticas:

ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos brancos redondos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg deve ser administrado com um copo de água, 1 (um) comprimido uma vez ao dia de preferência no mesmo horário todos os dias pela manhã e antes da refeição.

Uso oral.

População especial

Pacientes mais velhos:

Em idosos, a creatinina plasmática deve ser ajustada em relação à idade, peso e sexo. Pacientes idosos podem ser tratados se a função renal estiver normal e depois de considerar a resposta da pressão arterial.

Pacientes com insuficiência renal:

O tratamento é contraindicado na insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina abaixo de 30 ml/min). Em pacientes com insuficiência renal moderada (*clearance* de creatinina, 30-60 ml/min) é recomendado iniciar o tratamento com a dose adequada de cada componente tomando os comprimidos separadamente (monodose) na dose adequada. Em pacientes com *clearance* de creatinina maior ou igual a 60 ml/min, nenhuma modificação de dose é necessária. O frequente monitoramento da taxa de creatinina e potássio deve ser incluído no acompanhamento médico.

Pacientes com insuficiência hepática:

O tratamento é contraindicado na insuficiência hepática grave. Em pacientes com insuficiência hepática moderada, nenhuma modificação de dose é necessária.

População pediátrica:

A segurança e eficácia de ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg nesta população ainda não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis. ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg não deve ser usado em crianças e adolescentes.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança:

A administração do perindopril inibe o sistema renina-angiotensina-aldosterona e tende a reduzir a perda de potássio causada pela indapamida. Seis por cento dos pacientes em tratamento com ACERTALIX® 10 mg/2,5 mg relataram experiência de hipocalcemia (nível de potássio < 3.4 mmol/L).

As mais frequentes reações adversas observadas são:

- com perindopril: tontura, dor de cabeça, parestesia, disgeusia, distúrbios visuais, vertigem, zumbido, hipotensão, tosse, dispneia, dor abdominal, constipação, dispepsia, diarreia, náusea, vômito, prurido, erupção cutânea, espasmos musculares e astenia.
- com indapamida: hipocalcemia, reações de hipersensibilidade, principalmente dermatológicas, em pessoas com predisposição a alergia e reações asmáticas e erupções maculopapulares.

As seguintes reações adversas foram observadas durante os estudos clínicos e/ou uso pós comercialização e classificados como estão listadas abaixo com as suas respectivas incidências:

Muito comum (>1/10); comum (>1/100 e <1/10); incomum (>1/1.000 e <1/100); rara (>1/10000 e <1/1000); muito rara (<1/10.000); desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Classes de Sistemas e Órgãos	Reação adversa	Frequência	
		Perindopril	Indapamida
Infeções e Infestações	Rinite	Muito rara	-
Distúrbios endócrinos	Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH)	Rara	-
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Eosinofilia	Incomum*	-
	Agranulocitose (Ver seção 5)	Muito rara	Muito rara
	Anemia aplástica	-	Muito rara
	Pancitopenia	Muito rara	-
	Leucopenia	Muito rara	Muito rara
	Neutropenia (Ver seção 5)	Muito rara	-
	Anemia hemolítica	Muito rara	Muito rara
Distúrbios do sistema imunitário	Trombocitopenia (Ver seção 5)	Muito rara	Muito rara
	Hipersensibilidade (reações principalmente dermatológicas, em pessoas com predisposição a alergia e reações asmáticas).	-	Comum
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Hipoglicemia (Ver seções 5 e 6)	Incomum*	-
	Hipercalemia, reversível na descontinuação (Ver seção 5)	Incomum*	-
	Hiponatremia (Ver seção 5)	Incomum*	Incomum
	Hipocloremia	-	Rara
	Hipomagnesemia	-	Rara
	Hipercalemia	-	Muito rara
	Hipocalemia	-	Comum
Distúrbios psiquiátricos	Alterações do humor	Incomum	-
	Depressão	Incomum*	-
	Alterações do sono	Incomum	-
	Confusão	Muito rara	-
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Comum	-
	Dor de cabeça	Comum	Rara
	Parestesia	Comum	Rara
	Disgeusia	Comum	-
	Sonolência	Incomum*	-
	Síncope	Incomum*	Desconhecida
	Possibilidade de acidente vascular cerebral secundária à hipotensão excessiva em pacientes de alto risco (ver seção 5)	Muito rara	-
	Possibilidade de aparecimento de encefalopatia hepática em caso de insuficiência hepática (ver seções 4 e 5)	-	Desconhecida

Distúrbios oculares	Distúrbios visuais	Comum	Desconhecida
	Miopia (ver seção 5)	-	Desconhecida
	Glaucoma agudo de ângulo fechado	-	Desconhecida
	Efusão coroidal	-	Desconhecida
	Visão borrada	-	Desconhecida
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Vertigem	Comum	Rara
	Zumbido	Comum	-
Distúrbios cardíacos	Palpitações	Incomum*	-
	Taquicardia	Incomum*	-
	Angina pectoris (ver seção 5)	Muito rara	-
	Arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular, fibrilação atrial)	Muito rara	Muito rara
	Infarto do miocárdio possivelmente secundário a uma hipotensão excessiva em pacientes de alto risco (ver seção 5)	Muito rara	-
	Torsades de pointes (potencialmente fatal) (Ver seções 5 e 6)	-	Desconhecida
Distúrbios vasculares	Hipotensão (e efeitos relacionados à hipotensão) (Ver seção 5)	Comum	Muito rara
	Vasculite	Incomum*	-
	Rubor (flushing)	Rara*	-
	Fenômeno de Raynaud	Desconhecida	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Tosse (Ver seção 5)	Comum	-
	Dispneia	Comum	-
	Broncoespasmo	Incomum	-
	Pneumonia eosinofílica	Muito rara	-
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal	Comum	-
	Constipação	Comum	Rara
	Diarreia	Comum	-
	Dispepsia	Comum	-
	Náusea	Comum	Rara
	Vômito	Comum	Incomum
	Boca seca	Incomum	Rara
	Pancreatite	Muito rara	Muito rara
Distúrbios hepatobiliares	Hepatite (Ver seção 5)	Muito rara	Desconhecida
	Função hepática anormal	-	Muito rara
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Comum	-
	Erupção cutânea	Comum	-
	Erupções maculopapulares	-	Comum
	Urticária (Ver seção 5)	Incomum	Muito rara
	Angioedema (Ver seção 5)	Incomum	Muito rara
	Púrpura	-	Incomum

	Hiperhidrose	Incomum	-
	Penfigoide	Incomum*	-
	Reações de fotossensibilidade	Incomum*	Desconhecida
	Agravamento da psoríase	Rara*	-
	Eritema multiforme	Muito rara	-
	Necrólise epidérmica tóxica	-	Muito rara
	Síndrome de Stevens Johnson	-	Muito rara
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Espasmos musculares	Comum	Desconhecida
	Possível agravamento de Lúpus eritematoso agudo disseminado pré-existente	-	Desconhecida
	Artralgia	Incomum*	-
	Mialgia	Incomum*	Desconhecida
	Fraqueza muscular	-	Desconhecida
	Rabdomiólise	-	Desconhecida
Distúrbios renais e urinários	Insuficiência renal	Incomum	Muito rara
	Anúria/oligúria	Rara*	-
	Insuficiência renal aguda	Rara	-
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	Disfunção erétil	Incomum	Incomum
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Astenia	Comum	-
	Dor no peito	Incomum*	-
	Mal-estar	Incomum*	-
	Edema periférico	Incomum*	-
	Pirexia	Incomum*	-
	Fadiga	-	Rara
Investigações	Aumento da ureia no sangue	Incomum*	-
	Aumento da creatinina no sangue	Incomum*	-
	Aumento da bilirrubina no sangue	Rara	-
	Aumento das enzimas hepáticas	Rara	Desconhecida
	Diminuição da hemoglobina e hematócrito (Ver seção 5)	Muito rara	-
	Aumento da glicose no sangue	-	Desconhecida
	Aumento do ácido úrico no sangue	-	Desconhecida
	Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma (ECG) (ver seções 5 e 6)	-	Desconhecida
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos	Queda	Incomum*	-

**Frequência calculada a partir de ensaios clínicos para os eventos adversos detectados a partir de relatos espontâneos.*

Descrição das reações adversas selecionadas:

Durante os estudos de fase II e III comparando indapamida 1,5mg e 2,5mg, a análise do potássio plasmático demonstrou um efeito dependente da dose de indapamida:

- Indapamida 1,5 mg: potássio plasmático <3,4 mmol/l foi observado em 10% dos pacientes e <3,2 mmol/l em 4% dos pacientes após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a queda média no potássio plasmático foi 0,23 mmol/l.

- Indapamida 2,5 mg: potássio plasmático <3,4 mmol/l foi observado em 25% dos pacientes e <3,2 mmol/l em 10% dos pacientes após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a queda média no potássio plasmático foi 0,41 mmol/l.

Notificação de suspeitas de reações adversas:

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Isto permite o monitoramento contínuo da relação benefício / risco do medicamento. Os profissionais de saúde são orientados a relatar quaisquer suspeitas de reações adversas.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação e nova concentração 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

Sintomas

A reação adversa mais comum em caso de overdose é a hipotensão, algumas vezes associadas com náusea, vômito, câimbras, tontura, sonolência, confusão mental, oligúria que pode progredir para anúria (devido à hipovolemia). Distúrbios de sais e de água (níveis baixos de sódio e potássio) podem ocorrer.

Condução

As primeiras medidas a serem tomadas consistem em eliminar rapidamente o produto ingerido por lavagem gástrica e/ou administração de carvão ativado, em seguida restaurar o fluido e o balanço hídrico e eletrolítico em um centro especializado até que eles voltem ao normal.

Se uma hipotensão acentuada ocorrer, esta pode ser tratada colocando o paciente deitado de costas com a cabeça baixa. Se necessário, um tratamento com infusão intravenosa de isotônico salino pode ser administrado ou qualquer outro método de expansão volêmica pode ser usado.

O perindoprilato, a forma ativa do perindopril, pode ser dialisado (Ver seção 3).

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

DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.1278.0077

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Produzido por:

Servier (Ireland) Industries Ltd
Arklow – Co. Wicklow – Irlanda

Registrado e Importado por: Laboratórios Servier do Brasil Ltda

Estrada dos Bandeirantes, nº 4211, Jacarepaguá
Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 42.374.207/0001-76



Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC):
0800-703-3431

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 expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/09/2019	2149783/19-4	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS <ul style="list-style-type: none"> • Advertências e precauções (item 5); • Reações adversas (item 9). VP <ul style="list-style-type: none"> • O que devo saber antes de usar este medicamento? (item 4); • Quais males este medicamento pode me causar? (item 8). 	VP/VPS	5 MG + 1,25MG COM REV CT TB PLAS OPC X 30
23/10/2020	3684418/20-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2020	3684418/20-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2020	VPS <ul style="list-style-type: none"> • Reações Adversas (Item 9) 	VPS	5 MG + 1,25MG COM REV CT TB PLAS OPC X 30
02/08/2021	3018043/21-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2021	3018043/21-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2021	VPS <ul style="list-style-type: none"> • 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • 4. CONTRAINDICAÇÕES • 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • 9. REAÇÕES ADVERSAS VP <ul style="list-style-type: none"> • 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 	VP/VPS	(5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 30

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 expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/09/2021	3720934/21-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/02/2020	0424058/20-8	11116 RDC 73/2016 - NOVO - INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO	20/09/2021	<ul style="list-style-type: none"> • Todos os itens da bula, por se tratar da inclusão inicial da bula com a concentração de 10 mg/2,5 mg 	VP/VPS	(10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 30
			02/08/2021	3018043/21-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2021			
09/11/2022	NA	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA		NA	<p>VPS</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • 9. REAÇÕES ADVERSAS <p>VP</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 	VP/VPS	(10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 30 (5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS OPC X 30
16/05/2023	0492672/23-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2023	0492599/23-8	11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	(10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 30 (5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS OPC X 30

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 expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/04/2024	0434477/24-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10703/2023	0224584/23-1	11092 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova apresentação	17/04/2023	<p>VPS</p> <ul style="list-style-type: none"> • APRESENTAÇÕES • 7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DO MEDICAMENTO <p>VP</p> <ul style="list-style-type: none"> • APRESENTAÇÕES • 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 	VP/VPS	(10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 30 (5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS OPC X 30 (10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 10 (5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS OPC X 10
21/01/2025	0088364/25-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p>VPS</p> <p>4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DIZERES LEGAIS</p> <p>VP</p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS</p>	VP/VPS	(10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 30 (5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS OPC X 30 (10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 10 (5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS OPC X 10

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 expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/11/2025	1529293/25-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DIZERES LEGAIS 9. RERAÇÕES ADVERSAS (MedDRA) VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	(10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 30 (5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS OPC X 30 (10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 10 (5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS OPC X 10
02/04/2026	A ser gerado	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO (COMPOSIÇÃO) 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES VP IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO (COMPOSIÇÃO) 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	(10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 30 (5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS OPC X 30 (10 MG + 2,5) MG COM REV CT TB PLAS PP OPC X 10 (5 MG + 1,25) MG COM REV CT TB PLAS OPC X 10