

ATACAND[®] Comb
candesartana cilexetila + felodipino

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Comprimidos + Comprimidos de liberação prolongada

candesartana cilexetila 16 mg + felodipino 2,5 mg

candesartana cilexetila 16 mg + felodipino 5 mg

ATACAND® Comb
candesartana cilexetila + felodipino

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ATACAND® Comb
candesartana cilexetila + felodipino

APRESENTAÇÕES

ATACAND Comb é composto de dois medicamentos individuais, dispostos em uma mesma embalagem. A candesartana faz parte de uma classe de medicamentos chamada de bloqueadores dos receptores de angiotensina II e o felodipino pertence à classe chamada de antagonistas dos canais de cálcio. O uso dos dois medicamentos aumenta a eficácia para a redução da pressão arterial.

Comprimidos + Comprimidos de liberação prolongada

candesartana cilexetila 16 mg + felodipino 2,5 mg.

candesartana cilexetila 16 mg + felodipino 5 mg.

Em embalagem contendo:

- 30 comprimidos de candesartana cilexetila + 30 comprimidos de liberação prolongada de felodipino.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Comprimidos de candesartana cilexetila 16 mg

Cada comprimido contém 16 mg de candesartana cilexetila.

Excipientes: carmelose cálcica, hiprolose, lactose monohidratada, estearato de magnésio, amido de milho, macrogol e óxido de ferro vermelho.

Comprimidos de felodipino 2,5 mg ou 5 mg

Cada comprimido de liberação prolongada contém 2,5 mg ou 5 mg de felodipino.

Excipientes: óleo de rícino hidrogenado polioxil, galato de propila, hipromelose, silicato de alumínio e sódio, celulose microcristalina, lactose anidra, estearil fumarato de sódio, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho (apenas no comprimido de 5 mg), cera de carnaúba e hiprolose.

II) INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ATACAND Comb é indicado para:

- tratamento da hipertensão arterial quando a monoterapia com candesartana ou felodipino são insuficientes para o controle da pressão arterial;
- tratamento da hipertensão arterial em estágios 2 e 3.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A combinação de um bloqueador do receptor de angiotensina II com um antagonista dos canais de cálcio é reconhecidamente eficaz e aditivo, e descrito nas diretrizes mundiais de tratamento da hipertensão arterial.

A combinação de candesartana cilexetila e felodipino foi avaliada em um estudo realizado em idosos com hipertensão arterial sistólica. Foram avaliados 40 pacientes com idade ≥ 65 anos e pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg. O estudo comparou a redução da pressão arterial com candesartana 16 mg *versus* felodipino 5 mg ou a combinação dos dois medicamentos. A candesartana e o felodipino reduziram a pressão arterial em 24 horas de uma forma similar ($12,2 \pm 2,6/ 7,5 \pm 1,8$ e $11,9 \pm 2,2/5,7 \pm 1,4$ mmHg, respectivamente). Com a combinação houve uma maior redução pressão arterial ($21,0 \pm 2,1/11,2 \pm 1,2$ mmHg) quando comparada com as monoterapias ($p < 0,005$). O índice de respondedores também foi maior com a combinação (90%) quando comparado com candesartana (61%) e felodipino (55%). Tanto a combinação quanto a candesartana reduziram a microalbuminúria, sendo que o felodipino não apresentou esse efeito. Os efeitos adversos foram infrequentes e ocorreram em uma menor frequência com a combinação (Morgan T. A comparison of candesartan, felodipine, and their combination in the treatment of elderly patients with systolic hypertension. *AJH*,2002;15:544).

A eficácia de candesartana, felodipino e da combinação foi avaliada em um estudo duplo-cego e cruzado em 30 pacientes hipertensos estágios I e II. Os pacientes receberam candesartana 16 mg, felodipino 5 mg ou a combinação de candesartana 8 mg e felodipino 2,5 mg durante 6 semanas. Depois disso, todos os pacientes receberam a combinação por mais 6 semanas. Nas últimas 6 semanas, os pacientes que tomaram felodipino na primeira fase do estudo fizeram uso de candesartana e os que tomaram candesartana receberam felodipino. Houve uma maior redução da pressão arterial com a combinação ($p < 0,001$) quando comparada com os dois fármacos utilizados em monoterapia. De forma geral, 90% dos pacientes atingiram as metas de redução da pressão arterial com a combinação. (Nalbantgil S et al. Comparison of candesartan and felodipine alone and combined in the treatment of hypertension: a single-center, double-blind, randomized, crossover trial. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*,2003;64:380).

- candesartana cilexetila

Hipertensão

Na hipertensão, a candesartana cilexetila causa uma redução prolongada da pressão arterial, dose-dependente (Dag Elmfeldt *et al.* *Blood Pressure* 2002; 11: 293-301; Morsing P *et al.* *Hypertension* 1999;33:1406-1413). A ação anti-hipertensiva é devida à diminuição da resistência periférica sistêmica, embora a frequência cardíaca, o volume de ejeção e o débito cardíaco não sejam afetados. Não há indícios de hipotensão grave ou exagerada com a primeira dose ou de efeito rebote após a interrupção do tratamento (Belcher G *et al.* *J Hum Hypertens* 1997;11(supl2) S85-S89).

A candesartana cilexetila pode ser usada como monoterapia ou em combinação com outras substâncias anti-hipertensivas, como os diuréticos tiazídicos (Koenig W Clin Drug Invest 2000;19:239-46; Belcher G *et al.* J Hum Hypertens 1997;11(supl2) S85-S89) e os antagonistas de cálcio diidropiridínicos (Lindholm LH *et al.* Journal of Hypertension 2003, 21(8); Trefor Morgan and Adrienne Anderson. AJH-June 2002, 15(6); V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2006) para melhorar a eficácia.

A candesartana cilexetila é igualmente eficaz nos pacientes, independentemente da idade e do sexo. A candesartana cilexetila é efetiva na redução da pressão sanguínea independentemente da raça, embora o efeito seja um pouco menor em pacientes negros (população usualmente com baixa renina). Isso é geralmente comum para substâncias que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (F. Zannad & R. Fay. Fundamental & Clinical Pharmacology 21, 2007, 181-190).

A candesartana cilexetila aumenta o fluxo sanguíneo renal e mantém ou aumenta a taxa de filtração glomerular, enquanto a resistência vascular renal e a fração de filtração são reduzidas. A candesartana cilexetila também reduz a excreção de albumina na urina em pacientes com diabetes mellitus tipo II, hipertensão e microalbuminúria (Zannad F. Blood Pressure 2000; 9 (Suppl 1): 36-39; Grassi G *et al.* J Hypertens 2003;21:1761-9). Em pacientes hipertensos com diabetes mellitus tipo II o tratamento de 12 semanas com candesartana cilexetila 8 mg a 16 mg não teve efeitos adversos na glicemia ou no perfil lipídico (Mogensen CE *et al.* BMJ. 2000; 321: 1440-4; Lindholm LH *et al.* Journal of Hypertension 2003, 21(8)).

No estudo SCOPE - Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (Estudo em Cognição e Prognóstico em Idosos), os efeitos do tratamento anti-hipertensivo com candesartana cilexetila na morbidade e na mortalidade cardiovascular, na função cognitiva e na qualidade de vida foram avaliados em 4.937 pacientes idosos (70 - 89 anos) com hipertensão (Pressão Arterial Sistólica (PAS) 160-179 mmHg e/ou Pressão Arterial Diastólica (PAD) 90-99 mmHg). A tabela a seguir mostra os resultados do estudo para o desfecho primário (eventos cardiovasculares (CV) importantes) e seus componentes. Ambos os regimes de tratamento abaixaram efetivamente a pressão arterial sistólica e diastólica e foram geralmente bem tolerados. A função cognitiva e a qualidade de vida foram mantidas de maneira apropriada em ambos os grupos do tratamento (Trenkwalder JH *et al.* J Hypertens 2006; 24(Suppl 1): S107-S114; Papademetriou V *et al.* JACC 2004; 44(6); 1175-80).

	Nº de pacientes que manifestaram um evento CV pela primeira vez			
	candesartana cilexetila* (N=2.477)	Controle* (N=2.460)	Risco relativo (IC 95%)	Valor-p
Eventos CV importantes	242	268	0,89 (0,75-1,06)	0,19
- Mortalidade CV	145	152	0,95 (0,75-1,19)	0,63
- AVC não fatal	68	93	0,72 (0,53-0,99)	0,04
- Infarto do miocárdio não-fatal	54	47	1,14 (0,77-1,68)	0,52

*Qualquer tratamento anti-hipertensivo prévio foi padronizado para hidroclorotiazida 12,5 mg, uma vez ao dia, antes da randomização. Outro tratamento anti-hipertensivo foi adicionado à medicação do estudo duplo-cego (candesartana cilexetila 8-16 mg ou placebo, uma vez ao dia) se a PAS se manteve \geq 160 mmHg e/ou PAD \geq 90 mmHg. Tal tratamento adicional foi administrado em 49% e 66% dos pacientes nos grupos de candesartana cilexetila e no grupo controle, respectivamente.

- felodipino

A eficácia do felodipino no tratamento da hipertensão arterial foi comprovada em um estudo importante de grande porte. O estudo HOT (Hypertension Optimal Treatment) avaliou 18.790 pacientes por um período de 4,9 anos. O objetivo do estudo foi avaliar a associação entre eventos cardiovasculares e a redução da pressão arterial. O estudo mostrou que a redução intensa da hipertensão nos pacientes que iniciaram a terapia com o

felodipino, levou a uma redução de eventos cardiovasculares e da mortalidade cardiovascular (Hansson, L *et al.* Lancet. 1998; 351: 1755).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ATACAND Comb combina a atividade anti-hipertensiva de dois agentes, um antagonista do receptor AT₁ da angiotensina II (candesartana cilexetila) e um antagonista do canal de cálcio altamente seletivo (felodipino).

Propriedades Farmacodinâmicas

- candesartana cilexetila

A angiotensina II é o hormônio vasoativo primário do sistema renina-angiotensina-aldosterona e exerce um significativo papel na fisiopatologia da hipertensão, insuficiência cardíaca e outros transtornos cardiovasculares.

Também exerce um importante papel na patogênese da hipertrofia e lesões de órgãos alvo. Os principais efeitos fisiológicos da angiotensina II, como a vasoconstrição, estimulação da aldosterona, regulação da homeostase do sal e da água e a estimulação do crescimento celular, são mediados via receptor do tipo 1 (AT₁).

A candesartana cilexetila é um pró-fármaco adequado para o uso oral, sendo rapidamente convertido ao fármaco ativo candesartana, por hidrólise de éster durante a absorção no trato gastrointestinal.

A candesartana é um antagonista do receptor da angiotensina II, seletivo para receptores AT₁, com forte ligação e lenta dissociação dos mesmos, não apresentando atividade agonista.

A candesartana não inibe a enzima conversora de angiotensina (ECA), que converte a angiotensina I para angiotensina II e degrada a bradicinina. Como não há efeito na degradação da bradicinina, é improvável que os antagonistas dos receptores de angiotensina II sejam associados com tosse. Em estudos clínicos controlados que compararam a candesartana com inibidores da ECA, a incidência de tosse foi menor nos pacientes que receberam candesartana. A candesartana não se liga ou bloqueia outros receptores hormonais ou canais de íons conhecidos por serem importantes na regulação cardiovascular. O antagonismo dos receptores AT₁ da angiotensina II resulta em aumento relacionado à dose da atividade da renina plasmática, das concentrações de angiotensina I e angiotensina II e em uma diminuição da concentração plasmática de aldosterona.

- felodipino

O felodipino é um antagonista do canal de cálcio altamente seletivo da musculatura lisa vascular, o qual diminui a pressão arterial pela redução da resistência vascular sistêmica. Devido ao seu alto grau de seletividade pela musculatura lisa arteriolar, o felodipino não tem efeito direto na contratilidade ou na condução cardíaca nas doses terapêuticas. Devido à ausência de efeito na musculatura lisa venosa ou no controle vasomotor adrenérgico, o felodipino não está associado com hipotensão ortostática.

O felodipino possui um efeito natriurético/diurético discreto, não ocorrendo retenção de líquidos.

O felodipino é eficaz em todos os graus de hipertensão. Pode ser usado como monoterapia ou em combinação com outros anti-hipertensivos, como, por exemplo, betabloqueadores, diuréticos ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), para alcançar um maior efeito anti-hipertensivo. O felodipino reduz tanto a pressão arterial sistólica quanto a diastólica e pode ser usado em hipertensão sistólica isolada.

O felodipino mantém sua ação anti-hipertensiva durante terapia concomitante com medicamentos antiinflamatórios não-hormonais (AINHs).

O felodipino possui efeito antianginoso e anti-isquêmico devido à melhora do equilíbrio entre o suprimento e a demanda de oxigênio para o miocárdio. A resistência vascular coronariana é diminuída e o fluxo sanguíneo coronariano, bem como o suprimento de oxigênio para o miocárdio são aumentados pelo felodipino devido à dilatação de artérias e arteríolas epicárdicas. O felodipino impede eficazmente o vasoespasm coronariano. A redução da pressão arterial sistêmica causada pelo felodipino leva à diminuição da pós-carga do ventrículo esquerdo e da demanda de oxigênio para o miocárdio.

O felodipino melhora a tolerabilidade ao exercício e reduz os ataques anginosos em pacientes com angina de peito estável, induzida por esforço. Em pacientes com angina vasoespástica, o felodipino reduz tanto a isquemia miocárdica sintomática como a assintomática. O felodipino pode ser utilizado como monoterapia ou em associação com beta-bloqueadores em pacientes com angina de peito estável.

O felodipino é eficaz e bem tolerado em pacientes adultos, independentemente da idade e da raça, sendo também bem tolerado na presença de doenças concomitantes como: insuficiência cardíaca congestiva, asma e outras doenças pulmonares obstrutivas, função renal alterada, diabetes mellitus, gota, hiperlipidemia, doença de Raynaud e em pacientes que sofreram transplante renal. O felodipino não exerce efeito sobre os níveis de glicose no sangue e sobre o perfil lipídico.

Pode-se considerar a dose de 2,5 mg de felodipino para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada ou segundo critério médico.

- Sítio e mecanismo de ação

A característica farmacodinâmica predominante do felodipino é sua pronunciada seletividade vascular *versus* a miocárdica. Músculos lisos miogenicamente ativos em vasos de resistência arterial são particularmente sensíveis ao felodipino. O felodipino inibe a atividade elétrica e contrátil das células da musculatura lisa vascular por meio de um efeito nos canais de cálcio das membranas celulares.

- Efeito hemodinâmico

O efeito hemodinâmico primário do felodipino é uma redução da resistência vascular periférica total, que conduz a uma diminuição na pressão arterial. Estes efeitos são dose-dependentes. Geralmente, uma redução na pressão arterial é evidente 2 horas após a primeira dose oral e prolonga-se por pelo menos 24 horas, e a relação vale/pico é geralmente bem superior a 50%. As concentrações plasmáticas do felodipino são positivamente correlacionadas à redução da resistência periférica total e da pressão sanguínea.

- Efeitos cardíacos

O felodipino, nas doses terapêuticas, não tem efeito na contratilidade cardíaca, na condução atrioventricular ou no período de refratariedade. Em pacientes com insuficiência cardíaca, o felodipino afeta favoravelmente a função ventricular esquerda, como verificado pela fração de ejeção ou volume de pulsação e não causa ativação neuro-hormonal. Entretanto, o felodipino não parece afetar a sobrevivência. Em pacientes com hipertensão ou angina de peito, o felodipino também pode ser usado em caso de função do ventrículo esquerdo deteriorada.

O tratamento anti-hipertensivo com o felodipino está associado a uma regressão significativa da hipertrofia ventricular esquerda pré-existente.

- Efeitos renais

O felodipino possui um efeito natriurético e diurético devido à redução da reabsorção tubular do sódio filtrado. Esta característica neutraliza a retenção de sal e água observada com outros vasodilatadores. O felodipino não afeta a excreção diária de potássio. A resistência vascular renal é reduzida pelo felodipino. A taxa de filtração glomerular normal não é alterada. Em pacientes com insuficiência renal, a taxa de filtração glomerular pode aumentar. O felodipino não influencia a excreção urinária da albumina. Em pacientes que sofreram transplante renal tratados com ciclosporina, o felodipino reduz a pressão arterial e melhora o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. O felodipino pode também melhorar a função renal dos recém-transplantados.

- Dados de mortalidade/morbidade

No estudo HOT (Hypertension Optimal Treatment), foi estudado o efeito em eventos cardiovasculares maiores (isto é, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular), comparando-se níveis alvo de pressão arterial diastólica (≤ 90 mmHg, ≤ 85 mmHg e ≤ 80 mmHg) com a pressão arterial obtida, usando-se felodipino como terapia basal. Um total de 18.790 pacientes hipertensos (PAD 110-115 mmHg) com idades entre 50 e 80 anos foram acompanhados por um período médio de 3,8 anos (variação de 3,3-4,9). O felodipino foi administrado como monoterapia ou em associação com um betabloqueador e/ou um inibidor da ECA e/ou um diurético. O estudo mostrou benefícios da redução da PAS e da PAD para 139 e 83 mmHg, respectivamente. Cinco a dez eventos cardiovasculares maiores podem ser prevenidos a cada 1.000 pacientes tratados por 1 ano, quando a PAD basal foi reduzida de 105 mmHg para 83 mmHg. Isto implica em uma redução de risco de 30%. A redução ativa da pressão arterial foi particularmente benéfica no subgrupo de pacientes com diabetes mellitus.

De acordo com o estudo STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2), realizado em 6.614 pacientes, com idades entre 70 e 84 anos, antagonistas de cálcio diidropiridínicos (felodipino e isradipino) mostraram o mesmo efeito preventivo da mortalidade e morbidade cardiovascular como de outras classes de fármacos anti-hipertensivos usados comumente – inibidores da ECA, betabloqueadores e diuréticos.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção e distribuição

- candesartana cilexetila

Após a administração oral, a candesartana cilexetila é convertida para a substância ativa candesartana. A biodisponibilidade absoluta da candesartana é de aproximadamente 40% após uma solução oral de candesartana cilexetila.

A biodisponibilidade relativa dos comprimidos em comparação com a solução oral é de aproximadamente 34%, com variabilidade muito pequena. O pico médio de concentração plasmática (C_{max}) ocorre entre 3-4 horas após a ingestão do comprimido. A concentração sérica da candesartana aumenta linearmente com o aumento das doses na faixa de doses terapêuticas. Não foram observadas diferenças relacionadas ao sexo na farmacocinética da candesartana. A área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo (ASC) não é significativamente afetada por alimento.

A candesartana liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas (>99%). O volume aparente de distribuição da candesartana é de 0,1 L/kg.

- felodipino

O felodipino é administrado em comprimidos de liberação prolongada, sendo completamente absorvido no trato gastrointestinal. A disponibilidade sistêmica do felodipino é de aproximadamente 15% e é independente da dose na faixa de doses terapêuticas. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 99%, ligando-se predominantemente à fração de albumina.

Os comprimidos de liberação prolongada produzem uma fase de absorção prolongada do felodipino, o que resulta em concentrações plasmáticas dentro da faixa terapêutica por 24 horas. As concentrações plasmáticas são diretamente proporcionais à dose dentro da faixa de doses terapêuticas de 2,5-10 mg.

O volume de distribuição do felodipino é de aproximadamente 10 L/kg.

- candesartana cilexetila e felodipino

Um estudo de interação farmacocinética com a associação de candesartana cilexetila e felodipino demonstrou não haver interação entre os fármacos quando administrados conjuntamente. Os parâmetros farmacocinéticos testados, C_{max} , ASC e T_{max} encontraram-se dentro do intervalo de confiança de 90%.

Metabolismo e eliminação

- candesartana cilexetila

A candesartana é principalmente eliminada inalterada pelas vias urinária e biliar e apenas uma pequena parte é eliminada pelo metabolismo hepático (CYP2C9). Os estudos de interação disponíveis não indicam efeito nos CYP2C9 e CYP3A4. Com base em dados *in vitro*, não seria esperada qualquer interação *in vivo* com fármacos cujo metabolismo é dependente das isoenzimas do citocromo P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4. A meia-vida de eliminação da candesartana é de aproximadamente 9 horas. Não há acúmulo após a administração de doses múltiplas.

A depuração plasmática total da candesartana é de cerca de 0,37 mL/min/kg, com uma depuração renal de cerca de 0,19 mL/min/kg. A eliminação renal da candesartana ocorre tanto por filtração glomerular como por secreção tubular ativa.

Seguindo uma dose oral de candesartana cilexetila marcada com ^{14}C , cerca de 26% da dose foi excretada na urina como candesartana, e 7% como metabólito inativo, enquanto aproximadamente 56% da dose foi recuperada nas fezes como candesartana e 10% como metabólito inativo.

- felodipino

O felodipino é extensivamente metabolizado no fígado pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4), sendo todos os metabólitos identificados inativos. O felodipino é um fármaco de alta depuração, com uma depuração sanguínea média de 1.200 mL/min. Não há acúmulo significativo durante tratamento a longo prazo.

A meia-vida de eliminação do felodipino é de 11 a 16 horas.

Cerca de 70% da dose administrada é excretada como metabólitos na urina; a fração restante é excretada nas fezes. Menos de 0,5% da dose é recuperada inalterada na urina.

Populações especiais

- candesartana cilexetila

Em idosos (acima de 65 anos), tanto a C_{max} quanto a ASC da candesartana são aumentadas em aproximadamente 50% e 80%, respectivamente, em comparação com indivíduos jovens. Entretanto, a resposta da pressão sanguínea e a incidência de eventos adversos são semelhantes após a administração da candesartana cilexetila em pacientes jovens e idosos.

Em pacientes com alterações renais de leve a moderada, a C_{max} e a ASC da candesartana aumentaram com doses repetidas em aproximadamente 50% e 70%, respectivamente, mas a meia-vida ($t_{1/2}$) não foi alterada em comparação com pacientes com a função renal normal. As alterações correspondentes nos pacientes com alterações renais graves foram cerca de 50% e 110%, respectivamente. A $t_{1/2}$ de eliminação da candesartana foi aproximadamente o dobro nos pacientes com alterações renais graves. A farmacocinética em pacientes que fazem hemodiálise foi similar àquela dos pacientes com alterações renais graves (ver item Posologia e Modo de Usar).

Em pacientes com alterações hepáticas de leve a moderada, houve um aumento na ASC da candesartana na faixa de 20% a 80%.

- felodipino

Pacientes idosos e pacientes com função hepática reduzida têm, em média, concentrações plasmáticas de felodipino maiores do que pacientes jovens. A farmacocinética do felodipino não é alterada em pacientes com insuficiência renal, incluindo aqueles tratados com hemodiálise.

Dados de segurança pré-clínica

- candesartana cilexetila

Em diversos estudos de segurança pré-clínica conduzidos em várias espécies, foram observados efeitos farmacológicos exagerados esperados devido à modificação da homeostase do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A incidência e a gravidade dos efeitos induzidos foram relacionadas à dose e ao tempo e mostraram ser reversíveis em animais adultos. Estudos com candesartana cilexetila, em animais, demonstraram atraso fetal e lesões renais em neonatos. Acredita-se que o mecanismo seja farmacologicamente mediado por efeitos no sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Não houve evidência de mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade.

- felodipino

Em um estudo sobre fertilidade e capacidade reprodutora geral em ratos tratados com felodipino, foi observado um prolongamento do parto, resultando em trabalho de parto difícil, aumento das mortes fetais e das mortes pós-natais precoces nos grupos tratados com doses médias e altas. Estes efeitos foram atribuídos ao efeito inibitório do felodipino, administrado em altas doses, na contractilidade uterina. Não foram observados distúrbios da fertilidade quando doses dentro da faixa terapêutica foram administradas a ratos.

Estudos de reprodução em coelhos demonstraram um aumento reversível das glândulas mamárias nas mães e anormalidades digitais nos fetos (esses efeitos foram dose-dependentes). As anomalias nos fetos foram induzidas quando o felodipino foi administrado durante os primeiros períodos do desenvolvimento fetal (antes do 15º dia de gestação).

Tempo médio estimado para início da ação terapêutica

Após a administração de uma dose única da candesartana cilexetila, a pressão arterial começa a reduzir geralmente dentro de 2 horas. Com o tratamento contínuo, a redução máxima da pressão sanguínea com qualquer dose geralmente é atingida dentro de 4 semanas e é mantida durante o tratamento prolongado. A candesartana cilexetila administrada uma vez ao dia promove uma efetiva e suave redução da pressão sanguínea ao longo de 24 horas com uma pequena diferença entre os efeitos máximo e mínimo durante esse intervalo.

Geralmente, uma redução na pressão arterial é evidente 2 horas após a primeira dose oral de felodipino e prolonga-se por pelo menos 24 horas.

O efeito de **ATACAND Comb** é evidente dentro de uma semana e seu efeito completo ocorre em 4 semanas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ATACAND Comb é contraindicado para:

- Pacientes com hipersensibilidade à candesartana cilexetila, ao felodipino ou aos outros componentes das formulações.
- Pacientes que apresentem insuficiência cardíaca descompensada, infarto agudo do miocárdio e angina instável.
- Pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina <30 mL/min/1,73 m² de superfície corpórea) e em pacientes com insuficiência hepática grave e/ou colestase.
- Durante a gravidez e lactação.
- Pacientes com obstrução hemodinamicamente significativa da válvula cardíaca.
- Pacientes com obstrução dinâmica do fluxo de saída.
- Pacientes com diabetes mellitus (tipo I ou II) ou insuficiência renal moderada a grave (TGF < 60 mL/min/1,73m²) e que fazem uso de medicamentos contendo alisquireno.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipotensão

Hipotensão pode ocorrer durante o tratamento com candesartana cilexetila em pacientes com insuficiência cardíaca. Como descrito para outros agentes que agem no sistema renina-angiotensina-aldosterona, isso também pode ocorrer em pacientes hipertensos com depleção do volume intravascular. Deve-se ter cuidado no início da terapia, corrigindo-se a hipovolemia.

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Existem evidências de que o uso concomitante de inibidores da ECA, bloqueadores de receptores de angiotensina II ou alisquirenos aumentam o risco de hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo falência renal aguda). Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina através

do uso combinado de Atacand com um inibidor da ECA ou alisquireno não é, portanto, recomendado (ver item 6. Interações Medicamentosas).

Se o bloqueio duplo for considerado necessário, o tratamento só deve ocorrer sob supervisão de um especialista e deve haver um acompanhamento de perto frequente da função renal, dos eletrólitos e da pressão arterial

O uso de candesartana cilexetila com alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes mellitus (tipo I ou II) ou insuficiência renal moderada a grave ($\text{TGF} < 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) (ver item Contraindicações). Inibidores da ECA e bloqueadores de receptores de angiotensina II não devem ser usados concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

Estenose da artéria renal

Outras substâncias que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, por exemplo, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), podem aumentar a taxa de ureia no sangue e a creatinina sérica em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria de um único rim. Um efeito similar pode ser previsto com os antagonistas dos receptores da angiotensina II.

Alterações renais

Assim como com outros agentes inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, alterações na função renal podem ser previstas em pacientes suscetíveis tratados com **ATACAND COMB** (ver item Contraindicações).

Transplante renal

Existem evidências clínicas limitadas sobre o uso de candesartana cilexetila em pacientes que sofreram transplante renal.

Alterações hepáticas

Há apenas experiência limitada do uso em pacientes com alterações hepáticas graves e/ou colestase.

Estenose das válvulas mitral e aórtica e cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Como com outros vasodilatadores, indicam-se cuidados especiais nos pacientes que sofrem de estenose das válvulas aórtica ou mitral hemodinamicamente relevante ou de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Hipercalemia

Com base nas experiências do uso de outros fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o uso concomitante da candesartana cilexetila com inibidores da ECA, alisquireno, diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos que podem aumentar os níveis de potássio (como por exemplo, heparina, cotrimoxazol), pode levar a aumentos de potássio sérico em pacientes hipertensos. Pode ocorrer hipercalemia em pacientes com insuficiência cardíaca tratados com candesartana cilexetila. Durante o tratamento com candesartana cilexetila em pacientes com insuficiência cardíaca, recomenda-se monitoração periódica do potássio sérico, especialmente quando é administrado concomitantemente com inibidores da ECA e diuréticos poupadores de potássio como a espironolactona.

Anestesia e cirurgia

Pode ocorrer hipotensão durante anestesia e cirurgias em pacientes tratados com antagonistas da angiotensina II, devido ao bloqueio do sistema renina-angiotensina. Muito raramente, a hipotensão pode ser grave a ponto de justificar o uso de fluidos intravenosos e/ou vasopressores.

Geral

Nos pacientes cujo tônus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (como pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou com doença renal de base, incluindo estenose da artéria renal), o tratamento com fármacos que afetam este sistema foi associado com hipotensão aguda, azotemia, oligúria ou, raramente, insuficiência renal aguda. Como com qualquer agente anti-hipertensivo, a queda excessiva da pressão sanguínea em pacientes com cardiopatia isquêmica ou doença isquêmica cerebrovascular pode resultar em um infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

O felodipino, assim como outros vasodilatadores, pode provocar hipotensão. Em indivíduos suscetíveis, a hipotensão pode resultar em isquemia miocárdica.

Foram relatados casos de hipertrofia gengival discreta em pacientes com gengivites ou periodontites acentuadas. Este efeito pode ser prevenido ou revertido por uma cuidadosa higiene dental.

Os comprimidos de felodipino contêm lactose e, portanto, não deve ser utilizado por pacientes com intolerância hereditária a galactose ou pacientes com má-absorção de glicose-galactose.

Este medicamento contém lactose (81,40 mg/comprimido de candesartana cilexetila e 28,00 mg/comprimido de felodipino), portanto, deve ser usado com cautela em pacientes com intolerância a lactose.

O felodipino, assim como outros antagonistas do cálcio, pode raramente precipitar síncope. Pode, ainda, induzir à taquicardia reflexa, a qual pode precipitar angina de peito em pacientes suscetíveis.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

É improvável que **ATACAND Comb** afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Porém, ao dirigir veículos ou operar máquinas, deve ser considerado que tontura e fadiga podem ocorrer durante o tratamento.

Fertilidade e uso durante a gravidez e lactação

O uso de **ATACAND Comb** é contraindicado durante a gravidez (ver item Contraindicações).

Pacientes recebendo **ATACAND Comb** devem estar cientes de que, antes de considerar a possibilidade de engravidar, deve-se discutir as opções adequadas para o tratamento com o médico. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com **ATACAND Comb** deve ser interrompido imediatamente e, se for o caso, a terapia alternativa deve ser iniciada.

Quando usados durante a gravidez, os fármacos que agem diretamente no sistema renina-angiotensina podem causar lesão e morte fetal e neonatal. A exposição à terapia com antagonistas dos receptores de angiotensina II é conhecida por induzir fetotoxicidade humana (redução da função renal, oligoâmnios, retardamento na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão e hipercalemia) (ver item Dados de segurança pré-clínica).

Não se sabe se a candesartana é excretada no leite humano. O felodipino é detectado no leite materno. Entretanto, a candesartana é excretada no leite de ratas que estão amamentando. Devido ao potencial de efeitos adversos nos lactentes, se o uso de **ATACAND Comb** for considerado essencial, o aleitamento materno deve ser descontinuado (ver item Contraindicações).

Categoria de risco na gravidez: D.

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

Não existem dados disponíveis sobre a influência na fertilidade de homens e mulheres (ver item Dados de segurança pré-clínica).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- candesartana cilexetila

Dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona através do uso combinado de inibidores da ECA, bloqueadores de receptores de angiotensina II ou alsquireno está associado com uma frequência mais alta de eventos adversos como hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo falência renal aguda) comparado ao uso de um agente isolado que atue no sistema renina-angiotensina-aldosterona.

As seguintes substâncias foram investigadas em estudos de farmacocinética clínica: hidroclorotiazida, varfarina, digoxina, contraceptivos orais (etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida, nifedipino e enalapril. Não foi identificada interação farmacocinética de relevância clínica com candesartana cilexetila.

Durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA, foram relatados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade. Um efeito similar pode ocorrer com antagonistas dos receptores de angiotensina II, e recomenda-se a monitoração cuidadosa dos níveis séricos de lítio durante uso concomitante com lítio.

O efeito anti-hipertensivo de antagonistas dos receptores de angiotensina II, incluindo a candesartana cilexetila, pode ser atenuado por anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) como os inibidores seletivos de COX-2 e ácido acetilsalicílico.

Assim como acontece com os inibidores da ECA, o uso concomitante de antagonistas dos receptores de angiotensina II e AINEs pode levar a um risco aumentado de agravamento da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, e um aumento no potássio sérico, especialmente em pacientes com problemas pré-existente na função renal. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente em pacientes idosos e em pacientes com depleção de volume. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e deve-se considerar a monitoração periódica da função renal após o início e depois da terapia concomitante.

O efeito anti-hipertensivo da candesartana cilexetila pode ser aumentado por outros anti-hipertensivos.

A biodisponibilidade da candesartana não é afetada por alimentos.

- felodipino

O felodipino é metabolizado no fígado pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4). A administração concomitante de substâncias que interferem com o sistema enzimático do citocromo CYP3A4 pode afetar a concentração plasmática do felodipino.

Interações que aumentam a concentração plasmática de felodipino

Os inibidores enzimáticos do sistema enzimático do citocromo P450 3A4 mostraram provocar um aumento nas concentrações plasmáticas de felodipino.

Exemplos:

- cimetidina
- eritromicina
- itraconazol
- cetoconazol
- certos flavonóides presentes em suco de *grapefruit* - pomelo

Interações que diminuem a concentração plasmática de felodipino

Indutores enzimáticos do sistema enzimático do citocromo P450 3A4 podem provocar uma diminuição nas concentrações plasmáticas de felodipino.

Exemplos:

- fenotóina
- carbamazepina
- rifampicina
- barbitúricos
- *Hypericum perforatum* (Erva de São João)

O felodipino pode aumentar a concentração de tacrolimo. Quando usados simultaneamente, a concentração sérica de tacrolimo deve ser monitorada e pode ser necessário ajustar a dose de tacrolimo. O felodipino não altera as concentrações plasmáticas da ciclosporina.

A dose deve ser ajustada quando felodipino for administrado concomitantemente com digoxina.

Suco de *grapefruit* (pomelo) resulta em aumento nos níveis plasmáticos e na biodisponibilidade de felodipino possivelmente devido à interação com os flavonóides presentes na fruta. Esta interação foi observada com outros antagonistas do cálcio diidropiridínicos e representa um efeito da classe. Portanto, não se deve tomar suco de *grapefruit* concomitantemente com felodipino.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ATACAND Comb deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

ATACAND Comb tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Os comprimidos de **ATACAND Comb** são apresentados da seguinte maneira:

- **candesartana cilexetila 16 mg**: comprimidos redondos, de cor rosa, com sulco e gravado A/CH de um lado e, gravado 016 do outro lado.
- **felodipino 2,5 mg**: comprimidos redondos, de cor amarela, gravado A/FL de um lado e 2,5 do outro lado.
- **felodipino 5 mg**: comprimidos redondos, de cor rosa, gravado A/Fm de um lado e 5 do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose inicial de **ATACAND Comb** é de 16 mg/dia de candesartana cilexetila com 2,5 mg/dia de felodipino, podendo então ser aumentada para 16 mg/dia de candesartana cilexetila com 5 mg/dia de felodipino.

Quando clinicamente apropriado, a alteração direta da monoterapia para a combinação de **ATACAND Comb** pode ser considerada.

Titulação de dose de candesartana cilexetila é recomendada quando alterar da monoterapia com felodipino.

Uso em idosos: a dose inicial recomendada de **ATACAND Comb** é 16 mg/dia de candesartana cilexetila com 2,5 mg/dia de felodipino. A dose pode ser aumentada para 16 mg/dia de candesartana cilexetila com 5 mg/dia de felodipino. Titulação de dose de candesartana cilexetila é recomendada especialmente quando alterar da monoterapia com felodipino.

Uso em pacientes com função renal alterada: titulação de dose de candesartana cilexetila é recomendada especialmente quando alterar da monoterapia com felodipino em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (depuração de creatinina 30-80 mL/min/1,73 m² de superfície corpórea). **ATACAND Comb** não deve ser utilizado por pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina <30 mL/min/1,73 m² de superfície corpórea).

Uso em pacientes com função hepática alterada: titulação de dose de candesartana cilexetila é recomendada especialmente quando alterar da monoterapia com felodipino em pacientes com doença hepática crônica leve a moderada. **ATACAND Comb** não deve ser utilizado por pacientes com insuficiência hepática grave e/ou colestase.

Uso em crianças: não foram estabelecidas a segurança e a eficácia do uso de **ATACAND Comb** em crianças.

Se o paciente esquecer-se de tomar os comprimidos de **ATACAND Comb** (candesartana cilexetila e felodipino), não é necessário tomar a dose esquecida, deve-se apenas tomar a próxima dose, no horário habitual.

Modo de usar

Os comprimidos de **ATACAND Comb** devem ser administrados por via oral 1 vez ao dia, sem a ingestão de alimentos ou após uma refeição leve que não seja rica em gorduras ou carboidratos.

Os comprimidos de candesartana cilexetila não podem ser mastigados.

Os comprimidos de felodipino não podem ser partidos ou mastigados.

9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

- candesartana cilexetila

Em estudos clínicos controlados para o tratamento da hipertensão, os eventos adversos foram leves e transitórios e comparáveis aos do placebo. A incidência total de eventos adversos não mostrou associação com dose, idade ou sexo. As suspensões do tratamento em decorrência de eventos adversos foram semelhantes com candesartana cilexetila (3,1%) e placebo (3,2%).

Achados laboratoriais:

Em geral, não foram detectadas influências clinicamente importantes da candesartana cilexetila nas variáveis de rotina de laboratório. Assim como para outros inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram observadas pequenas reduções nos níveis de hemoglobina. Foram observados aumentos nos níveis de creatinina, ureia ou potássio e diminuição nos níveis de sódio. Foi relatado aumento de ALT sérica (TGP – transaminase glutâmico-pirúvica) como evento adverso com candesartana cilexetila, numa frequência um pouco maior com candesartana cilexetila do que com o placebo (1,3% *versus* 0,5%). Não é necessário nenhum monitoramento de rotina de variáveis laboratoriais para pacientes recebendo candesartana cilexetila.

O perfil de experiência adversa do uso de candesartana cilexetila em pacientes com insuficiência cardíaca foi consistente com a farmacologia do fármaco e com o estado de saúde do paciente. No programa clínico CHARM, que comparou doses de candesartana cilexetila de até 32 mg (n=3.803) com placebo (n=3.796), 21,0% do grupo da candesartana cilexetila e 16,1% do grupo do placebo descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos.

As reações adversas comumente ($\geq 1\%$, $< 10\%$) observadas foram:

- Distúrbios vasculares: hipotensão.
- Distúrbios metabólicos e nutricionais: hipercalemia.
- Distúrbios renais e urinários: alterações renais.
- Achados laboratoriais: aumentos nos níveis de creatinina, ureia e potássio. É recomendada monitoração periódica dos níveis séricos de creatinina e potássio (ver item Advertências).

As reações adversas a seguir foram relatadas muito raramente ($< 0,01\%$) pós-comercialização.

- Alterações dos sistemas sanguíneo e linfático: leucopenia, neutropenia e agranulocitose.
- Alterações metabólicas e nutricionais: hipercalemia, hiponatremia.
- Alterações no sistema nervoso: tontura.
- Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: tosse.
- Alterações hepato-biliares: aumento das enzimas hepáticas, função hepática alterada ou hepatite.
- Alterações na pele e tecido subcutâneo: angioedema, exantema, urticária e prurido.
- Alterações do tecido músculo-esquelético, conectivo e doenças ósseas: dor lombar.
- Alterações renais e urinárias: alterações renais, incluindo insuficiência renal em pacientes suscetíveis.

- felodipino

O felodipino pode causar ruborização, cefaleia, palpitações, tontura e fadiga. A maioria destas reações é dose-dependente e aparece no início do tratamento ou após um aumento da dose. Se tais reações ocorrem, elas são geralmente transitórias e diminuem com o passar do tempo.

Edema dose-dependente na região do tornozelo pode ocorrer em pacientes tratados com felodipino. Este edema resulta de vasodilatação pré-capilar e não está relacionado com qualquer retenção de fluido generalizada (ver item Advertências e Precauções).

Foram relatados casos de hipertrofia gengival discreta em pacientes com gengivites ou periodontites acentuadas. Este efeito pode ser prevenido ou revertido por uma cuidadosa higiene dental (ver item Advertências e Precauções).

As seguintes reações adversas foram relatadas em investigações clínicas e após a comercialização do produto.

As seguintes definições de frequência são utilizadas:

Muito comum $\geq 10\%$

Comum $\geq 1\%$ e $< 10\%$

Incomum $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$

Rara $\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$

Muito rara $< 0,01\%$

Pele

- Incomum: exantema e prurido.
- Rara: urticária.
- Muito rara: eritema, reações de fotossensibilidade e vasculite leucocitoclástica.

Músculo-esquelético

- Rara: artralgia, mialgia.

Distúrbios do Sistema Nervoso

- Comum: cefaleia.
- Incomum: tontura e parestesia.
- Muito rara: insônia, depressão, irritação, nervosismo, sonolência, diminuição da libido e ansiedade.

Gastrointestinal

- Incomum: náusea e dor abdominal.
- Rara: vômito.
- Muito rara: hiperplasia gengival, gengivite, flatulência, regurgitação ácida e boca seca.

Hepático

- Muito rara: aumento das enzimas hepáticas.

Cardiovascular

- Incomum: taquicardia e palpitações.
- Muito rara: infarto do miocárdio, arritmia e pulsação prematura.

Vascular (extracardíaco)

- Comum: vermelhidão no rosto e ruborização.
- Incomum: hipotensão.
- Rara: síncope.

Urogenital

- Muito rara: polaciúria, poliúria, disúria.

Sistema reprodutivo

- Rara: impotência/disfunção sexual.

Respiratório

- Muito rara: dispneia, epistaxe e insuficiência respiratória.

Gerais

- Muito comum: edema periférico.
- Incomum: fadiga.
- Rara: artrites.
- Muito rara: reações de hipersensibilidade (como urticária, angioedema e febre), anemia, edema facial e dor torácica.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

A superdosagem de **ATACAND Comb** pode causar hipotensão sintomática, tontura e eventualmente, bradicardia.

Tratamento

Se ocorrer hipotensão grave, deve-se instituir tratamento sintomático.

O paciente deve ser colocado em posição supina com as pernas elevadas. Se ocorrer bradicardia, deve ser administrado de 0,5 a 1,0 mg de atropina por via intravenosa. Se essa medida não for suficiente, o volume plasmático deve ser aumentado utilizando-se infusões de soluções glicosadas, salinas ou dextrano.

Caso as medidas acima mencionadas ainda sejam insuficientes, pode-se administrar substâncias simpatomiméticas com efeito predominante nos receptores alfa-1-adrenérgicos.

Carvão ativado, se necessário lavagem gástrica.

A candesartana não pode ser removida por hemodiálise.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0235

Farm. Resp.: Mauricio Rivas Marante - CRF-SP nº 28.847

Comprimidos de candesartana cilexetila

Fabricados por: AstraZeneca AB (Gärtunavägen) – Södertälje – Suécia

Importados e embalados por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

Indústria Brasileira

Comprimidos de felodipino

Fabricados por: AstraZeneca AB (Gärtunavägen) – Södertälje – Suécia

Importados e embalados por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000



CNPJ 60.318.797/0001-00
Indústria Brasileira

ou

Fabricado por: AstraZeneca Pharmaceutical Co. Ltd. – Wuxi – Jiangsu – China
Importado e embalado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**
Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000
CNPJ 60.318.797/0001-00
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

ATA_CB018a

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 12/02/2021.

SAC
@ASTRAZENECA.COM
0800 014 5578



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2013	0285010139	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	0285010139	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	Adequação à RDC 47/2009	VP/ VPS	Comprimidos + Comprimidos de liberação prolongada 16mg + 2,5mg e 16mg + 5mg
22/08/2013	0698202136	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2013	0698202136	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2013	4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e Modo de Usar 10. Superdose	VP/ VPS	Comprimidos + Comprimidos de liberação prolongada 16mg + 2,5mg e 16mg + 5mg
16/10/14	0933484140	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/14	0933484140	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/14	Dizeres Legais	VP/ VPS	Comprimidos + Comprimidos de liberação prolongada 16mg + 2,5mg e 16mg + 5mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2015	0577595157	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2015	0577595157	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2015	1.Indicações 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 8. Posologia e Modo de Usar	VP/ VPS	Comprimidos + Comprimidos de liberação prolongada 16mg + 2,5mg e 16mg + 5mg
09/09/2019	213458719-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2019	213458719-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2019	Apresentações comercializadas; Logotipo do SAC; Endereço eletrônico do Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos; Frase de segurança.	VP/ VPS	Comprimidos + Comprimidos de liberação prolongada 16mg + 2,5mg e 16mg + 5mg
12/06/2020	1863401/20-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/06/2020	1863401/20-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/06/2020	Identificação do Medicamento; Dizeres Legais	VP/ VPS	Comprimidos + Comprimidos de liberação prolongada 16mg + 2,5mg e 16mg + 5mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
---	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	Reações adversas	VPS	Comprimidos + Comprimidos de liberação prolongada 16mg + 2,5mg e 16mg + 5mg