MALENA HCT®
maleato de enalapril + hidroclorotiazida

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido

10 mg + 25 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
MALENA HCT®
maleato de enalapril + hidroclorotiazida

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Comprimido de 10 mg + 25 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90* ou 120* unidades.
*Embalagem fracionável

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de 10 mg + 25 mg contém:
maleato de enalapril.....10 mg
hidroclorotiazida.....25 mg
excipiente* q.s.p.....1 com
*lactose monoidratada, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, amido, amido pré-gelatinizado, óxido de ferro amarelo.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
MALENA HCT® é indicado para o tratamento da hipertensão arterial quando o tratamento combinado for apropriado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
MALENA HCT® facilita a administração concomitante do inibidor da enzima conversora de angiotensina de ação prolongada, maleato de enalapril com o diurético hidroclorotiazida (HCTZ), e atenua alguns dos efeitos metabólicos indesejáveis induzidos por este último. Os efeitos redutores da pressão arterial de maleato de enalapril e HCTZ, quando combinados são maiores do que aqueles produzidos pelos agentes únicos administrados isoladamente.

Estudos de Eficácia
Análise especial de estudos clínicos da eficácia de enalapril quando administrado concomitantemente com HCTZ
Um mil e oito pacientes foram identificados entre os estudos anteriores com enalapril e apresentaram dados para análise sobre a eficácia da administração concomitante de enalapril mais HCTZ em doses variadas. As doses diárias totais de enalapril mais HCTZ foram de 40 mg + 25 mg, 40 mg + 50 mg, 40 mg + 100 mg e outras (principalmente 10 mg + 25 mg e 20 mg + 50 mg). A proporção de pacientes que iniciaram em monoterapia e estavam normotensos ao final do tratamento concomitante variou de 42-77%, um aumento importante em comparação à proporção de pacientes normotensos ao final de cada monoterapia (5-13%). A administração concomitante de ambos os fármacos aumentou a eficácia em pacientes sem controle adequado com enalapril ou HCTZ isoladamente.

Comparação de dose baixa de HCTZ 12,5 mg e HCTZ 25 mg administrada junto com enalapril 20 mg
Para avaliar a eficácia de uma dose baixa de HCTZ com enalapril, foi realizado um estudo para comparar uma taxa fixa de enalapril 20 mg mais HCTZ 12,5 mg e enalapril 20 mg mais HCTZ 25 mg com enalapril 20 mg uma vez ao dia em pacientes hipertensos não adequadamente tratados com enalapril apenas por 6 semanas. Cento e vinte e cinco pacientes que ainda apresentavam pressão arterial diastólica na posição supina (PADS) > 90 mmHg após 6 semanas de tratamento com enalapril 20 mg/dia apenas entraram e completaram o período duplo-cego de 4 semanas e foram incluídos na Análise de Eficácia de "Todos os Pacientes". Tanto 20 mg de enalapril mais 12,5 mg de HCTZ uma vez ao dia como 20 mg de enalapril mais 25 mg de HCTZ uma vez ao dia reduziram a pressão arterial abaixo dos níveis alcançados com 20 mg de enalapril uma vez ao dia. Não houve diferença estatisticamente significativa entre 12,5 mg e 25 mg de HCTZ quando administrados concomitantemente com enalapril.

Comprimido de combinação de enalapril mais HCTZ em comparação com enalapril apenas e HCTZ apenas
Um estudo multicêntrico, duplo-cego, randômico, de grupos paralelos e com 10 semanas de duração foi realizado para comparar o perfil de segurança e eficácia de um esquema de dose única diária de enalapril/HCTZ (20/12,5 mg), com enalapril 20 mg isoladamente e com HCTZ 12,5 mg isoladamente em pacientes com hipertensão essencial não-complicada. Todos os 146 pacientes admitidos deveriam apresentar PADS de 100 a 120 mmHg após 2 semanas com

placebo. O grupo de enalapril/HCTZ mostrou maior eficácia do que qualquer um dos grupos de monoterapia em todos os parâmetros da Análise de "Todos os Pacientes", bem como da análise "Por Protocolo". O protocolo de estudo permitiu duplicar a dose da terapia de teste de 1 para 2 comprimidos uma vez ao dia no final da semana 4 se a PADS do paciente fosse > 90 mmHg. Em todos os três grupos, aproximadamente 70% dos pacientes receberam dois comprimidos ao dia.

Eficácia prolongada com o uso da combinação de enalapril com HCTZ
Em um estudo duplo-cego, randômico, de grupos paralelos, controlado por agente ativo, que incluiu pacientes com hipertensão (PADS 100 - 120 mmHg), documentou-se eficácia prolongada em 82 pacientes tratados por 48 semanas com enalapril ou enalapril mais HCTZ. Além disso, os dados encontrados na literatura sobre 94 pacientes hipertensos registram que a resposta boa (PADS < 90 mmHg ou redução de 10 mmHg) foi atingida e mantida ao longo de 3 a 13 meses de tratamento com enalapril mais HCTZ.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
MALENA HCT® é uma combinação de um inibidor da enzima conversora da angiotensina (maleato de enalapril) e um diurético (hidroclorotiazida).
MALENA HCT® é altamente eficaz para o tratamento da hipertensão. Os efeitos anti-hipertensivos dos dois componentes são aditivos e se mantêm durante pelo menos 24 horas. Uma porcentagem mais alta de pacientes hipertensos responde satisfatoriamente ao **MALENA HCT®** em comparação a pacientes que recebem cada um dos seus componentes administrados isoladamente. O maleato de enalapril atenua a perda de potássio associada à hidroclorotiazida.

Mecanismo de Ação
maleato de enalapril: a enzima conversora da angiotensina (ECA) é uma peptidil dipeptidase, a qual catalisa a conversão da angiotensina I à substância pressora angiotensina II. Depois da absorção, o enalapril é hidrolisado a enalaprilato, o qual inibe a enzima conversora da angiotensina. A inibição da ECA resulta na diminuição da angiotensina II plasmática que aumenta a atividade da renina plasmática (em razão da remoção do feedback negativo de liberação da renina) e diminui a secreção de aldosterona.
A enzima conversora da angiotensina é idêntica à quininase II. Portanto, o enalapril pode também bloquear a degradação de bradicinina, um potente vasopressor peptídico. Entretanto, ainda não foi esclarecido como isso gera o efeito terapêutico. Apesar de se acreditar que o mecanismo pelo qual o enalapril diminui a pressão arterial seja essencialmente pela supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o qual desempenha importante papel na regulação da pressão arterial, o enalapril é anti-hipertensivo mesmo em pacientes hipertensos com renina baixa.

maleato de enalapril – hidroclorotiazida: a hidroclorotiazida é um agente diurético e anti-hipertensivo que aumenta a atividade plasmática da renina. Embora o enalapril isoladamente seja anti-hipertensivo mesmo em pacientes hipertensos com renina baixa, a administração concomitante de hidroclorotiazida nesses pacientes induz maior redução da pressão arterial.

Farmacocinética
maleato de enalapril: o maleato de enalapril oral é rapidamente absorvido e as concentrações máximas plasmáticas de enalapril ocorrem em uma hora. Com base na recuperação na urina, a taxa de absorção do enalapril do maleato de enalapril oral é de aproximadamente 60%.
Após a absorção, o enalapril oral é rápida e extensivamente hidrolisado a enalaprilato, um potente inibidor da enzima conversora de angiotensina. As concentrações plasmáticas máximas do enalaprilato ocorrem 3 a 4 horas depois de uma dose oral de maleato de enalapril. A excreção do enalapril é principalmente renal. Os principais componentes na urina são: enalaprilato, que contribui com 40% da dose e enalapril intacto. Exceto pela conversão a enalaprilato, não há evidência de metabolismo significante do enalapril. O perfil de concentração sérica do enalaprilato exibe uma fase terminal prolongada, aparentemente associado à ligação com a ECA. Em indivíduos com função renal normal, as concentrações séricas em estado de equilíbrio do enalaprilato foram atingidas por volta do quarto dia da administração do maleato de enalapril. A meia-vida efetiva para acúmulo do enalaprilato após múltiplas doses de maleato de enalapril oral é de 11 horas. A absorção do maleato de enalapril oral não é influenciada pela presença de alimentos no trato gastrintestinal. A extensão da absorção e a hidrólise do enalapril são semelhantes para as diversas doses na faixa terapêutica recomendada.

hidroclorotiazida: quando os níveis plasmáticos foram acompanhados durante 24 horas, no mínimo, observou-se que a meia-vida plasmática variou de 5,6 a 14,8 horas. A hidroclorotiazida não é metabolizada, mas é eliminada rapidamente pelo rim. Pelo menos 61% da dose oral é eliminada de forma inalterada em 24 horas. A hidroclorotiazida cruza a placenta, mas não a barreira hematoencefálica.

maleato de enalapril – hidroclorotiazida: doses múltiplas concomitantes de maleato de enalapril e hidroclorotiazida exerceram pouco ou nenhum efeito na biodisponibilidade desses fármacos. A combinação é equivalente à administração concomitante de cada um separadamente.

Farmacodinâmica
maleato de enalapril: a administração do maleato de enalapril a pacientes hipertensos resulta na redução da pressão arterial tanto na posição supina como de pé sem aumento significativo da frequência cardíaca.
Hipotensão sintomática postural não é frequente. Em alguns pacientes, a redução ideal da pressão arterial pode requerer várias semanas de tratamento. A retirada abrupta de maleato de enalapril não foi associada ao rápido aumento da pressão arterial.
A inibição efetiva da atividade da ECA usualmente ocorre 2 a 4 horas depois da administração oral de uma única dose de enalapril. O início da atividade anti-hipertensiva geralmente foi observado em uma hora e as reduções máximas, em 4 a 6 horas após a administração. A duração do efeito é relacionada à dose. Entretanto, nas doses recomendadas, demonstrou-se que os efeitos anti-hipertensivos e hemodinâmicos se mantêm durante 24 horas, no mínimo.
Em estudos hemodinâmicos que envolveram pacientes com hipertensão essencial, a redução da pressão arterial foi acompanhada de redução da resistência arterial periférica, pequeno aumento no débito cardíaco e pequena ou nenhuma alteração da frequência cardíaca. Após a administração do maleato de enalapril o fluxo sanguíneo renal aumentou; a taxa de filtração glomerular não foi modificada. Entretanto, em pacientes com taxa de filtração glomerular baixa antes do tratamento, as taxas de filtração glomerular geralmente aumentaram.
O tratamento anti-hipertensivo com enalapril induz significante regressão da hipertrofia ventricular esquerda, preservando o desempenho sistólico do ventrículo esquerdo.
O tratamento com enalapril foi associado a efeito favorável nas frações lipoproteicas no plasma e favorável ou ausência de efeito nos níveis de colesterol total.

maleato de enalapril – hidroclorotiazida: em estudos clínicos a extensão da redução da pressão arterial observada com a combinação de maleato de enalapril e hidroclorotiazida foi maior do que a observada com os componentes administrados isoladamente. Além disso, o efeito anti-hipertensivo de **MALENA HCT®** foi mantido durante 24 horas, no mínimo.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Anúria
MALENA HCT® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de sua formulação, com histórico de edema angioneurótico relacionado a tratamento anterior com inibidores da enzima conversora da angiotensina e com angioedema hereditário ou idiopático.
Hipersensibilidade a outros fármacos derivados das sulfonamidas.
MALENA HCT® não deve ser administrado com alisquireno em pacientes com diabetes (vide "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").
MALENA HCT® é contraindicado em combinação com um inibidor de neprilisina (por exemplo, sacubitril). Não administre **MALENA HCT®** dentro de 36 horas antes ou depois de utilizar sacubitril/valsartana, um produto contendo um inibidor de neprilisina (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**"** e "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Hipotensão e desequilíbrio hidroeletrolítico: a exemplo de qualquer tratamento anti-hipertensivo, pode ocorrer hipotensão em alguns pacientes. Os pacientes devem ser observados quanto a sinais clínicos de desequilíbrio hidroeletrolítico, tais como depleção de volume, hiponatremia, alcalose hipoclorêmica, hipomagnesemia ou hipocalemia, que podem ocorrer durante diarreia ou vômitos intercorrentes. Os eletrólitos séricos devem ser avaliados periodicamente, a intervalos apropriados, nesses pacientes.
Deve ser dada particular atenção quando o medicamento for administrado a pacientes com cardiopatia isquêmica ou doença vascular cerebral, nos quais a redução acentuada da pressão arterial poderia resultar em infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.
Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, deve receber infusão EV de solução salina normal. Hipotensão transitória não constitui uma contraindicação para doses posteriores. Após restabelecimento da PA e do volume sanguíneo efetivo, pode-se reinstituir o tratamento com posologia reduzida ou pode-se optar pelo uso apropriado de qualquer dos componentes isoladamente.

Estenose aórtica/cardiomiopatia hipertrófica: a exemplo de todos os vasodilatadores, deve-se ter cautela ao administrar inibidores da ECA a pacientes com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo.

Comprometimento da função renal: os tiazídicos podem não ser diuréticos apropriados para pacientes com comprometimento da função renal e são ineficazes quando a depuração plasmática da creatinina for igual ou menor do que 30 mL/min (isto é, insuficiência renal moderada ou grave).
O maleato de enalapril + hidroclorotiazida não deve ser administrado a pacientes com insuficiência renal (depuração plasmática da creatinina < 80 mL/min), até que a titulação dos componentes individuais tenha demonstrado a necessidade das doses existentes na combinação.
Alguns pacientes hipertensos sem doença renal preexistente evidente apresentaram aumentos discretos e temporários de ureia sanguínea e creatinina sérica quando receberam concomitantemente enalapril e diurético. Se isso ocorrer durante o tratamento com **MALENA HCT®**, a combinação deve ser interrompida. Pode-se reiniciar com doses menores ou optar por utilizar os componentes isoladamente de maneira apropriada.
Em alguns pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria renal de rim único, observou-se aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina com os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), em geral reversíveis após sua interrupção.

Hepatopatias: as tiazidas devem ser utilizadas com cautela em pacientes com disfunção hepática ou hepatopatias progressivas, pois pequenas alterações do balanço hidroeletrolítico podem precipitar coma hepático.

Cirurgia/anestesia: em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte ou durante anestesia com agentes hipotensores, o enalaprilato bloqueia a formação de angiotensina II consequente à liberação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão atribuível a esse mecanismo, a pressão arterial poderá ser normalizada pela expansão de volume.

Efeitos metabólicos e endócrinos: as tiazidas podem diminuir a tolerância à glicose. Podem ser necessários ajustes posológicos dos agentes antidiabéticos, inclusive da insulina.
As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e aumentar de forma discreta e intermitente o cálcio sérico. Hipercalcemia acentuada pode ser evidência de hiperparatireoidismo subclínico. O tratamento com tiazídicos deve ser interrompido antes da realização de exames da função paratireoidiana.
Aumentos dos níveis de triglicérides e colesterol podem estar associados ao uso de diuréticos tiazídicos; entretanto, houve relato de efeito mínimo ou nenhum efeito associado à dose de 12,5 mg presente em **MALENA HCT®**.
O tratamento com tiazídicos pode precipitar hiperuricemia e/ou gota em certos pacientes. Entretanto, o enalapril pode aumentar o ácido úrico urinário e, portanto, atenuar o efeito hiperuricemiante da hidroclorotiazida.

Hipersensibilidade/edema angioneurótico: edema angioneurótico de face, lábios, língua, glote e/ou laringe e das extremidades, que pode ocorrer em qualquer momento do tratamento, foi relatado raramente em pacientes tratados com inibidores da enzima conversora da angiotensina, inclusive com maleato de enalapril. Nessas situações, o maleato de enalapril deve ser imediatamente descontinuado e o paciente deve ser observado cuidadosamente até a resolução completa dos sintomas, antes de receber alta.
Mesmo nos casos que haja somente inchaço da língua sem comprometimento respiratório, os pacientes podem necessitar de observação prolongada, pois o tratamento com anti-histamínicos e corticosteroides pode não ser suficiente.
Muito raramente foram relatadas mortes em razão de angioedema associado com edema de laringe ou língua. Pacientes com envolvimento de língua, glote ou laringe são provavelmente aqueles com histórico de obstrução das vias aéreas, especialmente aqueles com histórico de cirurgias. Quando houver envolvimento de língua, glote ou laringe e possibilidade de obstrução das vias aéreas, o tratamento adequado, que pode incluir a administração de adrenalina a 1:1.000 (0,3 a 0,5 mL) por via subcutânea e/ou medidas que assegurem a desobstrução das vias aéreas devem ser instituídos imediatamente.
Foi relatada incidência mais alta de angioedema em pacientes negros tratados com inibidores da ECA do que em pacientes de outras raças.
Pacientes com histórico de edema angioneurótico não relacionado ao tratamento com inibidores da ECA correm maior risco de apresentar angioedema durante o tratamento com esses agentes (vide "CONTRAINDICAÇÕES").
Pacientes que recebem coadministração de um inibidor da ECA e um inibidor de mTOR (proteína-alvo da rapamicina em mamíferos) (por exemplo, tensirolimo, sirolimo, everolimo) podem apresentar maior risco de angioedema.
Pacientes que recebem terapia concomitante com um inibidor da ECA e um inibidor da neprilisina podem apresentar maior risco de angioedema (vide "CONTRAINDICAÇÕES" e "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").
Em pacientes que recebem tiazídicos, podem ocorrer reações de hipersensibilidade, independentemente de histórico de alergia ou asma brônquica. Foi relatada exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistêmico com o uso de tiazídicos.

Reações anafilactoides durante dessensibilização com himenóptero: raramente, pacientes tratados com inibidores da ECA apresentaram reações anafilactoides com risco de morte durante dessensibilização com veneno de

himenóptero. Essas reações foram evitadas com a suspensão temporária do tratamento com o inibidor da ECA, antes de cada dessensibilização.

Pacientes sob hemodiálise: **MALENA HCT®** não é indicado para pacientes que necessitam de hemodiálise em consequência de insuficiência renal (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR"). Foi relatada a ocorrência de reações anafilactoides em pacientes submetidos à diálise com membranas de alto fluxo (por exemplo, AN 69®), tratados concomitantemente com um inibidor da ECA. Nesses pacientes, deve-se considerar a utilização de um outro tipo de membrana de diálise ou de uma classe diferente de agente anti-hipertensivo.

Tosse: foi relatada tosse com o uso dos inibidores da ECA. Caracteristicamente, a tosse é não produtiva, persistente e desaparece com a descontinuação do tratamento. A tosse induzida por inibidores da ECA deve ser incluída no diagnóstico diferencial de tosse.

Hipercalemia – vide também "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Potássio sérico"
Os fatores de risco para desenvolvimento da hipercalemia incluem insuficiência renal, diabetes mellitus e uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, eplerenona, triantereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio, ou outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico (por exemplo, produtos que contenham trimetoprima).
O uso de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio, ou outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico, particularmente em pacientes com função renal comprometida, pode levar a aumento significativo dos níveis séricos de potássio. A hipercalemia pode causar arritmias graves, algumas vezes fatais.
Se o uso concomitante de **MALENA HCT®** com qualquer um dos agentes mencionados acima for considerado apropriado, deverá ser feito com cautela e com monitoramento frequente dos níveis séricos de potássio.

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

O uso de **MALENA HCT®** durante a gravidez não é recomendado. Ao se confirmar gravidez, a administração de **MALENA HCT®** deve ser interrompida o mais rápido possível, a menos que seja considerada vital para a mãe.
Em um estudo publicado epidemiológico, retrospectivo, os recém-nascidos cujas mães receberam um inibidor da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez pareceram ter risco aumentado de malformações congênitas importantes em comparação com recém-nascidos de mães não expostas no primeiro trimestre a inibidores da ECA. O número de casos de defeitos congênitos é pequeno e os achados desse estudo ainda não se repetiram.
Os inibidores da ECA podem causar morbidade e mortalidade fetal e neonatal quando administrados no segundo e terceiro trimestres da gravidez. A utilização de inibidores da ECA durante esse período foi associada a danos para o feto e para o recém-nascido, incluindo hipotensão, insuficiência renal, hipercalemia e/ou hipoplasia do crânio em recém-nascido. Ocorreu oligoidrâmnio materno, presumivelmente representando redução da função renal fetal, podendo resultar em contraturas dos membros, deformações craniofaciais e desenvolvimento de pulmão hipoplásico. Essas reações adversas para o embrião e para o feto não parecem ter ocorrido quando a exposição intrauterina ao inibidor da ECA restringiu-se ao primeiro trimestre da gravidez. A utilização rotineira de diuréticos em mulheres grávidas saudáveis não é recomendada e expõe mãe e feto a riscos desnecessários, incluindo icterícia fetal ou neonatal, trombocitopenia e possivelmente outras reações adversas que ocorreram em adultos.
Se **MALENA HCT®** for utilizado durante a gravidez, a paciente deve ser alertada sobre os possíveis riscos para o feto. Nos raros casos em que a utilização durante a gravidez for considerada essencial, deve-se solicitar ultrassonografias seriadas para avaliação do meio intra-amniótico.

Se for detectado oligoidrâmnio, a utilização de MALENA HCT® deve ser descontinuada, a menos que o medicamento seja considerado vital para a mãe. Pacientes e médicos devem, contudo, estar cientes de que o oligoidrâmnio pode não ser detectado antes de o feto ter sofrido danos irreversíveis. Os recém-nascidos de mães que tomaram **MALENA HCT®** devem ser cuidadosamente observados com o objetivo de verificar a ocorrência de hipotensão, oligúria e hipercalemia. O enalapril, que atravessa a placenta, foi removido da circulação neonatal por diálise peritoneal, com algum benefício clínico, e teoricamente pode ser removido por exsanguineotransfusão. Não há experiência com a remoção da hidroclorotiazida, que também atravessa a placenta, da circulação neonatal.
O enalapril e as tiazidas aparecem no leite materno. Se o uso dessas medicações for considerado absolutamente essencial, a paciente deve interromper a amamentação.

Uso pediátrico: a eficácia e a segurança não foram estabelecidas em crianças.

Idosos: em estudos clínicos, a eficácia e a tolerabilidade do maleato de enalapril e da hidroclorotiazida administrados concomitantemente foram semelhantes em hipertensos idosos e mais jovens.

Este medicamento pode causar doping.
Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Terapia anti-hipertensiva: podem ocorrer efeitos aditivos quando o maleato de enalapril for usado com outros anti-hipertensivos. A combinação do maleato de enalapril com bloqueadores β-adrenérgicos, metildopa ou bloqueadores dos canais de cálcio demonstrou aumentar a eficácia do controle pressórico.
Ganglioplégicos e bloqueadores adrenérgicos combinados com enalapril só devem ser administrados sob rigorosa observação.
As seguintes medicações, quando administradas concomitantemente, podem interagir com diuréticos tiazídicos:

Álcool, barbitúricos ou narcóticos: pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática.

Agentes antidiabéticos (hipoglicemiantes orais e insulina): pode ser necessário ajuste posológico.

colestiramina e resinas do colestipol: a presença de resinas de troca aniônica compromete a absorção da hidroclorotiazida. Doses únicas de colestiramina ou de resinas do colestipol ligam-se a hidroclorotiazida e reduzem sua absorção do trato gastrintestinal em até 85% e 43%, respectivamente.

Corticosteroides, ACTH: intensificam a depleção de eletrólitos, particularmente hipocalemia.

Aminas pressoras (por exemplo: adrenalina): possível decréscimo na resposta a aminas pressoras, mas não o suficiente para impedir sua utilização.

Anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores da ciclooxigenase-2: agentes anti-inflamatórios não esteroides, incluindo os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (inibidor COX-2), podem reduzir o efeito de diuréticos e outros agentes hipertensivos. Portanto, os efeitos anti-hipertensivos dos antagonistas dos receptores da angiotensina II ou dos inibidores da ECA podem ser atenuados pelos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo os inibidores seletivos da COX-2.
Em alguns pacientes com disfunção renal (por exemplo, pacientes idosos ou hipovolêmicos, incluindo aqueles em tratamento com diuréticos) sob tratamento com anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2, a coadministração de antagonistas de receptor de angiotensina II ou dos inibidores da ECA pode agravar a deterioração da função renal, incluindo possível falência renal aguda. Esses efeitos em geral são reversíveis. Portanto, a combinação deve ser administrada com cautela em pacientes com disfunção renal.

Potássio sérico – vide também "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Hipercalemia": o efeito espoliador de potássio dos diuréticos tiazídicos é geralmente atenuado pelo efeito do enalapril. Os níveis de potássio sérico geralmente se mantêm nos limites normais.
O uso de suplementação de potássio, agentes poupadores de potássio, ou substitutos do sal de cozinha que contenham potássio, ou outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico (por exemplo, produtos que contenham trimetoprima), principalmente em pacientes com insuficiência renal, pode resultar em aumento significativo do potássio sérico. Se o uso concomitante de **MALENA HCT®** com qualquer um dos agentes mencionados acima for considerado apropriado, deverá ser feito com cautela e com monitoramento frequente dos níveis séricos de potássio.

Lítio: diuréticos e inibidores da enzima conversora da angiotensina reduzem a depuração renal do lítio e aumentam o risco de toxicidade pelo lítio. Não se recomenda o uso concomitante de lítio com inibidores da ECA.
As bulas das preparações que contêm lítio devem ser consultadas antes de seu uso.

Relaxantes musculares não despolarizantes: as tiazidas podem aumentar a resposta à tubocuranina.

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona: o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona com antagonista de receptor da angiotensina, inibidor da ECA ou diretamente com inibidores da renina (como o alisquireno) está associado com um maior risco de hipotensão, sincope, hipercalemia e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) comparado a monoterapia. Deve-se monitorar atentamente a pressão sanguínea, a função renal e os eletrólitos em pacientes tratados com **MALENA HCT®** e outros agentes que afetem o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Não coadministrar alisquireno com **MALENA HCT®** em pacientes com

diabetes. Evitar o uso de alisquireno com **MALENA HCT®** em pacientes com comprometimento renal (FGR < 60mL/min).

Ouro: reações nitritoides (os sintomas incluem rubor facial, náuseas, vômitos e hipotensão) foram raramente relatadas em pacientes sob tratamento com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e tratamento concomitante com inibidores da ECA, incluindo enalapril.

Inibidores da proteína-alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR): os pacientes em terapia concomitante com inibidores da mTOR (por exemplo, o tensirolimo, sirolimo, everolimo) podem apresentar maior risco de angioedema (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Inibidores de neprilisina: os pacientes que utilizam concomitantemente um inibidor da neprilisina (por exemplo, sacubitril) podem apresentar maior risco de angioedema (vide "CONTRAINDICAÇÕES" e "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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.

Características físicas e organolépticas:
Comprimido de 10 mg + 25 mg, na cor amarela, circular, biconvexo e monossectado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Hipertensão arterial
MALENA HCT® 10 mg + 25 mg: na hipertensão arterial, a posologia usual é de 1 ou 2 comprimidos, administrados 1 vez ao dia. A posologia deve ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial.

Terapia diurética anterior
Pode ocorrer hipotensão sintomática após a dose inicial de **MALENA HCT®**, ela é mais frequente em pacientes com depleção de sal ou de volume, como resultado de terapia diurética anterior. A terapia diurética deve ser descontinuada 2 a 3 dias antes do início do tratamento com **MALENA HCT®**.

Posologia na insuficiência renal
Os tiazídicos podem não ser diuréticos apropriados para pacientes com disfunção renal e são ineficazes quando a depuração plasmática de creatinina for igual ou menor do que 30 mL/min (isto é, insuficiência renal moderada ou grave). Em pacientes com depuração plasmática de creatinina entre 30 e 80 mL/min, **MALENA HCT®** deve ser usado apenas após titulação dos componentes individuais.
Na insuficiência renal leve, a dose recomendada de maleato de enalapril, quando utilizado isoladamente, é de 5 a 10 mg.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
MALENA HCT®, em geral, é bem tolerado. Em estudos clínicos, as reações adversas foram geralmente leves e temporárias e, na maioria das vezes, não foi necessária a interrupção do tratamento.
As reações adversas clínicas mais comuns foram tontura e fadiga, que geralmente responderam à diminuição da posologia e raramente levaram à interrupção do tratamento. Outras reações adversas relatadas com incidência de 1% a 2% foram: cãibras musculares, náuseas, astenia, efeitos ortostáticos (incluindo hipotensão), cefaleia, tosse e impotência. Ainda menos comuns foram os seguintes eventos, que ocorreram durante estudos clínicos controlados ou após a comercialização:

Cardiovasculares: síncope, hipotensão não ortostática, palpitações, dor torácica, taquicardia.

Endócrino: síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético (SIADH).

Gastrintestinais: pancreatite, diarreia, dispepsia, flatulência, vômitos, dor abdominal, constipação.

Sistema nervoso/psiquiátrico: insônia, parestesia, nervosismo, sonolência, vertigem.

Respiratórios: dispneia.

Pele: síndrome de Stevens-Johnson, erupções cutâneas, diaforese, prurido.

Outros: disfunção renal, diminuição da libido, gota, artralgia, insuficiência renal, secura da boca, zumbido.
Foi relatado um complexo sintomático que pode incluir alguns ou todos os seguintes sintomas: febre, serosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, FAN positivo, VHS aumentada, eosinofilia e leucocitose. Podem ocorrer erupções cutâneas, fotossensibilidade ou outras manifestações dermatológicas.

Hipersensibilidade/edema angioneurótico: raramente foi relatado edema angioneurótico de face, lábios, língua, glote e/ou laringe e das extremidades (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). Muito raramente, foi relatado angioedema intestinal com inibidores da enzima conversora de angiotensina, incluindo o enalapril.

Achados de exames laboratoriais: alterações clinicamente importantes dos parâmetros laboratoriais padrão raramente foram associadas à administração de **MALENA HCT®**. Ocasionalmente foram notadas hiperglicemia, hiperuricemia e hipocalemia. Também foram observados aumentos da ureia sanguínea, da creatinina sérica e das enzimas hepáticas e/ou bilirrubinas séricas, geralmente reversíveis com a descontinuação de **MALENA HCT®**. Ocorreu hipercalemia.
Foram relatadas reduções de hemoglobina e hematócrito.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Não há informações específicas sobre o tratamento da superdose com **MALENA HCT®**. O tratamento é sintomático e de suporte. O tratamento com **MALENA HCT®** deve ser suspenso e o paciente, observado cuidadosamente. As medidas sugeridas incluem indução do vômito, se a ingestão for recente, e correção da desidratação, do desequilíbrio eletrolítico e da hipotensão, por meio dos procedimentos usuais.

maleato de enalapril: as características mais importantes de superdose relatadas até o presente são hipotensão acentuada, que começa 6 horas após a ingestão dos comprimidos, concomitantemente ao bloqueio do sistema renina-angiotensina, e estupor. Foram relatados níveis séricos de enalaprilato 100 a 200 vezes maiores do que aqueles usualmente observados após doses terapêuticas, após a ingestão de 300 a 440 mg de maleato de enalapril, respectivamente.
O tratamento recomendado da superdose consiste de infusão intravenosa de solução salina normal. Se disponível, a infusão de angiotensina II pode ser benéfica. O enalaprilato pode ser removido da circulação sistêmica por hemodiálise (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Pacientes sob Hemodiálise").

hidroclorotiazida: os sinais e sintomas mais comuns observados são aqueles decorrentes da depleção eletrolítica (hipocalemia, hipocloremia, hiponatremia) e da desidratação resultantes da diurese excessiva. Se também tiverem sido administrados digitálicos, a hipocalemia pode acentuar arritmias cardíacas.

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

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.3569.0734
Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho
CRF-SP nº 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP – CEP: 13186-901
CNPJ: 00.923.140/0001-31
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado, embalado e comercializado por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 01/06/2021.

bula-prof-366620-SIG-010621

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
17/10/2018	1006621/18-7	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA, devido ao registro do produto.	VP / VPS	Comprimidos de 10/25mg: embalagens de 10, 20, 30, 60, 90* e 120* comprimidos. **Embalagem Fracionável
15/04/2021	1445038/21-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos de 10/25mg: embalagens de 10, 20, 30, 60, 90* e 120* comprimidos. **Embalagem Fracionável
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Comprimido de 10 mg + 25 mg. Embalagem contendo de 10, 20, 30, 60, 90* ou 120* unidades. *Embalagem fracionável

MALENA HCT®
maleato de enalapril + hidroclorotiazida

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido

20 mg + 12,5 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
MALENA HCT®
maleato de enalapril + hidroclorotiazida

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Comprimido de 20 mg + 12,5 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60*, 90** ou 120** unidades.
*Embalagem hospitalar
**Embalagem fracionável

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de 20 mg + 12,5 mg contém:
maleato de enalapril.....20 mg
hidroclorotiazida.....12,5 mg
excipiente* q.s.p.....1 com
*lactose monoidratada, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, amido, amido pré-gelatinizado.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
MALENA HCT® é indicado para o tratamento da hipertensão arterial quando o tratamento combinado for apropriado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
MALENA HCT® facilita a administração concomitante do inibidor da enzima conversora de angiotensina de ação prolongada, maleato de enalapril com o diurético hidroclorotiazida (HCTZ), e atenua alguns dos efeitos metabólicos indesejáveis induzidos por este último. Os efeitos redutores da pressão arterial de maleato de enalapril e HCTZ, quando combinados são maiores do que aqueles produzidos pelos agentes únicos administrados isoladamente.

Estudos de Eficácia
Análise especial de estudos clínicos da eficácia de enalapril quando administrado concomitantemente com HCTZ
Um mil e oito pacientes foram identificados entre os estudos anteriores com enalapril e apresentaram dados para análise sobre a eficácia da administração concomitante de enalapril mais HCTZ em doses variadas. As doses diárias totais de enalapril mais HCTZ foram de 40 mg + 25 mg, 40 mg + 50 mg, 40 mg + 100 mg e outras (principalmente 10 mg + 25 mg e 20 mg + 50 mg). A proporção de pacientes que iniciaram em monoterapia e estavam normotensos ao final do tratamento concomitante variou de 42-77%, um aumento importante em comparação à proporção de pacientes normotensos ao final de cada monoterapia (5-13%). A administração concomitante de ambos os fármacos aumentou a eficácia em pacientes sem controle adequado com enalapril ou HCTZ isoladamente.

Comparação de dose baixa de HCTZ 12,5 mg e HCTZ 25 mg administrada junto com enalapril 20 mg
Para avaliar a eficácia de uma dose baixa de HCTZ com enalapril, foi realizado um estudo para comparar uma taxa fixa de enalapril 20 mg mais HCTZ 12,5 mg e enalapril 20 mg mais HCTZ 25 mg com enalapril 20 mg uma vez ao dia em pacientes hipertensos não adequadamente tratados com enalapril apenas por 6 semanas. Cento e vinte e cinco pacientes que ainda apresentavam pressão arterial diastólica na posição supina (PADS) > 90 mmHg após 6 semanas de tratamento com enalapril 20 mg/dia apenas entraram e completaram o período duplo-cego de 4 semanas e foram incluídos na Análise de Eficácia de “Todos os Pacientes”. Tanto 20 mg de enalapril mais 12,5 mg de HCTZ uma vez ao dia como 20 mg de enalapril mais 25 mg de HCTZ uma vez ao dia reduziram a pressão arterial abaixo dos níveis alcançados com 20 mg de enalapril uma vez ao dia. Não houve diferença estatisticamente significativa entre 12,5 mg e 25 mg de HCTZ quando administrados concomitantemente com enalapril.

Comprimido de combinação de enalapril mais HCTZ em comparação com enalapril apenas e HCTZ apenas

Um estudo multicêntrico, duplo-cego, randômico, de grupos paralelos e com 10 semanas de duração foi realizado para comparar o perfil de segurança e eficácia de um esquema de dose única diária de enalapril/HCTZ (20/12,5 mg), com enalapril 20 mg isoladamente e com HCTZ 12,5 mg isoladamente em pacientes com hipertensão essencial não-complicada. Todos os 146 pacientes admitidos deveriam apresentar PADS de 100 a 120 mmHg após 2 semanas com placebo. O grupo de enalapril/HCTZ mostrou maior eficácia do que qualquer um dos grupos de monoterapia em todos os parâmetros da Análise de "Todos os Pacientes", bem como da análise "Por Protocolo". O protocolo de estudo permitiu duplicar a dose da terapia de teste de 1 para 2 comprimidos uma vez ao dia no final da semana 4 se a PADS do paciente fosse > 90 mmHg. Em todos os três grupos, aproximadamente 70% dos pacientes receberam dois comprimidos ao dia.

Eficácia prolongada com o uso da combinação de enalapril com HCTZ
Em um estudo duplo-cego, randômico, de grupos paralelos, controlado por agente ativo, que incluiu pacientes com hipertensão (PADS 100 - 120 mmHg), documentou-se eficácia prolongada em 82 pacientes tratados por 48 semanas com enalapril ou enalapril mais HCTZ. Além disso, os dados encontrados na literatura sobre 94 pacientes hipertensos registram que a resposta boa (PADS < 90 mmHg ou redução de 10 mmHg) foi atingida e mantida ao longo de 3 a 13 meses de tratamento com enalapril mais HCTZ.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

MALENA HCT® é uma combinação de um inibidor da enzima conversora da angiotensina (maleato de enalapril) e um diurético (hidroclorotiazida).
MALENA HCT® é altamente eficaz para o tratamento da hipertensão. Os efeitos anti-hipertensivos dos dois componentes são aditivos e se mantêm durante pelo menos 24 horas. Uma porcentagem mais alta de pacientes hipertensos responde satisfatoriamente ao **MALENA HCT®** em comparação a pacientes que recebem cada um dos seus componentes administrados isoladamente. O maleato de enalapril atenua a perda de potássio associada à hidroclorotiazida.

Mecanismo de Ação
maleato de enalapril: a enzima conversora da angiotensina (ECA) é uma peptidil dipeptidase, a qual catalisa a conversão da angiotensina I à substância pressora angiotensina II. Depois da absorção, o enalapril é hidrolisado a enalaprilato, o qual inibe a enzima conversora da angiotensina. A inibição da ECA resulta na diminuição da angiotensina II plasmática que aumenta a atividade da renina plasmática (em razão da remoção do feedback negativo de liberação da renina) e diminui a secreção de aldosterona.
A enzima conversora da angiotensina é idêntica à quininase II. Portanto, o enalapril pode também bloquear a degradação de bradicinina, um potente vasopressor peptídico. Entretanto, ainda não foi esclarecido como isso gera o efeito terapêutico. Apesar de se acreditar que o mecanismo pelo qual o enalapril diminui a pressão arterial seja essencialmente pela supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o qual desempenha importante papel na regulação da pressão arterial, o enalapril é anti-hipertensivo mesmo em pacientes hipertensos com renina baixa.

maleato de enalapril – hidroclorotiazida: a hidroclorotiazida é um agente diurético e anti-hipertensivo que aumenta a atividade plasmática da renina. Embora o enalapril isoladamente seja anti-hipertensivo mesmo em pacientes hipertensos com renina baixa, a administração concomitante de hidroclorotiazida nesses pacientes induz maior redução da pressão arterial.

Farmacocinética
maleato de enalapril: o maleato de enalapril oral é rapidamente absorvido e as concentrações máximas plasmáticas de enalapril ocorrem em uma hora. Com base na recuperação na urina, a taxa de absorção do enalapril do maleato de enalapril oral é de aproximadamente 60%.
Após a absorção, o enalapril oral é rápida e extensivamente hidrolisado a enalaprilato, um potente inibidor da enzima conversora de angiotensina. As concentrações plasmáticas máximas do enalaprilato ocorrem 3 a 4 horas depois de uma dose oral de maleato de enalapril. A excreção do enalapril é principalmente renal. Os principais componentes na urina são: enalaprilato, que contribui com 40% da dose e enalapril intacto. Exceto pela conversão a enalaprilato, não há evidência de metabolismo significante do enalapril. O perfil de concentração sérica do enalaprilato exibe uma fase terminal prolongada, aparentemente associado à ligação com a ECA. Em indivíduos com função renal normal, as concentrações séricas em estado de equilíbrio do enalaprilato foram atingidas por volta do quarto dia da administração do maleato de enalapril. A meia-vida efetiva para acúmulo do enalaprilato após múltiplas doses de maleato de enalapril oral é de 11 horas. A absorção do maleato de enalapril oral não é influenciada pela presença de alimentos no trato gastrintestinal. A extensão da absorção e a hidrólise do enalapril são semelhantes para as diversas doses na faixa terapêutica recomendada.

hidroclorotiazida: quando os níveis plasmáticos foram acompanhados durante 24 horas, no mínimo, observou-se que a meia-vida plasmática variou de 5,6 a 14,8 horas. A hidroclorotiazida não é metabolizada, mas é eliminada rapidamente pelo rim. Pelo menos 61% da dose oral é eliminada de forma inalterada em 24 horas. A hidroclorotiazida cruza a placenta, mas não a barreira hematoencefálica.

maleato de enalapril – hidroclorotiazida: doses múltiplas concomitantes de maleato de enalapril e hidroclorotiazida exerceram pouco ou nenhum efeito na biodisponibilidade desses fármacos. A combinação é equivalente à administração concomitante de cada um separadamente.

Farmacodinâmica
maleato de enalapril: a administração do maleato de enalapril a pacientes hipertensos resulta na redução da pressão arterial tanto na posição supina como de pé sem aumento significativo da frequência cardíaca.
Hipotensão sintomática postural não é frequente. Em alguns pacientes, a redução ideal da pressão arterial pode requerer várias semanas de tratamento. A retirada abrupta de maleato de enalapril não foi associada ao rápido aumento da pressão arterial.
A inibição efetiva da atividade da ECA usualmente ocorre 2 a 4 horas depois da administração oral de uma única dose de enalapril. O início da atividade anti-hipertensiva geralmente foi observado em uma hora e as reduções máximas, em 4 a 6 horas após a administração. A duração do efeito é relacionada à dose. Entretanto, nas doses recomendadas, demonstrou-se que os efeitos anti-hipertensivos e hemodinâmicos se mantêm durante 24 horas, no mínimo.
Em estudos hemodinâmicos que envolveram pacientes com hipertensão essencial, a redução da pressão arterial foi acompanhada de redução da resistência arterial periférica, pequeno aumento no débito cardíaco e pequena ou nenhuma alteração da frequência cardíaca. Após a administração do maleato de enalapril o fluxo sanguíneo renal aumentou; a taxa de filtração glomerular não foi modificada. Entretanto, em pacientes com taxa de filtração glomerular baixa antes do tratamento, as taxas de filtração glomerular geralmente aumentaram.
O tratamento anti-hipertensivo com enalapril induz significante regressão da hipertrofia ventricular esquerda, preservando o desempenho sistólico do ventrículo esquerdo.
O tratamento com enalapril foi associado a efeito favorável nas frações lipoproteicas no plasma e favorável ou ausência de efeito nos níveis de colesterol total.

maleato de enalapril – hidroclorotiazida: em estudos clínicos a extensão da redução da pressão arterial observada com a combinação de maleato de enalapril e hidroclorotiazida foi maior do que a observada com os componentes administrados isoladamente. Além disso, o efeito anti-hipertensivo de **MALENA HCT®** foi mantido durante 24 horas, no mínimo.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Anúria
MALENA HCT® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de sua formulação, com histórico de edema angioneurótico relacionado a tratamento anterior com inibidores da enzima conversora da angiotensina e com angioedema hereditário ou idiopático.
Hipersensibilidade a outros fármacos derivados das sulfonamidas.
MALENA HCT® não deve ser administrado com alisquireno em pacientes com diabetes (vide "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").
MALENA HCT® é contraindicado em combinação com um inibidor de neprilisina (por exemplo, sacubitril). Não administre **MALENA HCT®** dentro de 36 horas antes ou depois de utilizar sacubitril/valsartana, um produto contendo um inibidor de neprilisina (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**"** e "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Hipotensão e desequilíbrio hidroeletrolítico: a exemplo de qualquer tratamento anti-hipertensivo, pode ocorrer hipotensão em alguns pacientes. Os pacientes devem ser observados quanto a sinais clínicos de desequilíbrio hidroeletrolítico, tais como depleção de volume, hiponatremia, alcalose hipoclorêmica, hipomagnesemia ou hipocalemia, que podem ocorrer durante diarreia ou vômitos intercorrentes. Os eletrólitos séricos devem ser avaliados periodicamente, a intervalos apropriados, nesses pacientes.
Deve ser dada particular atenção quando o medicamento for administrado a pacientes com cardiopatia isquêmica ou doença vascular cerebral, nos quais a redução acentuada da pressão arterial poderia resultar em infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.
Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, deve receber infusão EV de solução salina normal. Hipotensão transitória não constitui uma contraindicação para doses posteriores. Após

restabelecimento da PA e do volume sanguíneo efetivo, pode-se reinstituir o tratamento com posologia reduzida ou pode-se optar pelo uso apropriado de qualquer dos componentes isoladamente.

Estenose aórtica/cardiomiopatia hipertrófica: a exemplo de todos os vasodilatadores, deve-se ter cautela ao administrar inibidores da ECA a pacientes com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo.

Comprometimento da função renal: os tiazídicos podem não ser diuréticos apropriados para pacientes com comprometimento da função renal e são ineficazes quando a depuração plasmática da creatinina for igual ou menor do que 30 mL/min (isto é, insuficiência renal moderada ou grave).
O maleato de enalapril + hidroclorotiazida não deve ser administrado a pacientes com insuficiência renal (depuração plasmática da creatinina < 80 mL/min), até que a titulação dos componentes individuais tenha demonstrado a necessidade das doses existentes na combinação.
Alguns pacientes hipertensos sem doença renal preexistente evidente apresentaram aumentos discretos e temporários de ureia sanguínea e creatinina sérica quando receberam concomitantemente enalapril e diurético. Se isso ocorrer durante o tratamento com **MALENA HCT®**, a combinação deve ser interrompida. Pode-se reiniciar com doses menores ou optar por utilizar os componentes isoladamente de maneira apropriada.
Em alguns pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria renal de rim único, observou-se aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina com os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), em geral reversíveis após sua interrupção.

Hepatopatias: as tiazidas devem ser utilizadas com cautela em pacientes com disfunção hepática ou hepatopatias progressivas, pois pequenas alterações do balanço hidroeletrolítico podem precipitar coma hepático.

Cirurgia/anestesia: em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte ou durante anestesia com agentes hipotensores, o enalaprilato bloqueia a formação de angiotensina II consequente à liberação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão atribuível a esse mecanismo, a pressão arterial poderá ser normalizada pela expansão de volume.

Efeitos metabólicos e endócrinos: as tiazidas podem diminuir a tolerância à glicose. Podem ser necessários ajustes posológicos dos agentes antidiabéticos, inclusive da insulina.
As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e aumentar de forma discreta e intermitente o cálcio sérico. Hipercalcemia acentuada pode ser evidência de hiperparatireoidismo subclínico. O tratamento com tiazídicos deve ser interrompido antes da realização de exames da função paratireoidiana.
Aumentos dos níveis de triglicérides e colesterol podem estar associados ao uso de diuréticos tiazídicos; entretanto, houve relato de efeito mínimo ou nenhum efeito associado à dose de 12,5 mg presente em **MALENA HCT®**.
O tratamento com tiazídicos pode precipitar hiperuricemia e/ou gota em certos pacientes. Entretanto, o enalapril pode aumentar o ácido úrico urinário e, portanto, atenuar o efeito hiperuricemiante da hidroclorotiazida.

Hipersensibilidade/edema angioneurótico: edema angioneurótico de face, lábios, língua, glote e/ou laringe e das extremidades, que pode ocorrer em qualquer momento do tratamento, foi relatado raramente em pacientes tratados com inibidores da enzima conversora da angiotensina, inclusive com maleato de enalapril. Nessas situações, o maleato de enalapril deve ser imediatamente descontinuado e o paciente deve ser observado cuidadosamente até a resolução completa dos sintomas, antes de receber alta.
Mesmo nos casos que haja somente inchaço da língua sem comprometimento respiratório, os pacientes podem necessitar de observação prolongada, pois o tratamento com anti-histamínicos e corticosteroides pode não ser suficiente.
Muito raramente foram relatadas mortes em razão de angioedema associado com edema de laringe ou língua. Pacientes com envolvimento de língua, glote ou laringe são provavelmente aqueles com histórico de obstrução das vias aéreas, especialmente aqueles com histórico de cirurgias. Quando houver envolvimento de língua, glote ou laringe e possibilidade de obstrução das vias aéreas, o tratamento adequado, que pode incluir a administração de adrenalina a 1:1.000 (0,3 a 0,5 mL) por via subcutânea e/ou medidas que assegurem a desobstrução das vias aéreas devem ser instituídos imediatamente.
Foi relatada incidência mais alta de angioedema em pacientes negros tratados com inibidores da ECA do que em pacientes de outras raças.
Pacientes com histórico de edema angioneurótico não relacionado ao tratamento com inibidores da ECA correm maior risco de apresentar angioedema durante o tratamento com esses agentes (vide “CONTRAINDICAÇÕES”).
Pacientes que recebem coadministração de um inibidor da ECA e um inibidor de mTOR (proteína-alvo da rapamicina em mamíferos) (por exemplo, tensirolimo, sirolimo, everolimo) podem apresentar maior risco de angioedema.

Pacientes que recebem terapia concomitante com um inibidor da ECA e um inibidor da neprilisina podem apresentar maior risco de angioedema (vide "CONTRAINDICAÇÕES" e "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").
Em pacientes que recebem tiazídicos, podem ocorrer reações de hipersensibilidade, independentemente de histórico de alergia ou asma brônquica. Foi relatada exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistêmico com o uso de tiazídicos.

Reações anafilactoides durante dessensibilização com himenóptero: raramente, pacientes tratados com inibidores da ECA apresentaram reações anafilactoides com risco de morte durante dessensibilização com veneno de himenóptero. Essas reações foram evitadas com a suspensão temporária do tratamento com o inibidor da ECA, antes de cada dessensibilização.

Pacientes sob hemodiálise: **MALENA HCT®** não é indicado para pacientes que necessitam de hemodiálise em consequência de insuficiência renal (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR"). Foi relatada a ocorrência de reações anafilactoides em pacientes submetidos à diálise com membranas de alto fluxo (por exemplo, AN 69®), tratados concomitantemente com um inibidor da ECA. Nesses pacientes, deve-se considerar a utilização de um outro tipo de membrana de diálise ou de uma classe diferente de agente anti-hipertensivo.

Tosse: foi relatada tosse com o uso dos inibidores da ECA. Caracteristicamente, a tosse é não produtiva, persistente e desaparece com a descontinuação do tratamento. A tosse induzida por inibidores da ECA deve ser incluída no diagnóstico diferencial de tosse.

Hipercalemia – vide também "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Potássio sérico"
Os fatores de risco para desenvolvimento da hipercalemia incluem insuficiência renal, diabetes mellitus e uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, eplerenona, triantereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio, ou outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico (por exemplo, produtos que contenham trimetoprima).
O uso de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio, ou outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico, particularmente em pacientes com função renal comprometida, pode levar a aumento significativo dos níveis séricos de potássio. A hipercalemia pode causar arritmias graves, algumas vezes fatais.
Se o uso concomitante de **MALENA HCT®** com qualquer um dos agentes mencionados acima for considerado apropriado, deverá ser feito com cautela e com monitoramento frequente dos níveis séricos de potássio.

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

O uso de **MALENA HCT®** durante a gravidez não é recomendado. Ao se confirmar gravidez, a administração de **MALENA HCT®** deve ser interrompida o mais rápido possível, a menos que seja considerada vital para a mãe.
Em um estudo publicado epidemiológico, retrospectivo, os recém-nascidos cujas mães receberam um inibidor da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez pareceram ter risco aumentado de malformações congênitas importantes em comparação com recém-nascidos de mães não expostas no primeiro trimestre a inibidores da ECA. O número de casos de defeitos congênitos é pequeno e os achados desse estudo ainda não se repetiram.
Os inibidores da ECA podem causar morbidade e mortalidade fetal e neonatal quando administrados no segundo e terceiro trimestres da gravidez. A utilização de inibidores da ECA durante esse período foi associada a danos para o feto e para o recém-nascido, incluindo hipotensão, insuficiência renal, hipercalemia e/ou hipoplasia do crânio em recém-nascido. Ocorreu oligoidrâmnio materno, presumivelmente representando redução da função renal fetal, podendo resultar em contraturas dos membros, deformações craniofaciais e desenvolvimento de pulmão hipoplásico. Essas reações adversas para o embrião e para o feto não parecem ter ocorrido quando a exposição intrauterina ao inibidor da ECA restringiu-se ao primeiro trimestre da gravidez. A utilização rotineira de diuréticos em mulheres grávidas saudáveis não é recomendada e expõe mãe e feto a riscos desnecessários, incluindo icterícia fetal ou neonatal, trombocitopenia e possivelmente outras reações adversas que ocorreram em adultos.
Se **MALENA HCT®** for utilizado durante a gravidez, a paciente deve ser alertada sobre os possíveis riscos para o feto. Nos raros casos em que a utilização durante a gravidez for considerada essencial, deve-se solicitar ultrassonografias seriadas para avaliação do meio intra-amniótico.

Se for detectado oligoidrâmnio, a utilização de MALENA HCT® deve ser descontinuada, a menos que o medicamento seja considerado vital para a mãe. Pacientes e médicos devem, contudo, estar cientes de que o oligoidrâmnio pode não ser detectado antes de o feto ter sofrido danos irreversíveis. Os recém-nascidos de mães

que tomaram **MALENA HCT®** devem ser cuidadosamente observados com o objetivo de verificar a ocorrência de hipotensão, oligúria e hipercalemia. O enalapril, que atravessa a placenta, foi removido da circulação neonatal por diálise peritoneal, com algum benefício clínico, e teoricamente pode ser removido por exsanguineotransfusão. Não há experiência com a remoção da hidroclorotiazida, que também atravessa a placenta, da circulação neonatal.
O enalapril e as tiazidas aparecem no leite materno. Se o uso dessas medicações for considerado absolutamente essencial, a paciente deve interromper a amamentação.

Uso pediátrico: a eficácia e a segurança não foram estabelecidas em crianças.

Idosos: em estudos clínicos, a eficácia e a tolerabilidade do maleato de enalapril e da hidroclorotiazida administrados concomitantemente foram semelhantes em hipertensos idosos e mais jovens.

Este medicamento pode causar doping.
Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Terapia anti-hipertensiva: podem ocorrer efeitos aditivos quando o maleato de enalapril for usado com outros anti-hipertensivos. A combinação do maleato de enalapril com bloqueadores β-adrenérgicos, metildopa ou bloqueadores dos canais de cálcio demonstrou aumentar a eficácia do controle pressórico.
Ganglioplégicos e bloqueadores adrenérgicos combinados com enalapril só devem ser administrados sob rigorosa observação.
As seguintes medicações, quando administradas concomitantemente, podem interagir com diuréticos tiazídicos:

Álcool, barbitúricos ou narcóticos: pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática.

Agentes antidiabéticos (hipoglicemiantes orais e insulina): pode ser necessário ajuste posológico.

colestiramina e resinas do colestipol: a presença de resinas de troca aniônica compromete a absorção da hidroclorotiazida. Doses únicas de colestiramina ou de resinas do colestipol ligam-se a hidroclorotiazida e reduzem sua absorção do trato gastrintestinal em até 85% e 43%, respectivamente.

Corticosteroides, ACTH: intensificam a depleção de eletrólitos, particularmente hipocalemia.

Aminas pressoras (por exemplo: adrenalina): possível decréscimo na resposta a aminas pressoras, mas não o suficiente para impedir sua utilização.

Anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores da ciclooxigenase-2: agentes anti-inflamatórios não esteroides, incluindo os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (inibidor COX-2), podem reduzir o efeito de diuréticos e outros agentes hipertensivos. Portanto, os efeitos anti-hipertensivos dos antagonistas dos receptores da angiotensina II ou dos inibidores da ECA podem ser atenuados pelos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo os inibidores seletivos da COX-2.
Em alguns pacientes com disfunção renal (por exemplo, pacientes idosos ou hipovolêmicos, incluindo aqueles em tratamento com diuréticos) sob tratamento com anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2, a coadministração de antagonistas de receptor de angiotensina II ou dos inibidores da ECA pode agravar a deterioração da função renal, incluindo possível falência renal aguda. Esses efeitos em geral são reversíveis. Portanto, a combinação deve ser administrada com cautela em pacientes com disfunção renal.

Potássio sérico – vide também "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Hipercalemia": o efeito espoliador de potássio dos diuréticos tiazídicos é geralmente atenuado pelo efeito do enalapril. Os níveis de potássio sérico geralmente se mantêm nos limites normais.
O uso de suplementação de potássio, agentes poupadores de potássio, ou substitutos do sal de cozinha que contenham potássio, ou outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico (por exemplo, produtos que contenham trimetoprima), principalmente em pacientes com insuficiência renal, pode resultar em aumento significativo do potássio sérico. Se o uso concomitante de **MALENA HCT®** com qualquer um dos agentes mencionados acima for considerado apropriado, deverá ser feito com cautela e com monitoramento frequente dos níveis séricos de potássio.

Lítio: diuréticos e inibidores da enzima conversora da angiotensina reduzem a depuração renal do lítio e aumentam o risco de toxicidade pelo lítio. Não se recomenda o uso concomitante de lítio com inibidores da ECA.
As bulas das preparações que contêm lítio devem ser consultadas antes de seu uso.

Relaxantes musculares não despolarizantes: as tiazidas podem aumentar a resposta à tubocuranina.

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona: o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona com antagonista de receptor da angiotensina, inibidor da ECA ou diretamente com inibidores da renina (como o alisquireno) está associado com um maior risco de hipotensão, sincope, hipercalemia e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) comparado a monoterapia. Deve-se monitorar atentamente a pressão sanguínea, a função renal e os eletrólitos em pacientes tratados com **MALENA HCT®** e outros agentes que afetem o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Não coadministrar alisquireno com **MALENA HCT®** em pacientes com diabetes. Evitar o uso de alisquireno com **MALENA HCT®** em pacientes com comprometimento renal (FGR < 60mL/min).

Ouro: reações nitritoides (os sintomas incluem rubor facial, náuseas, vômitos e hipotensão) foram raramente relatadas em pacientes sob tratamento com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e tratamento concomitante com inibidores da ECA, incluindo enalapril.

Inibidores da proteína-alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR): os pacientes em terapia concomitante com inibidores da mTOR (por exemplo, o tensirolimo, sirolimo, everolimo) podem apresentar maior risco de angioedema (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Inibidores de neprilisina: os pacientes que utilizam concomitantemente um inibidor da neprilisina (por exemplo, sacubitril) podem apresentar maior risco de angioedema (vide "CONTRAINDICAÇÕES" e "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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.

Características físicas e organolépticas:
Comprimido de 20 mg + 12,5 mg, na cor branca, circular, biconvexo e monossectado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Hipertensão arterial
MALENA HCT® 20 mg + 12,5 mg: na hipertensão arterial, a posologia usual é de 1 comprimido, administrado 1 vez ao dia. Se necessário, a posologia pode ser aumentada para 2 comprimidos, administrados 1 vez ao dia.

Terapia diurética anterior
Pode ocorrer hipotensão sintomática após a dose inicial de **MALENA HCT®**, ela é mais frequente em pacientes com depleção de sal ou de volume, como resultado de terapia diurética anterior. A terapia diurética deve ser descontinuada 2 a 3 dias antes do início do tratamento com **MALENA HCT®**.

Posologia na insuficiência renal
Os tiazídicos podem não ser diuréticos apropriados para pacientes com disfunção renal e são ineficazes quando a depuração plasmática de creatinina for igual ou menor do que 30 mL/min (isto é, insuficiência renal moderada ou grave). Em pacientes com depuração plasmática de creatinina entre 30 e 80 mL/min, **MALENA HCT®** deve ser usado apenas após titulação dos componentes individuais.
Na insuficiência renal leve, a dose recomendada de maleato de enalapril, quando utilizado isoladamente, é de 5 a 10 mg.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

MALENA HCT®, em geral, é bem tolerado. Em estudos clínicos, as reações adversas foram geralmente leves e temporárias e, na maioria das vezes, não foi necessária a interrupção do tratamento.

As reações adversas clínicas mais comuns foram tontura e fadiga, que geralmente responderam à diminuição da posologia e raramente levaram à interrupção do tratamento. Outras reações adversas relatadas com incidência de 1% a 2% foram: cãibras musculares, náuseas, astenia, efeitos ortostáticos (incluindo hipotensão), cefaleia, tosse e impotência. Ainda menos comuns foram os seguintes eventos, que ocorreram durante estudos clínicos controlados ou após a comercialização:

Cardiovasculares: síncope, hipotensão não ortostática, palpitações, dor torácica, taquicardia.

Endócrino: síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético (SIADH).

Gastrintestinais: pancreatite, diarreia, dispepsia, flatulência, vômitos, dor abdominal, constipação.

Sistema nervoso/psiquiátrico: insônia, parestesia, nervosismo, sonolência, vertigem.

Respiratórios: dispneia.

Pele: síndrome de Stevens-Johnson, erupções cutâneas, diaforese, prurido.

Outros: disfunção renal, diminuição da libido, gota, artralgia, insuficiência renal, secura da boca, zumbido.
Foi relatado um complexo sintomático que pode incluir alguns ou todos os seguintes sintomas: febre, serosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, FAN positivo, VHS aumentada, eosinofilia e leucocitose. Podem ocorrer erupções cutâneas, fotossensibilidade ou outras manifestações dermatológicas.

Hipersensibilidade/edema angioneurótico: raramente foi relatado edema angioneurótico de face, lábios, língua, glote e/ou laringe e das extremidades (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). Muito raramente, foi relatado angioedema intestinal com inibidores da enzima conversora de angiotensina, incluindo o enalapril.

Achados de exames laboratoriais: alterações clinicamente importantes dos parâmetros laboratoriais padrão raramente foram associadas à administração de **MALENA HCT®**. Ocasionalmente foram notadas hiperglicemia, hiperuricemia e hipocalemia. Também foram observados aumentos da ureia sanguínea, da creatinina sérica e das enzimas hepáticas e/ou bilirrubinas séricas, geralmente reversíveis com a descontinuação de **MALENA HCT®**. Ocorreu hipercalemia.
Foram relatadas reduções de hemoglobina e hematócrito.

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

10. SUPERDOSE
Não há informações específicas sobre o tratamento da superdose com **MALENA HCT®**. O tratamento é sintomático e de suporte. O tratamento com **MALENA HCT®** deve ser suspenso e o paciente, observado cuidadosamente. As medidas sugeridas incluem indução do vômito, se a ingestão for recente, e correção da desidratação, do desequilíbrio eletrolítico e da hipotensão, por meio dos procedimentos usuais.

maleato de enalapril: as características mais importantes de superdose relatadas até o presente são hipotensão acentuada, que começa 6 horas após a ingestão dos comprimidos, concomitantemente ao bloqueio do sistema renina-angiotensina, e estupor. Foram relatados níveis séricos de enalaprilato 100 a 200 vezes maiores do que aqueles usualmente observados após doses terapêuticas, após a ingestão de 300 a 440 mg de maleato de enalapril, respectivamente.
O tratamento recomendado da superdose consiste de infusão intravenosa de solução salina normal. Se disponível, a infusão de angiotensina II pode ser benéfica. O enalaprilato pode ser removido da circulação sistêmica por hemodiálise (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Pacientes sob Hemodiálise").

hidroclorotiazida: os sinais e sintomas mais comuns observados são aqueles decorrentes da depleção eletrolítica (hipocalemia, hipocloremia, hiponatremia) e da desidratação resultantes da diurese excessiva. Se também tiverem sido administrados digitálicos, a hipocalemia pode acentuar arritmias cardíacas.

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

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.3569.0733

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho
CRF-SP nº 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP – CEP: 13186-901
CNPJ: 00.923.140/0001-31
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado, embalado e comercializado por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

Ou

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 01/06/2021.

bula-prof-366612-SIG-010621a

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
17/10/2018	1006633/18-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA, devido ao registro do produto.	VP / VPS	Comprimidos de 20/12,5mg: embalagens de 10, 20, 30, 60*, 90** e 120** comprimidos. *Embalagem Hospitalar **Embalagem Fracionável
15/04/2021	1445137/21-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos de 20/12,5mg: embalagens de 10, 20, 30, 60*, 90** e 120** comprimidos. *Embalagem Hospitalar **Embalagem Fracionável
05/05/2022	2679369/22-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Comprimido de 20 mg + 12,5 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60*, 90** ou 120** unidades. *Embalagem hospitalar **Embalagem fracionável

-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 20 mg + 12,5 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60*, 90** ou 120** unidades. *Embalagem hospitalar **Embalagem fracionável