



Bula Profissional de Saúde



ACERTIL

**Laboratórios Servier do Brasil
Comprimido Revestido
2,5mg**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

ACERTIL 2,5mg
perindopril arginina

APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de ACERTIL 2,5mg contém:
perindopril arginina.....2,50 mg
(equivalente a 1,6975 mg de perindopril)
excipientes q.s.p 1 comprimido revestido

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

ACERTIL 2,5mg é indicado no tratamento da hipertensão arterial.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo PREFER foi um estudo aberto, prospectivo e observacional, realizado em importantes centros de saúde na Romênia. O número total de pacientes incluídos foi de 824 pacientes hipertensos, não controlados por outros IECA (Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina). O estudo avaliou a eficácia anti-hipertensiva e segurança de perindopril entre pacientes que não apresentaram resposta ao tratamento com outros inibidores da ECA.

O acompanhamento do tratamento foi de 3 meses e a idade média dos pacientes foi de 60,3 +/-9,8 anos. Os resultados mostraram que após o terceiro mês de tratamento, houve diminuição de 26,2 mmHg na pressão arterial sistólica e uma diminuição de 12,6 mmHg na pressão arterial diastólica. O estudo PREFER demonstrou a eficácia anti-hipertensiva e segurança do perindopril entre pacientes que não tiveram resposta ao tratamento com outros inibidores da ECA e em adição também demonstrou a significativa redução da pressão do pulso, o qual é um fator de risco para eventos cardiovasculares.

Referências Bibliográficas: Antihypertensive Efficacy of Perindopril 5-10 mg/day in Primary Health Care. An open -label, prospective, observational study: PREFER Study. Clinical Drug Investig 2009; 29 (12).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Grupo farmacoterapêutico: inibidores da ECA.

Mecanismo de ação:

O perindopril é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina I em angiotensina II (Enzima Conversora de Angiotensina – ECA). A enzima de conversão, ou quinase, é uma exopeptidase que permite a conversão da angiotensina I no vasoconstritor angiotensina II, e, por outro lado, causa a degradação da substância vasodilatadora bradicinina em heptapeptídeo inativo. A inibição da ECA resulta na redução da angiotensina II no plasma, que leva a um aumento da atividade da renina plasmática (pela inibição do feedback negativo de liberação da renina) e reduz a secreção de aldosterona. Uma vez que a

ECA inativa a bradicinina, a inibição da ECA também resulta em um aumento da atividade local e circulatória do sistema calicreína-quinina (e consequentemente ativação do sistema prostaglandina). É possível que este mecanismo contribua para a ação dos inibidores da ECA em reduzir a pressão arterial e seja parcialmente responsável por certos efeitos adversos (como por exemplo, a tosse).

O perindopril age por intermédio de seu metabólito ativo, o perindoprilato. Os outros metabólitos não demonstraram nenhuma inibição da atividade da ECA *in vitro*.

Eficácia clínica e segurança:

O perindopril é ativo em todos os estágios da hipertensão: leve, moderada ou grave. Uma redução nas pressões arteriais sistólica e diastólica é observada tanto no paciente em posição supina quanto ortostática.

O perindopril reduz a resistência vascular periférica, levando a uma redução na pressão arterial. Como consequência, o fluxo sanguíneo periférico aumenta, sem nenhum efeito na frequência cardíaca.

| Geralmente ocorre o aumento no fluxo sanguíneo renal, enquanto a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) permanece inalterada.

| A atividade anti-hipertensiva é máxima entre a 4^a e a 6^a hora após a administração de uma dose única e é mantida por no mínimo 24 horas: os efeitos no vale são aproximadamente 87-100% dos efeitos no pico.

A diminuição da pressão arterial ocorre rapidamente. Em pacientes que respondem ao tratamento, a normalização da pressão arterial é alcançada após 1 mês de tratamento e é mantida sem ocorrência de taquifilaxia.

A interrupção do tratamento não causa efeito rebote.

O perindopril reduz a hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Em humanos, o perindopril demonstrou propriedades vasodilatadoras, promovendo aumento da elasticidade das artérias de grande calibre e redução da relação média-luz das artérias de pequeno calibre.

Quando necessário, a combinação de um inibidor da ECA com um diurético tiazídico resulta em efeitos sinérgicos. Esta associação também pode diminuir o risco de hipocalemia induzida pelo tratamento diurético.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção:

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.

O perindopril é uma pró-droga. Vinte e sete% 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.

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

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

Distribuição:

O volume de distribuição é aproximadamente 0,2 l/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.

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.

População especial:

A eliminação do perindoprilato é reduzida em pacientes idosos, e também em pacientes com insuficiências cardíacas ou renais. O ajuste da dosagem na insuficiência renal é desejável dependendo da gravidade da insuficiência (clearance de creatinina).

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

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.

Dados de segurança pré-clínicos

Nos estudos de toxicidade oral crônica (em ratos e macacos), o órgão-alvo foi o rim, com danos reversíveis.

Não foi observada mutagenicidade nos estudos *in vitro* ou *in vivo*.

Os estudos toxicológicos sobre a reprodução (em ratos, camundongos, coelhos e macacos) não demonstraram sinais de embriotoxicidade ou teratogenicidade. No entanto, a classe dos IECA tem demonstrado causar eventos adversos sobre o desenvolvimento fetal tardio, resultando em morte fetal e efeitos congênitos em roedores e coelhos: foram observadas lesões renais e um aumento na mortalidade peri e pós-natal. A fertilidade não foi prejudicada tanto em ratos fêmeas como em machos.

| Não foi observada carcinogenicidade nos estudos de longo prazo em ratos e camundongos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ACERTIL 2,5mg não deve ser utilizado nas seguintes situações:

- pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente ou a qualquer outro inibidor da ECA;
- pacientes com histórico de angioedema associada a uma terapia de inibidor de ECA prévia;
- pacientes com angioedema idiopático ou hereditário;
- em gestantes no 2º e 3º trimestre de gravidez;
- uso concomitante com alisqureno em pacientes com diabetes mellitus ou disfunção renal (TFG < 60ml/min/1.73m²).

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Doença arterial coronariana estável:

Se um episódio de angina pectoris instável (grave ou não) ocorrer durante o primeiro mês de tratamento com perindopril, uma cuidadosa avaliação do risco/benefício deve ser realizada antes da continuação do tratamento.

Hipotensão:

Inibidores da ECA podem causar uma queda da pressão arterial. Hipotensão sintomática é raramente vista em pacientes que apresentam hipertensão sem complicações e é mais provável ocorrer em pacientes que apresentam depleção de volume, por exemplo, por terapia diurética, dieta com restrição de sal, diálises, diarreia ou vômito, ou quem possui hipertensão grave dependente de renina. Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, associada ou não à insuficiência renal, hipotensão sintomática foi observada. Isto é mais provável ocorrer em pacientes com insuficiência cardíaca mais grave, como reflexo do uso de altas doses de diuréticos de alça, hiponatremia ou comprometimento da função renal. Em pacientes com risco aumentado de hipotensão sintomática, o início da terapia e ajuste de dose devem ser monitorados atentamente. Considerações similares devem ser aplicadas a pacientes com doença isquêmica cardíaca ou doença cerebrovascular porque nestes pacientes uma redução acentuada da pressão arterial pode resultar em um infarto do miocárdio ou acidente cerebrovascular.

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

Em alguns pacientes com insuficiência cardíaca congestiva que possuem pressão arterial normal ou baixa, uma redução adicional da pressão arterial sistêmica pode ocorrer ao se administrar ACERTIL 2,5mg. Este é um efeito esperado e normalmente não resulta na suspensão do tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática, uma redução da dose ou a suspensão do tratamento poderá ser necessária.

Estenose das valvas aórtica e mitral/ Cardiomiotipatia hipertrófica:

Assim como outros inibidores da ECA, ACERTIL 2,5mg deve ser administrado com precaução em pacientes com estenose da valva mitral e obstrução no fluxo de saída do ventrículo esquerdo como a estenosa aórtica ou cardiomiotipatia hipertrófica.

Disfunção renal:

Em casos de disfunção renal (clearance da creatinina <60 ml/min) a dosagem inicial de perindopril deve ser ajustada de acordo com o clearance da creatinina do paciente e então em função da resposta do paciente ao tratamento. Uma rotina de monitoração dos níveis de potássio e creatinina fazem parte da prática médica normal para esses pacientes.

Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, hipotensão após o início da terapia com inibidores da ECA pode levar mais adiante a uma disfunção renal. Insuficiência renal aguda, geralmente reversível, foi reportada nestas situações.

Em alguns pacientes com estenose bilateral da artéria renal, ou estenose arterial de rim único, que foram tratados com inibidores da ECA, foi observado o aumento dos níveis de uréia sanguínea e creatinina sérica, situação geralmente reversível com a descontinuação do tratamento. Isto é mais provável de ocorrer em pacientes com insuficiência renal. Caso o paciente também tenha hipertensão renovascular, existe um risco maior de hipotensão grave e insuficiência renal. Nestes pacientes, o tratamento deve ser iniciado sob estreita supervisão médica com doses baixas e cuidadosa titulação da dose. Uma vez que o tratamento com diuréticos pode ser um fator contribuinte para a situação descrita anteriormente, recomenda-se descontinuar o tratamento com os diuréticos e monitorar a função renal durante as primeiras semanas de terapia com o ACERTIL 2,5mg.

Alguns pacientes hipertensos sem uma aparente doença renovascular pré-existente tem desenvolvido um aumento nos níveis de uréia sanguínea e creatinina sérica, geralmente em escala menor e transitória, especialmente quando o ACERTIL 2,5mg for administrado em concomitância com um diurético. Isto é mais propenso a ocorrer em pacientes com uma disfunção renal pré-existente. A redução na dosagem e/ou descontinuação do diurético e/ou do ACERTIL 2,5mg pode ser necessária.

Pacientes em hemodiálise:

Reações anafilactoides foram descritas em pacientes em diálise com membranas de alta permeabilidade, 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.

Transplante Renal:

Não existe experiência da administração de ACERTIL 2,5mg em pacientes que realizaram recentemente um transplante renal.

Hipersensibilidade/angioedema:

Angioedema de face, extremidade, lábios, membranas mucosas, língua, glote e/ou laringe foram raramente reportados em pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo o ACERTIL 2,5mg. Isto pode ocorrer a qualquer momento da terapia. Nestes casos, ACERTIL 2,5mg deve ser descontinuado imediatamente e uma monitoração apropriada deve ser iniciada e continuada até que ocorra o completo desaparecimento dos sintomas. Edemas envolvendo somente face e lábios geralmente não necessitam de tratamento, embora os anti-histamínicos sejam úteis para alívio dos sintomas.

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 de emergência deve ser prontamente administrada. Isto pode incluir a administração de adrenalina e/ou a manutenção das vias aéreas périvas. O paciente deve ficar sob estreita supervisão médica até o completo e permanente desaparecimento dos sintomas ocorridos.

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.

Angiodema 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.

Reações anafilactóides durante aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL):

Raramente, pacientes em uso de inibidores da ECA relataram reações anafilactóides 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.

Reações anafiláticas durante dessensibilização:

Pacientes tratados com inibidores da ECA durante tratamento de dessensibilização (ex.: veneno de himenópteros) apresentaram reações anafiláticas. Nestes mesmos pacientes, essas reações foram evitadas com a suspensão temporária dos inibidores da ECA, reaparecendo com a retomada inadvertida da medicação.

Insuficiência hepática:

Raramente, os inibidores da ECA tem sido associados a uma síndrome que se inicia com icterícia colestática e evolui para necrose hepática fulminante e algumas vezes morte. O mecanismo desta síndrome ainda é desconhecido. Pacientes em tratamento com inibidores da ECA que desenvolvam icterícia ou elevações significativas das enzimas hepáticas devem interromper o tratamento com o inibidor da ECA e receber acompanhamento médico apropriado.

Neutropenia/Agranulocitose/Trombocitopenia/Anemia:

Neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia foram reportados 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 doenças vasculares do colágeno, em tratamento com imunossupressores e com allopurinol 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.

Raça:

Os inibidores da ECA apresentam maior risco de causarem angioedema em pacientes negros do que em pacientes de outras raças. Assim como os outros inibidores da ECA, o perindopril pode ser menos efetivo na redução da pressão arterial em indivíduos negros do que em pacientes de outras raças, possivelmente devido a uma alta prevalência de hipertensão com renina baixa na população de hipertensos negros.

Tosse:

Tosse foi relatada em pacientes que fizeram uso de inibidores da ECA. A tosse é caracterizada por ser não produtiva, persistente e pelo fato de desaparecer quando o tratamento é interrompido. A indução de tosse pelos inibidores da ECA deve ser levada em consideração como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia / anestesia:

Em pacientes que serão submetidos a cirurgia de grande porte ou durante anestesia com agentes hipotensores, ACERTIL 2,5mg pode bloquear a formação da angiotensina II, secundária a uma liberação compensatória de renina. O tratamento com ACERTIL 2,5mg deverá ser interrompido um dia antes da cirurgia. Se ocorrer uma hipotensão e esta for considerada como sendo causada por este mecanismo, poderá ser corrigida por expansão de volume.

Hipercalemia:

Elevações nos níveis de potássio sérico foram observadas em alguns pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo o perindopril. Pacientes com risco de 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 poupadões de potássio (por exemplo, espironolactona, epleronona, triantereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio; ou aqueles pacientes que utilizam outras drogas associadas à elevação do potássio sérico (ex.: heparina). O uso de diuréticos poupadões 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 fatal. Se o uso concomitante com os agentes acima mencionados for considerado como necessário, um monitoramento regular do potássio sérico é recomendado.

Pacientes diabéticos:

Em pacientes diabéticos tratados com agentes antidiabéticos orais ou insulina, o controle glicêmico deve ser estritamente monitorado durante o primeiro mês de tratamento com o inibidor da ECA.

Lítio

A associação do lítio com o perindopril geralmente não é recomendada.

Medicamentos poupadões de potássio, suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio: A combinação de perindopril com medicamentos poupadões de potássio, suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio geralmente não é recomendada.

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona:

Hipotensão, síncope, AVC, hipercalemia, e mudanças na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) foram relatadas em indivíduos susceptíveis, especialmente se estiverem em uso de medicamentos concomitantes que afetem este sistema. 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.

Combinação com alisquireno é contraindicada em pacientes com diabetes mellitus ou insuficiência renal ($\text{TFG} < 60\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$).

Excipientes:

Devido a presença de lactose, pacientes com problemas hereditários de intolerância à galactose, má-absorção de glicose-galactose, ou deficiência de Lapp lactase não devem tomar este medicamento.

Atenção: Este medicamento contém açúcar (lactose), portanto deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

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, ACERTIL 2,5mg 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.

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

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

Evidências epidemiológicas referentes ao risco de teratogenicidade seguido 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, ACERTIL 2,5mg 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 perindopril durante o segundo trimestre da gravidez, uma verificação por ultrassom da função renal e do crânio é recomendada. Crianças as quais as mães tenham tomado um inibidor da ECA devem ser rigorosamente observados por conta da hipotensão.

Lactação:

Não se sabe se o perindopril é excretado no leite materno. Desta forma, o uso de ACERTIL 2,5mg não é recomendado em mulheres que estejam amamentando e tratamentos alternativos com um melhor perfil de segurança estabelecido durante a amamentação são preferíveis, especialmente em recém-nascidos ou prematuros.

Fertilidade:

Não houve efeito sobre o desempenho reprodutivo ou fertilidade.

Uso em crianças e adolescentes:

A eficácia e segurança de uso do ACERTIL 2,5mg em crianças e adolescentes ainda não foram bem estabelecidas. Desta forma, o uso deste produto em crianças e adolescentes não é recomendado.

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

ACERTIL 2,5mg não tem influência direta na habilidade de dirigir e usar máquinas mas reações individuais relatadas como diminuição da pressão arterial podem ocorrer em alguns pacientes, principalmente no início do tratamento ou em combinação com outro medicamento anti-hipertensivo. Como resultado a habilidade de dirigir ou operar máquina pode ser prejudicada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Drogas que induzem a hipercalemia:

Algumas drogas ou classes terapêuticas podem aumentar a ocorrência de hipercalemia: alisquireno, sais de potássio, diuréticos poupadões de potássio, inibidores da ECA, receptores antagonistas da angiotensina II, AINEs, heparinas, agentes imunossupressores tais como a ciclosporina ou tacrolimus, trimetoprim. A combinação destas drogas aumentam o risco de hipercalemia.

Uso concomitante contraindicado:

Alisquireno

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

Uso concomitante não recomendado:

Alisquireno

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

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

Foi relatado na literatura que pacientes com doença aterosclerótica estável, insuficiência cardíaca, 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 ex. pela combinação de um inibidor de ECA com um antagonista de receptores de angiotensina II) deve ser limitado a cada caso individualmente, conforme acompanhamento rigoroso da função renal, nível de potássio, e pressão arterial.

Estramustina:

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

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

Hipercalaemia (potencialmente letal), especialmente em conjunto com insuficiência ou disfunção renal (efeitos hipercalêmicos aditivos).

A combinação com as drogas acima mencionadas não é recomendada. Se o uso concomitante é no entanto indicado, eles devem ser usados com precaução e com frequente monitoração do potássio sérico. Para uso da espironolactona na insuficiência cardíaca, veja abaixo.

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 de perindopril com o lítio não é recomendado, mas, se esta associação for necessária, deve ser realizado um cuidadoso monitoramento dos níveis do lítio sérico.

Uso concomitante que requerem cuidados especiais:

Agentes antidiabéticos (insulinas, 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 surgimento de uma hipoglicemia. Este fenômeno é mais facilmente observado durante as primeiras semanas do tratamento associado e em pacientes com insuficiência renal.

Baclofeno:

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

Diuréticos não poupadores de potássio:

Pacientes em uso de diuréticos e, especialmente aqueles nos quais ocorrem 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 do 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 dosagem e aumentado progressivamente.

Na insuficiência cardíaca congestiva tratada com diurético, o inibidor da ECA deve ser iniciado com uma dosagem muito baixa, possivelmente depois reduzindo a 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.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) inclusive ácido acetilsalicílico (aspirina) ≥ 3g por dia:

A administração de drogas do tipo AINEs pode reduzir o efeito anti-hipertensivo dos inibidores da ECA (por exemplo: ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e AINEs não-seletivos). O uso concomitante de inibidores da ECA e AINE pode 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 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.

Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):

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

Antidepressivos tricíclicos / Antipsicóticos / Anestésicos:

O uso concomitante de certos produtos anestésicos, antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos com inibidores da ECA pode resultar em uma redução adicional da pressão sanguínea.

Simpaticomiméticos:

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

Ouro:

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ACERTIL 2,5mg deve ser guardado na sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

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:

ACERTIL 2,5mg é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos brancos e 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

ACERTIL 2,5mg deve ser administrado sempre em uma dose única diária, pela manhã antes das refeições.

A posologia deve ser individualizada de acordo com o perfil do paciente e com a resposta da pressão arterial.

| Uso Oral

ACERTIL pode ser utilizado em monoterapia ou associado com outras classes de anti-hipertensivos. A dose inicial recomendada é de 5mg em tomada única pela manhã.

Pacientes com o sistema renina-angiotensina-aldosterona fortemente ativado (em particular, hipertensão renovascular, depleção de volume e/ou salina, descompensação cardíaca ou hipertensão grave) podem experimentar uma queda excessiva na pressão arterial após a dose inicial. Uma dose inicial de 2,5mg é recomendada para estes pacientes e o início do tratamento deve ser realizado com supervisão médica.

| A dose poderá ser aumentada para 10mg uma vez ao dia após um mês de tratamento.

Uma hipotensão sintomática pode ocorrer após o início do tratamento com ACERTIL 2,5mg; sendo mais provável em pacientes que estão sendo tratados conjuntamente com diuréticos. Recomenda-se precaução uma vez que estes pacientes podem estar com depleção de volume e/ou salina.

Se possível, o diurético deverá ser interrompido 2 a 3 dias antes do início do tratamento com ACERTIL 2,5mg.

Nos pacientes hipertensos nos quais o diurético não pode ser descontinuado, o tratamento com ACERTIL pode ser iniciado com uma dose de 2,5mg. A função renal e o nível de potássio sérico deverão ser monitorados. A dose seguinte de ACERTIL deverá ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial. Caso seja necessário, a terapia com diuréticos poderá ser retomada.

Em pacientes idosos, o tratamento deve ser iniciado com uma dose de 2,5mg que poderá ser progressivamente aumentada para 5mg após um mês de tratamento e posteriormente para 10mg, caso necessário, dependendo da função renal (vide tabela 1).

População especial:

Pacientes com disfunção renal:

Nos casos de disfunção renal a dosagem de ACERTIL baseada no clearance de creatinina, conforme tabela abaixo:

Tabela 1: Ajuste de dose na disfunção renal:

Clearance de creatinina (ml/min)	Dose recomendada
$\text{Cl}_{\text{cr}} \geq 60$	5mg por dia
$30 < \text{Cl}_{\text{cr}} < 60$	2,5mg por dia
$15 < \text{Cl}_{\text{cr}} < 30$	2,5mg em dias alternados
Pacientes em hemodiálise*	
$\text{Cl}_{\text{cr}} < 15$	2,5mg no dia da diálise

*Em pacientes em hemodiálise: o clearance da diálise do perindoprilato é de 70 ml/min. A dose de ACERTIL deve ser administrada após a diálise.

Pacientes com disfunção hepática:

Não é necessário um ajuste de dose em pacientes com disfunção hepática.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

a. Resumo do perfil de segurança:

O perfil de segurança do perindopril é consistente com o perfil de segurança de um inibidor da ECA: A mais frequentes reações adversas relatadas nos estudos clínicos e observadas com perindopril são: tontura, dor de cabeça, parestesia, vertigem, distúrbios visuais, zumbido, hipotensão, tosse, dispneia, dor abdominal, constipação, diarreia, disgeusia, dispepsia, náusea, vômito, prurido, erupção cutânea, cãibras musculares e astenia.

b. Lista tabelada das reações adversas:

As seguintes reações adversas foram observadas durante estudos clínicos e/ou pós-comercialização com perindopril e estão listadas abaixo com as suas respectivas incidências:

Muito comum ($>1/10$); comuns ($>1/100$ e $<1/10$); incomuns ($>1/1.000$ e $<1/100$); rara ($>1/10.000$ e $<1/1.000$); muito rara ($<1/10.000$); não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistema de Órgãos	Termo Preferido	Frequência
Alteração do sistema sanguíneo e linfático	Eosinofilia	Incomum*
	Agranulocitose ou pancitopenia	Muito rara
	Diminuição da hemoglobina e hematócrito	
	Leucopenia/neutropenia	
	Em pacientes com deficiência congênita da G-6PDH	
	Trombocitopenia	
Alterações do metabolismo e nutricionais	Hipoglicemia	Incomum*
	Hipercalemia reversível com a descontinuação	
	Hiponatremia	
Alterações psiquiátricas:	Alterações do humor ou do sono	Incomum
Alterações do sistema nervoso	Tontura	Comum
	Dor de cabeça	
	Parestesia	
	Vertigem	
	Sonolência	Incomum*
	Síncope	
	Confusão	
Alterações Visuais	Distúbios visuais	Comum
Alterações do ouvido ou labirinto	Zumbido	Comum
Alterações Cardíacas	Palpitações	Incomum*
	Taquicardia	
	Angina pectoris	Muito rara
	Arritmia	
	Infarto do miocárdio, secundário a uma hipotensão excessiva em pacientes de alto risco	
Alterações vasculares	Hipotensão (e efeitos relacionados à hipotensão)	Comum
	Vasculite	Incomum*
	AVC secundário a uma hipotensão excessiva em pacientes de alto risco	Muito rara
Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Comum
	Dispneia	Incomum
	Broncoespasmo	Muito rara
	Pneumonia eosinofílica	
	Rinite	
Alterações gastrointestinais	Dor abdominal	Comum
	Constipação	
	Diarreia	
	Disgeusia	
	Dispepsia	
	Náusea	
	Vômito	
	Boca seca	Incomum
	Pancreatite	Muito rara
Alterações hepato-biliares	Hepatite tanto citolítica quanto	Muito rara

	colestática	
	Prurido	Comum
	Erupção cutânea	
	Urticária	
	Angioedema da face, extremidades, lábios, membranas mucosas, língua, glote e/ou laringe	Incomum
Alterações da pele e tecido subcutâneo	Reações fotossensíveis	Incomum*
	Penfigóide	
	Hiperidrose	Incomum
	Eritema multiforme	Muito rara
Alterações do tecido conjuntivo e músculo esquelético	Cãibras musculares	Comum
	Artralgia	Incomum*
	Mialgia	
Alterações renal e urinária	Insuficiência renal	Incomum
	Falência renal aguda	Muito rara
Alterações no sistema reprodutivo	Disfunção erétil	Incomum
Alterações gerais e condições do local de administração	Astenia	Comum
	Dor no peito	
	Mal estar	
	Edema periférico	
	Pirexia	
Investigacionais	Aumento na concentração da uréia plasmática	Incomum*
	Aumento na concentração da creatinina plasmática	
	Elevação da bilirrubina sérica	
	Elevação das enzimas hepáticas	Rara
Ferimento, envenenamento e complicações de intervenções	Queda	Incomum*

*Frequência calculada a partir dos estudos clínicos para os eventos adversos de relatos espontâneos

Atenção: este produto é um medicamento novo 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 de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os dados disponíveis sobre a superdosagem no homem são limitados. Sintomas associados com a superdosagem dos inibidores da ECA podem incluir hipotensão, choque circulatório, distúrbios eletrolíticos, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, vertigem, ansiedade e tosse.

O tratamento recomendado para a superdosagem é a infusão intravenosa com uma solução de cloreto de sódio 9mg/ml (0,9%). Se ocorrer uma hipotensão, esta deve ser revertida colocando o paciente deitado de costas com a cabeça baixa. Se disponível, um tratamento com infusão de angiotensina II e/ou catecolaminas intravenosa também pode ser considerado. O perindopril pode ser removido da circulação por hemodiálise. A terapia com marca-passo é indicada para uma bradicardia que não responda a terapia.

Os sinais vitais, níveis de eletrólitos séricos e as concentrações de creatinina devem ser monitorados continuamente.

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

DIZERES LEGAIS:

MS N° 1.1278.0074

Farm. Responsável: Patrícia Kasesky de Avellar - CRF-RJ n.º 6350

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Fabricado por: Les Laboratoires Servier Industrie - 45520 Gidy - França.



Importado por:

Laboratórios Servier do Brasil Ltda

Estrada dos Bandeirantes, nº 4211 - Jacarepaguá - 22775-113

Rio de Janeiro - RJ - Indústria Brasileira

C.N.P.J. 42.374.207 / 0001 – 76

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 - 7033431

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 06/05/2014.



ACERTIL

**Laboratórios Servier do Brasil
Comprimido Revestido
5 mg**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

ACERTIL 5mg
perindopril arginina

APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de ACERTIL 5mg contém:
perindopril arginina.....5,00 mg
(equivalente a 3,395 mg de perindopril)
excipientes q.s.p 1 comprimido revestido

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

ACERTIL 5mg é indicado no tratamento da hipertensão arterial.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo PREFER foi um estudo aberto, prospectivo e observacional, realizado em importantes centros de saúde na Romênia. O número total de pacientes incluídos foi de 824 pacientes hipertensos, não controlados por outros IECA (Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina). O estudo avaliou a eficácia anti-hipertensiva e segurança de perindopril entre pacientes que não apresentaram resposta ao tratamento com outros inibidores da ECA.

O acompanhamento do tratamento foi de 3 meses e a idade média dos pacientes foi de 60,3 +/-9,8 anos. Os resultados mostraram que após o terceiro mês de tratamento, houve diminuição de 26,2 mmHg na pressão arterial sistólica e uma diminuição de 12,6 mmHg na pressão arterial diastólica. O estudo PREFER demonstrou a eficácia anti-hipertensiva e segurança do perindopril entre pacientes que não tiveram resposta ao tratamento com outros inibidores da ECA e em adição também demonstrou a significativa redução da pressão do pulso, o qual é um fator de risco para eventos cardiovasculares.

Referências Bibliográficas: Antihypertensive Efficacy of Perindopril 5-10 mg/day in Primary Health Care. An open -label, prospective, observational study: PREFER Study. Clinical Drug Investig 2009; 29 (12).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Grupo farmacoterapêutico: inibidores da ECA.

Mecanismo de ação:

O perindopril é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina I em angiotensina II (Enzima Conversora de Angiotensina – ECA). A enzima de conversão, ou quinase, é uma exopeptidase que permite a conversão da angiotensina I no vasoconstritor angiotensina II, e, por outro lado, causa a degradação da substância vasodilatadora bradicinina em heptapeptídeo inativo. A inibição da ECA resulta na redução da angiotensina II no plasma, que leva a um aumento da atividade da renina plasmática (pela inibição do feedback negativo de liberação da renina) e reduz a secreção de aldosterona. Uma vez que a

ECA inativa a bradicinina, a inibição da ECA também resulta em um aumento da atividade local e circulatória do sistema calicreína-quinina (e consequentemente ativação do sistema prostaglandina). É possível que este mecanismo contribua para a ação dos inibidores da ECA em reduzir a pressão arterial e seja parcialmente responsável por certos efeitos adversos (como por exemplo, a tosse).

O perindopril age por intermédio de seu metabólito ativo, o perindoprilato. Os outros metabólitos não demonstraram nenhuma inibição da atividade da ECA *in vitro*.

Eficácia clínica e segurança:

O perindopril é ativo em todos os estágios da hipertensão: leve, moderada ou grave. Uma redução nas pressões arteriais sistólica e diastólica é observada tanto no paciente em posição supina quanto ortostática.

O perindopril reduz a resistência vascular periférica, levando a uma redução na pressão arterial. Como consequência, o fluxo sanguíneo periférico aumenta, sem nenhum efeito na frequência cardíaca.

Geralmente ocorre o aumento no fluxo sanguíneo renal, enquanto a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) permanece inalterada.

A atividade anti-hipertensiva é máxima entre a 4^a e a 6^a hora após a administração de uma dose única e é mantida por no mínimo 24 horas; os efeitos no vale são aproximadamente 87-100% dos efeitos no pico.

A diminuição da pressão arterial ocorre rapidamente. Em pacientes que respondem ao tratamento, a normalização da pressão arterial é alcançada após 1 mês de tratamento e é mantida sem ocorrência de taquifiliaxia.

A interrupção do tratamento não causa efeito rebote.

O perindopril reduz a hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Em humanos, o perindopril demonstrou propriedades vasodilatadoras, promovendo aumento da elasticidade das artérias de grande calibre e redução da relação média-luz das artérias de pequeno calibre.

Quando necessário, a combinação de um inibidor da ECA com um diurético tiazídico resulta em efeitos sinérgicos. Esta associação também pode diminuir o risco de hipocalemia induzida pelo tratamento diurético.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção:

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.

O perindopril é uma pró-droga. Vinte e sete% 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.

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

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

Distribuição:

O volume de distribuição é aproximadamente 0,2 l/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.

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.

População especial:

A eliminação do perindoprilato é reduzida em pacientes idosos, e também em pacientes com insuficiências cardíacas ou renais. O ajuste da dosagem na insuficiência renal é desejável dependendo da gravidade da insuficiência (clearance de creatinina).

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

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.

Dados de segurança pré-clínicos:

Nos estudos de toxicidade oral crônica (em ratos e macacos), o órgão-alvo foi o rim, com danos reversíveis.

Não foi observada mutagenicidade nos estudos *in vitro* ou *in vivo*.

Os estudos toxicológicos sobre a reprodução (em ratos, camundongos, coelhos e macacos) não demonstraram sinais de embriotoxicidade ou teratogenicidade. No entanto, a classe dos IECA tem demonstrado causar eventos adversos sobre o desenvolvimento fetal tardio, resultando em morte fetal e efeitos congênitos em roedores e coelhos: foram observadas lesões renais e um aumento na mortalidade peri e pós-natal. A fertilidade não foi prejudicada tanto em ratos fêmeas como em machos.

Não foi observada carcinogenicidade nos estudos de longo prazo em ratos e camundongos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ACERTIL 5mg não deve ser utilizado nas seguintes situações:

- pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente ou a qualquer outro inibidor da ECA;
- pacientes com histórico de angioedema associada a uma terapia de inibidor de ECA prévia;
- pacientes com angioedema idiopático ou hereditário;
- em gestantes no 2º e 3º trimestre de gravidez,
- uso concomitante com alisquíreno em pacientes com diabetes mellitus ou disfunção renal (TFG < 60ml/min/1.73m²).

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Doença arterial coronariana estável:

Se um episódio de angina pectoris instável (grave ou não) ocorrer durante o primeiro mês de tratamento com perindopril, uma cuidadosa avaliação do risco/benefício deve ser realizada antes da continuação do tratamento.

Hipotensão:

Inibidores da ECA podem causar uma queda da pressão arterial. Hipotensão sintomática é raramente vista em pacientes que apresentam hipertensão sem complicações e é mais provável ocorrer em pacientes que apresentam depleção de volume, por exemplo, por terapia diurética, dieta com restrição de sal, diálises, diarreia ou vômito, ou quem possui hipertensão grave dependente de renina. Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, associada ou não à insuficiência renal, hipotensão sintomática foi observada. Isto é mais provável ocorrer em pacientes com insuficiência cardíaca mais grave, como reflexo do uso de altas doses de diuréticos de alça, hiponatremia ou comprometimento da função renal. Em pacientes com risco aumentado de hipotensão sintomática, o início da terapia e ajuste de dose devem ser monitorados atentamente. Considerações similares devem ser aplicadas a pacientes com doença isquêmica cardíaca ou doença cerebrovascular porque nestes pacientes uma redução acentuada da pressão arterial pode resultar em um infarto do miocárdio ou acidente cerebrovascular.

Se hipotensão ocorrer, o paciente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, deve receber uma infusão intravenosa de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Uma resposta hipotensiva transitória

não é uma contraindicação para doses subsequentes, que geralmente podem ser administradas sem dificuldade uma vez que a pressão arterial tenha aumentado com a expansão do volume.

| Em alguns pacientes com insuficiência cardíaca congestiva que possuem pressão arterial normal ou baixa, uma redução adicional da pressão arterial sistêmica pode ocorrer ao se administrar ACERTIL 5mg. Este é um efeito esperado e normalmente não resulta na suspensão do tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática, uma redução da dose ou a suspensão do tratamento poderá ser necessária.

Estenose das valvas aórtica e mitral/ Cardiomiotipatia hipertrófica:

Assim como outros inibidores da ECA, ACERTIL 5mg deve ser administrado com precaução em pacientes com estenose da valva mitral e obstrução no fluxo de saída do ventrículo esquerdo como a estenosa aórtica ou cardiomiotipatia hipertrófica.

Disfunção renal:

Em casos de disfunção renal (clearance da creatinina <60 ml/min) a dosagem inicial de perindopril deve ser ajustada de acordo com o clearance da creatinina do paciente e então em função da resposta do paciente ao tratamento. Uma rotina de monitoração dos níveis de potássio e creatinina fazem parte da prática médica normal para esses pacientes.

Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, hipotensão após o início da terapia com inibidores da ECA pode levar mais adiante a uma disfunção renal. Insuficiência renal aguda, geralmente reversível, foi reportada nestas situações.

Em alguns pacientes com estenose bilateral da artéria renal, ou estenose arterial de rim único, que foram tratados com inibidores da ECA, foi observado o aumento dos níveis de uréia sanguínea e creatinina sérica, situação geralmente reversível com a descontinuação do tratamento. Isto é mais provável de ocorrer em pacientes com insuficiência renal. Caso o paciente também tenha hipertensão renovascular, existe um risco maior de hipotensão grave e insuficiência renal. Nestes pacientes, o tratamento deve ser iniciado sob estreita supervisão médica com doses baixas e cuidadosa titulação da dose. Uma vez que o tratamento com diuréticos pode ser um fator contribuinte para a situação descrita anteriormente, recomenda-se descontinuar o tratamento com os diuréticos e monitorar a função renal durante as primeiras semanas de terapia com o ACERTIL 5mg.

Alguns pacientes hipertensos sem uma aparente doença renovascular pré-existente tem desenvolvido um aumento nos níveis de uréia sanguínea e creatinina sérica, geralmente em escala menor e transitória, especialmente quando o ACERTIL 5mg for administrado em concomitância com um diurético. Isto é mais propenso a ocorrer em pacientes com uma disfunção renal pré-existente. A redução na dosagem e/ou descontinuação do diurético e/ou do ACERTIL 5mg pode ser necessária.

Pacientes em hemodiálise:

Reações anafilactoides foram descritas em pacientes em diálise com membranas de alta permeabilidade, 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.

Transplante Renal:

Não existe experiência da administração de ACERTIL 5mg em pacientes que realizaram recentemente um transplante renal.

Hipersensibilidade/angioedema:

Angioedema de face, extremidade, lábios, membranas mucosas, língua, glote e/ou laringe foram raramente reportados em pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo o ACERTIL 5mg. Isto pode ocorrer a qualquer momento da terapia. Nestes casos, ACERTIL 5mg deve ser descontinuado imediatamente e uma monitoração apropriada deve ser iniciada e continuada até que ocorra o completo desaparecimento dos sintomas. Edemas envolvendo somente face e lábios geralmente não necessitam de tratamento, embora os anti-histamínicos sejam úteis para alívio dos sintomas.

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 de emergência deve ser prontamente administrada. Isto pode incluir a administração de adrenalina e/ou a manutenção das vias aéreas périvas.

O paciente deve ficar sob estreita supervisão médica até o completo e permanente desaparecimento dos sintomas ocorridos.

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.

Angiodema 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.

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.

Reações anafiláticas durante dessensibilização:

Pacientes tratados com inibidores da ECA durante tratamento de dessensibilização (ex.: veneno de himenópteros) apresentaram reações anafiláticas. Nestes mesmos pacientes, essas reações foram evitadas com a suspensão temporária dos inibidores da ECA, reaparecendo com a retomada inadvertida da medicação.

Insuficiência hepática:

Raramente, os inibidores da ECA tem sido associados a uma síndrome que se inicia com icterícia colestática e evolui para necrose hepática fulminante e algumas vezes morte. O mecanismo desta síndrome ainda é desconhecido. Pacientes em tratamento com inibidores da ECA que desenvolvam icterícia ou elevações significativas das enzimas hepáticas devem interromper o tratamento com o inibidor da ECA e receber acompanhamento médico apropriado.

Neutropenia/Agranulocitose/Trombocitopenia/Anemia:

Neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia foram reportados 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 doenças vasculares do colágeno, em tratamento com imunossupressores e com allopurinol 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.

Raça:

Os inibidores da ECA apresentam maior risco de causarem angioedema em pacientes negros do que em pacientes de outras raças. Assim como os outros inibidores da ECA, o perindopril pode ser menos efetivo na redução da pressão arterial em indivíduos negros do que em pacientes de outras raças, possivelmente devido a uma alta prevalência de hipertensão com renina baixa na população de hipertensos negros.

Tosse:

Tosse foi relatada em pacientes que fizeram uso de inibidores da ECA. A tosse é caracterizada por ser não produtiva, persistente e pelo fato de desaparecer quando o tratamento é interrompido. A indução de tosse pelos inibidores da ECA deve ser levada em consideração como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia / anestesia:

Em pacientes que serão submetidos a cirurgia de grande porte ou durante anestesia com agentes hipotensores, ACERTIL 5mg pode bloquear a formação da angiotensina II, secundária a uma liberação compensatória de renina. O tratamento com ACERTIL 5mg deverá ser interrompido um dia antes da

cirurgia. Se ocorrer uma hipotensão e esta for considerada como sendo causada por este mecanismo, poderá ser corrigida por expansão de volume.

Hipercalemia:

Elevações nos níveis de potássio sérico foram observadas em alguns pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo o perindopril. Pacientes com risco de 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 poupadões de potássio (por exemplo, espironolactona, epleronona, triantereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio; ou aqueles pacientes que utilizam outras drogas associadas à elevação do potássio sérico (ex.: heparina). O uso de diuréticos poupadões 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 fatal. Se o uso concomitante com os agentes acima mencionados for considerado como necessário, um monitoramento regular do potássio sérico é recomendado.

Pacientes diabéticos:

Em pacientes diabéticos tratados com agentes antidiabéticos orais ou insulina, o controle glicêmico deve ser estritamente monitorado durante o primeiro mês de tratamento com o inibidor da ECA.

Lítio

A associação do lítio com o perindopril geralmente não é recomendada.

Medicamentos poupadões de potássio, suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio: A combinação de perindopril com medicamentos poupadões de potássio, suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio geralmente não é recomendada.

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona:

Hipotensão, síncope, AVC, hipercalemia, e mudanças na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) foram relatadas em indivíduos susceptíveis, especialmente se estiverem em uso de medicamentos concomitantes que afetem este sistema. 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.

Combinação com alisquireno é contraindicada em pacientes com diabetes mellitus ou insuficiência renal ($\text{TFG} < 60\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$).

Excipientes:

Devido a presença de lactose, pacientes com problemas hereditários de intolerância à galactose, má-absorção de glicose-galactose, ou deficiência de Lapp lactase não devem tomar este medicamento.

Atenção: Este medicamento contém açúcar (lactose), portanto deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

| 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, ACERTIL 5mg 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.

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

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

Evidências epidemiológicas referentes ao risco de teratogenicidade seguido 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, ACERTIL 5mg 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, retardos na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (falência renal, hipotensão, hipercalemia). Caso tenha ocorrido exposição ao perindopril durante o segundo trimestre da gravidez, uma verificação por ultrassom da função renal e do crânio é recomendada. Crianças as quais as mães tenham tomado um inibidor da ECA devem ser rigorosamente observados por conta da hipotensão.

Lactação:

Não se sabe se o perindopril é excretado no leite materno. Desta forma, o uso de ACERTIL 5mg não é recomendado em mulheres que estejam amamentando e tratamentos alternativos com um melhor perfil de segurança estabelecido durante a amamentação são preferíveis, especialmente em recém-nascidos ou prematuros.

Fertilidade:

Não houve efeito sobre o desempenho reprodutivo ou fertilidade.

Uso em crianças e adolescentes:

A eficácia e segurança de uso do ACERTIL 5mg em crianças e adolescentes ainda não foram bem estabelecidas. Desta forma, o uso deste produto em crianças e adolescentes não é recomendado.

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

ACERTIL 5mg não tem influência direta na habilidade de dirigir e usar máquinas mas reações individuais relatadas como diminuição da pressão arterial podem ocorrer em alguns pacientes, principalmente no início do tratamento ou em combinação com outro medicamento anti-hipertensivo. Como resultado a habilidade de dirigir ou operar máquina pode ser prejudicada.

| 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Drogas que induzem a hipercalemia:

Algumas drogas ou classes terapêuticas podem aumentar a ocorrência de hipercalemia: alisquireno, sais de potássio, diuréticos poupadões de potássio, inibidores da ECA, receptores antagonistas da angiotensina II, AINEs, heparinas, agentes imunossupressores tais como a ciclosporina ou tacrolimus, trimetoprim. A combinação destas drogas aumentam o risco de hipercalemia.

Uso concomitante contraindicado:

Alisquireno

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

Uso concomitante não recomendado:

Alisquireno

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

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

Foi relatado na literatura que pacientes com doença aterosclerótica estável, insuficiência cardíaca, 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 ex. pela combinação de um inibidor de ECA com um antagonista de receptores de angiotensina II) deve ser limitado a cada caso

individualmente, conforme acompanhamento rigoroso da função renal, nível de potássio, e pressão arterial.

Estramustina:

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

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

Hipercalaemia (potencialmente letal), especialmente em conjunto com insuficiência ou disfunção renal (efeitos hipercalcêmicos aditivos).

A combinação com as drogas acima mencionadas não é recomendada. Se o uso concomitante é no entanto indicado, eles devem ser usados com precaução e com frequente monitoração do potássio sérico. Para uso da espironolactona na insuficiência cardíaca, veja abaixo.

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 de perindopril com o lítio não é recomendado, mas, se esta associação for necessária, deve ser realizado um cuidadoso monitoramento dos níveis do lítio sérico.

Uso concomitante que requerem cuidados especiais:

Agentes antidiabéticos (insulinas, 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 surgimento de uma hipoglicemia. Este fenômeno é mais facilmente observado durante as primeiras semanas do tratamento associado e em pacientes com insuficiência renal.

Baclofeno:

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

Diuréticos não poupadores de potássio:

Pacientes em uso de diuréticos e, especialmente aqueles nos quais ocorrem 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 do 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 dosagem e aumentado progressivamente.

| Na insuficiência cardíaca congestiva tratada com diurético, o inibidor da ECA deve ser iniciado com uma dosagem muito baixa, possivelmente depois reduzindo a 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.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) inclusive ácido acetilsalicílico (aspirina) ≥ 3g por dia:

A administração de drogas do tipo AINEs pode reduzir o efeito anti-hipertensivo dos inibidores da ECA

(por exemplo: ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e AINEs não-seletivos). O uso concomitante de inibidores da ECA e AINE pode 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 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.

Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):

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

Antidepressivos tricíclicos / Antipsicóticos / Anestésicos:

O uso concomitante de certos produtos anestésicos, antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos com inibidores da ECA pode resultar em uma redução adicional da pressão sanguínea.

Simpaticomiméticos:

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

Ouro:

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ACERTIL 5mg deve ser guardado na sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

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:

ACERTIL 5mg é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos verdes claros, em forma de bastonete, gravados em uma face com o logo  e sulcados em ambas as faces. Este comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

ACERTIL 5mg deve ser administrado sempre em uma dose única diária, pela manhã antes das refeições.

A posologia deve ser individualizada de acordo com o perfil do paciente e com a resposta da pressão arterial.

Uso Oral

ACERTIL pode ser utilizado em monoterapia ou associado com outras classes de anti-hipertensivos.

A dose inicial recomendada é de 5mg em tomada única pela manhã.

Pacientes com o sistema renina-angiotensina-aldosterona fortemente ativado (em particular, hipertensão renovascular, depleção de volume e/ou salina, descompensação cardíaca ou hipertensão grave) podem experimentar uma queda excessiva na pressão arterial após a dose inicial. Uma dose inicial de 2,5mg é recomendada para estes pacientes e o início do tratamento deve ser realizado com supervisão médica.

A dose poderá ser aumentada para 10mg uma vez ao dia após um mês de tratamento.

Uma hipotensão sintomática pode ocorrer após o início do tratamento com ACERTIL 5mg; sendo mais provável em pacientes que estão sendo tratados conjuntamente com diuréticos. Recomenda-se precaução uma vez que estes pacientes podem estar com depleção de volume e/ou salina.

Se possível, o diurético deverá ser interrompido 2 a 3 dias antes do início do tratamento com ACERTIL 5mg.

Nos pacientes hipertensos nos quais o diurético não pode ser descontinuado, o tratamento com ACERTIL pode ser iniciado com uma dose de 2,5mg. A função renal e o nível de potássio sérico deverão ser monitorados. A dose seguinte de ACERTIL deverá ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial. Caso seja necessário, a terapia com diuréticos poderá ser retomada.

Em pacientes idosos, o tratamento deve ser iniciado com uma dose de 2,5mg que poderá ser progressivamente aumentada para 5mg após um mês de tratamento e posteriormente para 10mg, caso necessário, dependendo da função renal (vide tabela 1).

População especial:

Pacientes com disfunção renal:

Nos casos de disfunção renal a dosagem de ACERTIL baseada no clearance de creatinina, conforme tabela abaixo:

Tabela 1: Ajuste de dose na disfunção renal:

Clearance de creatinina (ml/min)	Dose recomendada
$\text{Cl}_{\text{cr}} \geq 60$	5mg por dia
$30 < \text{Cl}_{\text{cr}} < 60$	2,5mg por dia
$15 < \text{Cl}_{\text{cr}} < 30$	2,5mg em dias alternados
Pacientes em hemodiálise*	
$\text{Cl}_{\text{cr}} < 15$	2,5mg no dia da diálise

*Em pacientes em hemodiálise: o clearance da diálise do perindoprilato é de 70 ml/min. A dose de ACERTIL deve ser administrada após a diálise.

Pacientes com disfunção hepática:

Não é necessário um ajuste de dose em pacientes com disfunção hepática.

9. REAÇÕES ADVERSAS

a. Resumo do perfil de segurança:

O perfil de segurança do perindopril é consistente com o perfil de segurança de um inibidor da ECA: A mais frequentes reações adversas relatadas nos estudos clínicos e observadas com perindopril são: tontura, dor de cabeça, parestesia, vertigem, distúrbios visuais, zumbido, hipotensão, tosse, dispneia, dor abdominal, constipação, diarreia, disgeusia, dispepsia, náusea, vômito, prurido, erupção cutânea, cãibras musculares e astenia.

b. Lista tabelada das reações adversas:

As seguintes reações adversas foram observadas durante estudos clínicos e/ou pós-comercialização com perindopril e estão listadas abaixo com as suas respectivas incidências:

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

Classe de Sistema de Órgãos	Termo Preferido	Frequência
Alteração do sistema sanguíneo e linfático	Eosinofilia	Incomum*
	Agranulocitose ou pancitopenia	Muito rara
	Diminuição da hemoglobina e hematócrito	
	Leucopenia/neutropenia	
	Em pacientes com deficiência congênita da G-6PDH	
	Trombocitopenia	
Alterações do metabolismo e nutricionais	Hipoglicemia	Incomum*
	Hipercalemia reversível com a descontinuação	
	Hiponatremia	
Alterações psiquiátricas:	Alterações do humor ou do sono	Incomum
Alterações do sistema nervoso	Tontura	Comum
	Dor de cabeça	
	Parestesia	
	Vertigem	
	Sonolência	Incomum*
	Síncope	
	Confusão	
Alterações Visuais	Distúrbios visuais	Comum
Alterações do ouvido ou labirinto	Zumbido	Comum
Alterações Cardíacas	Palpitações	Incomum*
	Taquicardia	
	Angina pectoris	
	Arritmia	Muito rara
	Infarto do miocárdio, secundário a uma hipotensão excessiva em pacientes de alto risco	
Alterações vasculares	Hipotensão (e efeitos relacionados à hipotensão)	Comum
	Vasculite	Incomum*
	AVC secundário a uma hipotensão excessiva em pacientes de alto risco	
		Muito rara
Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Comum
	Dispneia	
	Broncoespasmo	Incomum
	Pneumonia eosinofílica	
	Rinite	
Alterações gastrointestinais	Dor abdominal	Comum
	Constipação	
	Diarreia	
	Disgeusia	
	Dispepsia	
	Náusea	

	Vômito	
	Boca seca	Incomum
	Pancreatite	Muito rara
Alterações hepato-biliares	Hepatite tanto citolítica quanto colestática	Muito rara
Alterações da pele e tecido subcutâneo	Prurido	Comum
	Erupção cutânea	
	Urticária	
	Angioedema da face, extremidades, lábios, membranas das mucosas, língua, glote e/ou laringe	Incomum
	Reações fotossensíveis	Incomum*
	Penfigóide	
	Hiperidrose	Incomum
	Eritema multiforme	Muito rara
Alterações do tecido conjuntivo e músculo esquelético	Cãibras musculares	Comum
	Artralgia	Incomum*
	Mialgia	
Alterações renal e urinária	Insuficiência renal	Incomum
	Falência renal aguda	Muito rara
Alterações no sistema reprodutivo	Disfunção erétil	Incomum
Alterações gerais e condições do local de administração	Astenia	Comum
	Dor no peito	
	Mal estar	
	Edema periférico	Incomum*
	Pirexia	
Investigacionais	Aumento na concentração da uréia plasmática	Incomum*
	Aumento na concentração da creatinina plasmática	
	Elevação da bilirrubina sérica	Rara
	Elevação das enzimas hepáticas	
Ferimento, envenenamento e complicações de intervenções	Queda	Incomum*

*Frequência calculada a partir dos estudos clínicos para os eventos adversos de relatos espontâneos

Atenção: este produto é um medicamento novo 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 de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os dados disponíveis sobre a superdosagem no homem são limitados. Sintomas associados com a superdosagem dos inibidores da ECA podem incluir hipotensão, choque circulatório, distúrbios eletrolíticos, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, vertigem, ansiedade e tosse.

O tratamento recomendado para a superdosagem é a infusão intravenosa com uma solução de cloreto de sódio 9mg/ml (0,9%). Se ocorrer uma hipotensão, esta deve ser revertida colocando o paciente deitado de costas com a cabeça baixa. Se disponível, um tratamento com infusão de angiotensina II e/ou catecolaminas intravenosa também pode ser considerado. O perindopril pode ser removido da circulação

por hemodiálise. A terapia com marca-passo é indicada para uma bradicardia que não responda a terapia. Os sinais vitais, níveis de eletrólitos séricos e as concentrações de creatinina devem ser monitorados continuamente.

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

DIZERES LEGAIS:

MS Nº 1.1278.0074

Farm. Responsável: Patrícia Kasesky de Avellar – CRF-RJ nº 6350

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Fabricado por: Les Laboratoires Servier Industrie
45520 Gidy – França

Importado por: Laboratórios Servier do Brasil Ltda
Estrada dos Bandeirantes, nº 4211, Jacarepaguá – CEP: 22.775-113
Rio de Janeiro – RJ – Indústria Brasileira
CNPJ: 42.374.207/0001-76
Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800-7033431

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 06/05/2014.



ACERTIL

**Laboratórios Servier do Brasil
Comprimido Revestido
10 mg**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

ACERTIL 10mg
perindopril arginina

APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de ACERTIL 10mg contém:

perindopril arginina.....	10,00 mg
(equivalente a 6,790mg de perindopril)	
excipientes q.s.p	1 comprimido revestido

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

ACERTIL 10mg é indicado no tratamento da hipertensão arterial.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo PREFER foi um estudo aberto, prospectivo e observacional, realizado em importantes centros de saúde na Romênia. O número total de pacientes incluídos foi de 824 pacientes hipertensos, não controlados por outros IECA (Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina). O estudo avaliou a eficácia anti-hipertensiva e segurança de perindopril entre pacientes que não apresentaram resposta ao tratamento com outros inibidores de ECA.

O acompanhamento do tratamento foi de 3 meses e a idade média dos pacientes foi de 60,3 +/-9,8 anos. Os resultados mostraram que após o terceiro mês de tratamento, houve diminuição de 26,2 mmHg na pressão arterial sistólica e uma diminuição de 12,6 mmHg na pressão arterial diastólica. O estudo PREFER demonstrou a eficácia anti-hipertensiva e segurança do perindopril entre pacientes que não tiveram resposta ao tratamento com outros inibidores da ECA e em adição também demonstrou a significativa redução da pressão do pulso, o qual é um fator de risco para eventos cardiovasculares.

Referências Bibliográficas: Antihypertensive Efficacy of Perindopril 5-10 mg/day in Primary Health Care. An open -label, prospective, observational study: PREFER Study. Clinical Drug Investig 2009; 29 (12).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Grupo farmacoterapêutico: inibidores da ECA.

Mecanismo de ação:

O perindopril é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina I em angiotensina II (Enzima Conversora de Angiotensina – ECA). A enzima de conversão, ou quinase, é uma exopeptidase que permite a conversão da angiotensina I no vasoconstritor angiotensina II, e, por outro lado, causa a degradação da substância vasodilatadora bradicinina em heptapeptídeo inativo. A inibição da ECA resulta na redução da angiotensina II no plasma, que leva a um aumento da atividade da renina plasmática (pela inibição do feedback negativo de liberação da renina) e reduz a secreção de aldosterona. Uma vez que a ECA inativa a bradicinina, a inibição da ECA também resulta em um aumento da atividade local e circulatória do sistema calicreína-quinina (e consequentemente ativação do sistema prostaglandina). É possível que este mecanismo

contribua para a ação dos inibidores da ECA em reduzir a pressão arterial e seja parcialmente responsável por certos efeitos adversos (como por exemplo, a tosse).

O perindopril age por intermédio de seu metabólito ativo, o perindoprilato. Os outros metabólitos não demonstraram nenhuma inibição da atividade da ECA *in vitro*.

Eficácia clínica e segurança:

O perindopril é ativo em todos os estágios da hipertensão: leve, moderada ou grave. Uma redução nas pressões arteriais sistólica e diastólica é observada tanto no paciente em posição supina quanto ortostática.

O perindopril reduz a resistência vascular periférica, levando a uma redução na pressão arterial. Como consequência, o fluxo sanguíneo periférico aumenta, sem nenhum efeito na frequência cardíaca.

Geralmente ocorre o aumento no fluxo sanguíneo renal, enquanto a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) permanece inalterada.

A atividade anti-hipertensiva é máxima entre a 4^a e a 6^a hora após a administração de uma dose única e é mantida por no mínimo 24 horas: os efeitos no vale são aproximadamente 87-100% dos efeitos no pico.

A diminuição da pressão sanguínea ocorre rapidamente. Em pacientes que respondem ao tratamento, a normalização da pressão arterial é alcançada após 1 mês de tratamento e é mantida sem ocorrência de taquifilaxia.

A interrupção do tratamento não causa efeito rebote.

O perindopril reduz a hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Em humanos, o perindopril demonstrou propriedades vasodilatadoras, promovendo aumento da elasticidade das artérias de grande calibre e redução da relação média-luz das artérias de pequeno calibre.

Quando necessário, a combinação de um inibidor da ECA com um diurético tiazídico resulta em efeitos sinérgicos. Esta associação também pode diminuir o risco de hipocalêmia induzida pelo tratamento diurético.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção:

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.

O perindopril é uma pró-droga. Vinte e sete% 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.

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

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

Distribuição:

O volume de distribuição é aproximadamente 0,2 l/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.

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.

População especial:

A eliminação do perindoprilato é reduzida em pacientes idosos, e também em pacientes com insuficiências cardíacas ou renais. O ajuste da dosagem na insuficiência renal é desejável dependendo da gravidade da insuficiência (clearance de creatinina).

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

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.

Dados de segurança pré-clínicos:

Nos estudos de toxicidade oral crônica (em ratos e macacos), o órgão-alvo foi o rim, com danos reversíveis. Não foi observada mutagenicidade nos estudos *in vitro* ou *in vivo*.

Os estudos toxicológicos sobre a reprodução (em ratos, camundongos, coelhos e macacos) não demonstraram sinais de embriotoxicidade ou teratogenicidade. No entanto, a classe dos IECA tem demonstrado causar eventos adversos sobre o desenvolvimento fetal tardio, resultando em morte fetal e efeitos congênitos em roedores e coelhos: foram observadas lesões renais e um aumento na mortalidade peri e pós-natal. A fertilidade não foi prejudicada tanto em ratos fêmeas como em machos.

Não foi observada carcinogenicidade nos estudos de longo prazo em ratos e camundongos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ACERTIL 10mg não deve ser utilizado nas seguintes situações:

- pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente ou a qualquer outro inibidor da ECA;
- pacientes com histórico de angioedema associada a uma terapia de inibidor de ECA prévia;
- pacientes com angioedema idiopático ou hereditário;
- em gestantes no 2º e 3º trimestre de gravidez;
- uso concomitante com alisquiroeno em pacientes com diabetes mellitus ou disfunção renal ($\text{TFG} < 60\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$).

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Doença arterial coronariana estável:

Se um episódio de angina pectoris instável (grave ou não) ocorrer durante o primeiro mês de tratamento com perindopril, uma cuidadosa avaliação do risco/benefício deve ser realizada antes da continuação do tratamento.

Hipotensão:

Inibidores da ECA podem causar uma queda da pressão arterial. Hipotensão sintomática é raramente vista em pacientes que apresentam hipertensão sem complicações e é mais provável ocorrer em pacientes que apresentam depleção de volume, por exemplo, por terapia diurética, dieta com restrição de sal, diálises, diarreia ou vômito, ou quem possui hipertensão grave dependente de renina. Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, associada ou não à insuficiência renal, hipotensão sintomática foi observada. Isto é mais provável ocorrer em pacientes com insuficiência cardíaca mais grave, como reflexo do uso de altas doses de diuréticos de alça, hiponatremia ou comprometimento da função renal. Em pacientes com risco aumentado de hipotensão sintomática, o início da terapia e ajuste de dose devem ser monitorados atentamente. Considerações similares devem ser aplicadas a pacientes com doença isquêmica cardíaca ou doença cerebrovascular porque nestes pacientes uma redução acentuada da pressão arterial pode resultar em um infarto do miocárdio ou acidente cerebrovascular.

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

Em alguns pacientes com insuficiência cardíaca congestiva que possuem pressão arterial normal ou baixa, uma redução adicional da pressão arterial sistêmica pode ocorrer ao se administrar ACERTIL 10mg. Este é um efeito esperado e normalmente não resulta na suspensão do tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática, uma redução da dose ou a suspensão do tratamento poderá ser necessária.

Estenose das valvas aórtica e mitral/ Cardiomiotipatia hipertrófica:

Assim como outros inibidores da ECA, ACERTIL 10mg deve ser administrado com precaução em pacientes com estenose da valva mitral e obstrução no fluxo de saída do ventrículo esquerdo como a estenose aórtica ou cardiomiotipatia hipertrófica.

Disfunção renal:

Em casos de disfunção renal (clearance da creatinina <60 ml/min) a dosagem inicial de perindopril deve ser ajustada de acordo com o clearance da creatinina do paciente e então em função da resposta do paciente ao tratamento. Uma rotina de monitoração dos níveis de potássio e creatinina fazem parte da prática médica normal para esses pacientes.

Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, hipotensão após o início da terapia com inibidores da ECA pode levar mais adiante a uma disfunção renal. Insuficiência renal aguda, geralmente reversível, foi reportada nestas situações.

Em alguns pacientes com estenose bilateral da artéria renal, ou estenose arterial de rim único, que foram tratados com inibidores da ECA, foi observado o aumento dos níveis de uréia sanguínea e creatinina sérica, situação geralmente reversível com a descontinuação do tratamento. Isto é mais provável de ocorrer em pacientes com insuficiência renal. Caso o paciente também tenha hipertensão renovascular, existe um risco maior de hipotensão grave e insuficiência renal. Nestes pacientes, o tratamento deve ser iniciado sob estreita supervisão médica com doses baixas e cuidadosa titulação da dose. Uma vez que o tratamento com diuréticos pode ser um fator contribuinte para a situação descrita anteriormente, recomenda-se descontinuar o tratamento com os diuréticos e monitorar a função renal durante as primeiras semanas de terapia com o ACERTIL 10mg.

Alguns pacientes hipertensos sem uma aparente doença renovascular pré-existente tem desenvolvido um aumento nos níveis de uréia sanguínea e creatinina sérica, geralmente em escala menor e transitória, especialmente quando o ACERTIL 10mg for administrado em concomitância com um diurético. Isto é mais propenso a ocorrer em pacientes com uma disfunção renal pré-existente. A redução na dosagem e/ou descontinuação do diurético e/ou do ACERTIL 10mg pode ser necessária.

Pacientes em hemodiálise:

Reações anafilactoides foram descritas em pacientes em diálise com membranas de alta permeabilidade, 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.

Transplante Renal:

Não existe experiência da administração de ACERTIL 10mg em pacientes que realizaram recentemente um transplante renal.

Hipersensibilidade/angioedema:

Angioedema de face, extremidade, lábios, membranas mucosas, língua, glote e/ou laringe foram raramente reportados em pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo o ACERTIL 10mg. Isto pode ocorrer a qualquer momento da terapia. Nestes casos, ACERTIL 10mg deve ser descontinuado imediatamente e uma monitoração apropriada deve ser iniciada e continuada até que ocorra o completo desaparecimento dos sintomas. Edemas envolvendo somente face e lábios geralmente não necessitam de tratamento, embora os anti-histamínicos sejam úteis para alívio dos sintomas.

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 de emergência deve ser prontamente administrada. Isto pode incluir a administração de adrenalina e/ou a manutenção das vias aéreas périvas. O paciente deve ficar sob estreita supervisão médica até o completo e permanente desaparecimento dos sintomas ocorridos.

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.

Angiodema 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.

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

Reações anafiláticas durante dessensibilização:

Pacientes tratados com inibidores da ECA durante tratamento de dessensibilização (ex.: veneno de himenópteros) apresentaram reações anafiláticas. Nestes mesmos pacientes, essas reações foram evitadas com a suspensão temporária dos inibidores da ECA, reaparecendo com a retomada inadvertida da medicação.

Insuficiência hepática:

Raramente, os inibidores da ECA tem sido associados a uma síndrome que se inicia com icterícia colestática e evolui para necrose hepática fulminante e algumas vezes morte. O mecanismo desta síndrome ainda é desconhecido. Pacientes em tratamento com inibidores da ECA que desenvolvam icterícia ou elevações significativas das enzimas hepáticas devem interromper o tratamento com o inibidor da ECA e receber acompanhamento médico apropriado.

Neutropenia/Agranulocitose/Trombocitopenia/Anemia:

Neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia foram reportados 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 doenças vasculares do colágeno, em tratamento com imunossupressores e com allopurinol 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.

Raça:

Os inibidores da ECA apresentam maior risco de causarem angioedema em pacientes negros do que em pacientes de outras raças. Assim como os outros inibidores da ECA, o perindopril pode ser menos efetivo na redução da pressão arterial em indivíduos negros do que em pacientes de outras raças, possivelmente devido a uma alta prevalência de hipertensão com renina baixa na população de hipertensos negros.

Tosse:

Tosse foi relatada em pacientes que fizeram uso de inibidores da ECA. A tosse é caracterizada por ser não produtiva, persistente e pelo fato de desaparecer quando o tratamento é interrompido. A indução de tosse pelos inibidores da ECA deve ser levada em consideração como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia / anestesia:

Em pacientes que serão submetidos a cirurgia de grande porte ou durante anestesia com agentes hipotensores, ACERTIL 10mg pode bloquear a formação da angiotensina II, secundária a uma liberação compensatória de renina. O tratamento com ACERTIL 10mg deverá ser interrompido um dia antes da cirurgia. Se ocorrer uma hipotensão e esta for considerada como sendo causada por este mecanismo, poderá ser corrigida por expansão de volume.

Hipercalemia:

Elevações nos níveis de potássio sérico foram observadas em alguns pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo o perindopril. Pacientes com risco de 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 poupadões de potássio (por exemplo, espironolactona, epleronona, triantereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio; ou aqueles pacientes que utilizam outras drogas associadas à elevação do potássio sérico (ex.: heparina). O uso de diuréticos poupadões 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 fatal. Se o uso concomitante com os agentes acima mencionados for considerado como necessário, um monitoramento regular do potássio sérico é recomendado.

Pacientes diabéticos:

Em pacientes diabéticos tratados com agentes antidiabéticos orais ou insulina, o controle glicêmico deve ser estritamente monitorado durante o primeiro mês de tratamento com o inibidor da ECA.

Lítio

A associação do lítio com o perindopril geralmente não é recomendada.

Medicamentos poupadões de potássio, suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio: A combinação de perindopril com medicamentos poupadões de potássio, suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio geralmente não é recomendada.

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona:

Hipotensão, síncope, AVC, hipercalemia, e mudanças na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) foram relatadas em indivíduos susceptíveis, especialmente se estiverem em uso de medicamentos concomitantes que afetem este sistema. 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.

Combinação com alisquireno é contraindicada em pacientes com diabetes mellitus ou insuficiência renal ($\text{TFG} < 60\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$).

Excipientes:

Devido a presença de lactose, pacientes com problemas hereditários de intolerância à galactose, má-absorção de glicose-galactose, ou deficiência de Lapp lactase não devem tomar este medicamento.

Atenção: Este medicamento contém açúcar (lactose), portanto deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

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, ACERTIL 10mg 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.

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

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

Evidências epidemiológicas referentes ao risco de teratogenicidade seguido 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, ACERTIL 10mg 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 perindopril durante o segundo trimestre da gravidez, uma verificação por ultrassom da função renal e do crânio é recomendada. Crianças as quais as mães tenham tomado um inibidor da ECA devem ser rigorosamente observados por conta da hipotensão.

Lactação:

Não se sabe se o perindopril é excretado no leite materno. Desta forma, o uso de ACERTIL 10mg não é recomendado em mulheres que estejam amamentando e tratamentos alternativos com um melhor perfil de segurança estabelecido durante a amamentação são preferíveis, especialmente em recém-nascidos ou prematuros.

Fertilidade:

Não houve efeito sobre o desempenho reprodutivo ou fertilidade.

Uso em crianças e adolescentes:

A eficácia e segurança de uso do ACERTIL 10mg em crianças e adolescentes ainda não foram bem estabelecidas. Desta forma, o uso deste produto em crianças e adolescentes não é recomendado.

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

ACERTIL 10mg não tem influência direta na habilidade de dirigir e usar máquinas mas reações individuais relatadas como diminuição da pressão arterial podem ocorrer em alguns pacientes, principalmente no início do tratamento ou em combinação com outro medicamento anti-hipertensivo. Como resultado a habilidade de dirigir ou operar máquina pode ser prejudicada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Drogas que induzem a hipercalemia:

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

Uso concomitante contraindicado:

Alisquireno

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

Uso concomitante não recomendado:

Alisquireno

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

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

Foi relatado na literatura que pacientes com doença aterosclerótica estável, insuficiência cardíaca, 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 ex. pela combinação de um inibidor de ECA com um antagonista de receptores de angiotensina II) deve ser limitado a cada caso individualmente, conforme acompanhamento rigoroso da função renal, nível de potássio, e pressão arterial.

Estramustina:

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

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

Hipercalaemia (potencialmente letal), especialmente em conjunto com insuficiência ou disfunção renal (efeitos hipercalêmicos aditivos).

A combinação com as drogas acima mencionadas não é recomendada. Se o uso concomitante é no entanto indicado, eles devem ser usados com precaução e com frequente monitoração do potássio sérico. Para uso da espironolactona na insuficiência cardíaca, veja abaixo.

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 de perindopril com o lítio não é recomendado, mas, se esta associação for necessária, deve ser realizado um cuidadoso monitoramento dos níveis do lítio sérico.

Uso concomitante que requerem cuidados especiais:

Agentes antidiabéticos (insulinas, 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 surgimento de uma hipoglicemia. Este fenômeno é mais facilmente observado durante as primeiras semanas do tratamento associado e em pacientes com insuficiência renal.

Baclofeno:

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

Diuréticos não poupadores de potássio:

Pacientes em uso de diuréticos e, especialmente aqueles nos quais ocorrem 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 do 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 dosagem e aumentado progressivamente.

Na insuficiência cardíaca congestiva tratada com diurético, o inibidor da ECA deve ser iniciado com uma dosagem muito baixa, possivelmente depois reduzindo a 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.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) inclusive ácido acetilsalicílico (aspirina) ≥ 3g por dia:

A administração de drogas do tipo AINEs pode reduzir o efeito anti-hipertensivo dos inibidores da ECA (por exemplo: ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e AINEs não-seletivos). O uso concomitante de inibidores da ECA e AINE pode 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 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.

Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):

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

Antidepressivos tricíclicos / Antipsicóticos / Anestésicos:

O uso concomitante de certos produtos anestésicos, antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos com inibidores da ECA pode resultar em uma redução adicional da pressão sanguínea.

Simpaticomiméticos:

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

Ouro:

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ACERTIL10mg deve ser guardado na sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

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:

ACERTIL10mg é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos verdes, redondos, gravados em uma face com  e na outra face com um coração.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

| ACERTIL 10mg deve ser administrado sempre em uma dose única diária, pela manhã antes das refeições.

A posologia deve ser individualizada de acordo com o perfil do paciente e com a resposta da pressão arterial.

Uso Oral

ACERTIL pode ser utilizado em monoterapia ou associado com outras classes de anti-hipertensivos. A dose inicial recomendada é de 5mg em tomada única pela manhã.

Pacientes com o sistema renina-angiotensina-aldosterona fortemente ativado (em particular, hipertensão renovascular, depleção de volume e/ou salina, descompensação cardíaca ou hipertensão grave) podem experimentar uma queda excessiva na pressão arterial após a dose inicial. Uma dose inicial de 2,5mg é recomendada para estes pacientes e o início do tratamento deve ser realizado com supervisão médica.

A dose poderá ser aumentada para 10mg uma vez ao dia após um mês de tratamento.

Uma hipotensão sintomática pode ocorrer após o início do tratamento com ACERTIL 10mg; sendo mais provável em pacientes que estão sendo tratados conjuntamente com diuréticos. Recomenda-se precaução uma vez que estes pacientes podem estar com depleção de volume e/ou salina.

Se possível, o diurético deverá ser interrompido 2 a 3 dias antes do início do tratamento com ACERTIL 10mg.

Nos pacientes hipertensos nos quais o diurético não pode ser descontinuado, o tratamento com ACERTIL pode ser iniciado com uma dose de 2,5mg. A função renal e o nível de potássio sérico deverão ser monitorados. A dose seguinte de ACERTIL deverá ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial. Caso seja necessário, a terapia com diuréticos poderá ser retomada.

Em pacientes idosos, o tratamento deve ser iniciado com uma dose de 2,5mg que poderá ser progressivamente aumentada para 5mg após um mês de tratamento e posteriormente para 10mg, caso necessário, dependendo da função renal (vide tabela 1).

| População especial:

| Pacientes com disfunção renal:

Nos casos de disfunção renal a dosagem de ACERTIL baseada no clearance de creatinina, conforme tabela abaixo:

Tabela 1: Ajuste de dose na disfunção renal:

Clearance de creatinina (ml/min)	Dose recomendada
$\text{Cl}_{\text{cr}} \geq 60$	5mg por dia
$30 < \text{Cl}_{\text{cr}} < 60$	2,5mg por dia
$15 < \text{Cl}_{\text{cr}} < 30$	2,5mg em dias alternados
Pacientes em hemodiálise*	
$\text{Cl}_{\text{cr}} < 15$	2,5mg no dia da diálise

*Em pacientes em hemodiálise: o clearance da diálise do perindoprilato é de 70 ml/min. A dose de ACERTIL deve ser administrada após a diálise.

| Pacientes com disfunção hepática:

Não é necessário um ajuste de dose em pacientes com disfunção hepática.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

a. Resumo do perfil de segurança:

O perfil de segurança do perindopril é consistente com o perfil de segurança de um inibidor da ECA: A mais frequentes reações adversas relatadas nos estudos clínicos e observadas com perindopril são: tontura, dor de cabeça, parestesia, vertigem, distúrbios visuais, zumbido, hipotensão, tosse, dispneia, dor abdominal, constipação, diarreia, disgeusia, dispepsia, náusea, vômito, prurido, erupção cutânea, cãibras musculares e astenia.

b. Lista tabelada das reações adversas:

As seguintes reações adversas foram observadas durante estudos clínicos e/ou pós-comercialização com perindopril e estão listadas abaixo com as suas respectivas incidências:

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

Classe de Sistema de Órgãos	Termo Preferido	Frequência
Alteração do sistema sanguíneo e linfático	Eosinofilia	Incomum*
	Agranulocitose ou pancitopenia	Muito rara
	Diminuição da hemoglobina e	

	hematócrito	
	Leucopenia/neutropenia	
	Em pacientes com deficiência congênita da G-6PDH	
	Trombocitopenia	
Alterações do metabolismo e nutricionais	Hipoglicemia	Incomum*
	Hipercalemia reversível com a descontinuação	
	Hiponatremia	
Alterações psiquiátricas:	Alterações do humor ou do sono	Incomum
Alterações do sistema nervoso	Tontura	Comum
	Dor de cabeça	
	Parestesia	
	Vertigem	Incomum*
	Sonolência	
	Síncope	
	Confusão	Muito rara
Alterações Visuais	Distúbios visuais	Comum
Alterações do ouvido ou labirinto	Zumbido	Comum
Alterações Cardíacas	Palpitações	Incomum*
	Taquicardia	
	Angina pectoris	Muito rara
	Arritmia	
	Infarto do miocárdio, secundário a uma hipotensão excessiva em pacientes de alto risco	
Alterações vasculares	Hipotensão (e efeitos relacionados à hipotensão)	Comum
	Vasculite	Incomum*
	AVC secundário a uma hipotensão excessiva em pacientes de alto risco	Muito rara
Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Comum
	Dispneia	Incomum
	Broncoespasmo	
	Pneumonia eosinofílica	
	Rinite	Muito rara
Alterações gastrointestinais	Dor abdominal	Comum
	Constipação	
	Diarreia	
	Disgeusia	
	Dispepsia	
	Náusea	
	Vômito	
	Boca seca	Incomum
	Pancreatite	Muito rara
Alterações hepato-biliares	Hepatite tanto citolítica quanto colestática	Muito rara
Alterações da pele e tecido subcutâneo	Prurido	Comum
	Erupção cutânea	
	Urticária	
	Angioedema da face, extremidades, lábios, membranas	Incomum

	das mucosas, língua, glote e/ou laringe	
	Reações fotossensíveis	Incomum*
	Penfigóide	
	Hiperidrose	Incomum
	Eritema multiforme	Muito rara
Alterações do tecido conjuntivo e músculo esquelético	Câibras musculares	Comum
	Artralgia	Incomum*
	Mialgia	
Alterações renal e urinária	Insuficiência renal	Incomum
	Falência renal aguda	Muito rara
Alterações no sistema reprodutivo	Disfunção erétil	Incomum
Alterações gerais e condições do local de administração	Astenia	Comum
	Dor no peito	
	Mal estar	Incomum*
	Edema periférico	
	Pirexia	
Investigacionais	Aumento na concentração da uréia plasmática	
	Aumento na concentração da creatinina plasmática	Incomum*
	Elevação da bilirrubina sérica	
	Elevação das enzimas hepáticas	Rara
Ferimento, envenenamento e complicações de intervenções	Queda	Incomum*

*Frequência calculada a partir dos estudos clínicos para os eventos adversos de relatos espontâneos

Atenção: este produto é um medicamento novo 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 de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os dados disponíveis sobre a superdosagem no homem são limitados. Sintomas associados com a superdosagem dos inibidores da ECA podem incluir hipotensão, choque circulatório, distúrbios eletrolíticos, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, vertigem, ansiedade e tosse. O tratamento recomendado para a superdosagem é a infusão intravenosa com uma solução de cloreto de sódio 9mg/ml (0,9%). Se ocorrer uma hipotensão, esta deve ser revertida colocando o paciente deitado de costas com a cabeça baixa. Se disponível, um tratamento com infusão de angiotensina II e/ou catecolaminas intravenosa também pode ser considerado. O perindopril pode ser removido da circulação por hemodiálise. A terapia com marca-passo é indicada para uma bradicardia que não responda a terapia. Os sinais vitais, níveis de eletrólitos séricos e as concentrações de creatinina devem ser monitorados continuamente.

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

DIZERES LEGAIS:

MS N° 1.1278.0074

Farm. Responsável: Patrícia Kasesky de Avellar – CRF-RJ nº 6350

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Fabricado por: Les Laboratoires Servier Industrie
45520 Gidy – França

Importado por: Laboratórios Servier do Brasil Ltda
Estrada dos Bandeirantes, nº 4211, Jacarepaguá – CEP: 22.775-113
Rio de Janeiro – RJ – Indústria Brasileira
CNPJ: 42.374.207/0001-76
Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800-7033431

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 06/05/2014.

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/01/2014	0052024/14 -1	Inclusão inicial de texto de bula					<ul style="list-style-type: none"> • Resultados e Eficácia • Características Farmacológicas • Contraindicações • Advertências e Precauções • Interações medicamentosas • Cuidados de Armazenamento do medicamento • Modo de usar • Reações adversas • Quando não devo usar este medicamento? • O que devo saber antes de usar este medicamento? • Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? • Como devo usar este medicamento? • Quais os males que este medicamento pode me causar? 	VP e VPS	2,5 MG COM REV OR CT TB PLAS X 15 2,5 MG COM REV OR CT TB PLAS X 30 2,5 MG COM REV OR CT TB PLAS X 60 5 MG COM REV OR CT TB PLAS X 15 5 MG COM REV OR CT TB PLAS X 30 5 MG COM REV OR CT TB PLAS X 60 10 MG COM REV OR CT TB PLAS X 15 10 MG COM REV OR CT TB PLAS X 30 10 MG COM REV OR CT TB PLAS X 60

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/01/2014	0076646/ 14-1	Notificaç ão de Alteraç ão de texto de bula					<ul style="list-style-type: none"> • Interações medicamentosas 	VPS	2,5 MG COM REV OR CTTB PLAS X 15 2,5 MG COM REV OR CTTB PLAS X 30 2,5 MG COM REV OR CTTB PLAS X 60 5 MG COM REV OR CTTB PLAS X 15 5 MG COM REV OR CTTB PLAS X 30 5 MG COM REV OR CTTB PLAS X 60 10 MG COM REV OR CTTB PLAS X 15 10 MG COM REV OR CTTB PLAS X 30 10 MG COM REV OR CTTB PLAS X 60

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/04/2014	026151814	Notificaç ão de Alteraç ão de texto de bula					<ul style="list-style-type: none"> • Identificação do medicamento 	VP e VPS	2,5 MG COM REV OR CTTB PLAS X 15 2,5 MG COM REV OR CTTB PLAS X 30 2,5 MG COM REV OR CTTB PLAS X 60 5 MG COM REV OR CTTB PLAS X 15 5 MG COM REV OR CTTB PLAS X 30 5 MG COM REV OR CTTB PLAS X 60 10 MG COM REV OR CTTB PLAS X 15 10 MG COM REV OR CTTB PLAS X 30 10 MG COM REV OR CTTB PLAS X 60

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Notificaç ão de Alteraçã o de texto de bula					<ul style="list-style-type: none"> • Quando não devo usar este medicamento? 	VP	2,5 MG COM REV OR CTTB PLAS X 15 2,5 MG COM REV OR CTTB PLAS X 30 2,5 MG COM REV OR CTTB PLAS X 60 5 MG COM REV OR CTTB PLAS X 15 5 MG COM REV OR CTTB PLAS X 30 5 MG COM REV OR CTTB PLAS X 60 10 MG COM REV OR CTTB PLAS X 15 10 MG COM REV OR CTTB PLAS X 30 10 MG COM REV OR CTTB PLAS X 60