



REVERT[®]

Farmoquímica S/A

Comprimidos

50mg+12,5mg

100mg+25mg

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Revert®

atenolol + clortalidona

APRESENTAÇÕES:

Comprimidos de 50mg/12,5mg em embalagens com 20 e 30 comprimidos

Comprimidos de 100mg/25mg em embalagens com 30 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de 50mg + 12,5mg contém:

atenolol	50 mg
clortalidona	12,5 mg
excipientes q.s.p.	1 comprimido

(amido, carbonato de magnésio, laurilsulfato de sódio, hiprolose, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio)

Cada comprimido de 100mg + 25mg contém:

atenolol	100 mg
clortalidona	25 mg
excipientes q.s.p.	1 comprimido

(amido, carbonato de magnésio, laurilsulfato de sódio, hiprolose, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Revert® está indicado para o controle da hipertensão (pressão alta).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Revert® é indicado para o tratamento de hipertensão onde a monoterapia com betabloqueador ou diuréticos, usados isoladamente prova ser inadequada. Monoterapia tanto com betabloqueador ou com diurético efetivamente controla a pressão arterial em 60-70% em pacientes hipertensos leves a moderados (Buhler FR et al. (1973) Am J Cardiol, 32, 511; Gillam PMS e Pritchard BNC (1976) Postgrad Med J, 52, (Suppl 4), 70; Finnerty FA (1979) Brit J Clin Pharmacol, 1 Suppl 2, 185S). Níveis ótimos de efeitos, em termos de redução da pressão arterial com o mínimo de distúrbio metabólico, são encontrados em doses de 100 mg de atenolol e 25 mg de clortalidona (Healy JJ et al. (1970) Brit Med J, I, 716; Wilkinson PR et al. (1975) Lancet, I, 759; Zacharias FJ (1978) Mod Med, 23 (5), 8; Materson BJ et al. (1978) Clin Pharmacol Ther, 24 (2), 192).

A coadministração de atenolol (100 mg) e clortalidona (25 mg) resulta em uma redução significativamente maior na pressão arterial média na posição supina comparado com o que ocorre em resposta a ambos os agentes dados isoladamente. Isso tem sido demonstrado em estudos randomizados, duplo-cego do tipo crossover (Sheriff MHR et al. (1978) *Acta Therap*, 4, 51; Bateman DN et al. (1979) *Brit J Clin Pharmac*, 7, 357) assim como em estudos multicêntricos, duplo-cego, do tipo crossover (Asbury MJ et al. (1980) *Practitioner*, 224, (1350), 1306) em pacientes não tratados previamente e tratados subjetivamente.

Em adição a um maior grau de redução da pressão arterial, a taxa de resposta é melhorada pela coadministração de atenolol e clortalidona. O controle da pressão arterial (pressão arterial diastólica < 95 mmHg) tem sido demonstrada em 18 de 21 pacientes com a terapia de combinação livre, quando comparado com 15 de 21 com atenolol e 6 de 21 com clortalidona, administrados isoladamente. O grau de resposta satisfatório foi mantido com a combinação fixa (atenolol + clortalidona) por 4 meses (Sheriff MHR et al. (1978) *Acta Therap*, 4, 51). Um outro estudo duplo-cego randomizado mostrou resposta ao **Revert**[®] em 19 de 23 pacientes (Nissinen A e Tuomilehto J (1980) *Pharmatherapeutica*, 2 (7), 462). Um estudo piloto de duração de 8 semanas mostrou que a terapia com **Revert**[®] produziu uma resposta anti-hipertensiva em 16 de 19 pacientes (Gotzen R e Hiemstra S (1981) *J Int Med Res*, 9, 292).

Um estudo multicêntrico demonstrou controle da pressão arterial em 76% dos 261 pacientes hipertensos previamente não tratados, que receberam combinação livre de atenolol (100 mg) com clortalidona (25 mg). Pacientes que haviam recebido tratamento anti-hipertensivo prévio também responderam às combinações livres ou fixas dos agentes, 66% dos 134 pacientes foram controlados (Asbury MJ et al. (1980) *Practitioner*, 224, (1350), 1306).

Em um estudo adicional, onde a maioria dos pacientes recebeu cada fármaco nas apresentações existentes em **Revert**[®] (mas onde alguns pacientes receberam mais de 300 mg de atenolol e 75 mg de clortalidona) 80% de 15 pacientes apresentaram uma resposta satisfatória (Azzolini A et al. (1981) *Curr Ther Res*, 30 (512), 691). Em um estudo em pacientes hipertensos graves previamente tratados (De Divitiis O et al. (1981) *Curr Therap Res*, 29 (2), 235), 12 de 16 pacientes com pressão arterial pré-tratamento de 198/127 mmHg não atingiram controle satisfatório com **Revert**[®], embora houvesse redução da pressão em 23/14 mmHg comparado com o placebo.

O início do efeito anti-hipertensivo da combinação não foi extensivamente estudado nos resultados dos ensaios clínicos publicados. No entanto a redução da pressão arterial na posição supina duas semanas após o início da terapia foi equivalente às reduções máximas alcançadas após períodos mais longos de tratamento (Sheriff MHR et al. (1978) *Acta Therap*, 4, 51; Nissinen A e Tuomilehto J (1980) *Pharmatherapeutica*, 2 (7), 462).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Revert[®] combina a atividade anti-hipertensiva de dois agentes, um betabloqueador (atenolol) e um diurético (clortalidona).

O atenolol é um bloqueador beta-1 seletivo (isto é, age preferencialmente sobre os receptores adrenérgicos beta-1 do coração). A seletividade diminui com o aumento da dose.

O atenolol não possui atividade simpatomimética intrínseca nem atividade estabilizadora de membrana. Assim como outros betabloqueadores, o atenolol possui efeitos inotrópicos negativos (portanto, é contraindicado em insuficiência cardíaca descompensada).

Como ocorre com outros agentes betabloqueadores, o mecanismo de ação do atenolol no tratamento da hipertensão não está completamente elucidado.

É improvável que quaisquer propriedades adicionais do S (-) atenolol, em comparação com a mistura racêmica, originem efeitos terapêuticos diferentes.

A clortalidona, um diurético tiazídico, aumenta a excreção de sódio e cloreto. A natriurese é acompanhada por certa perda de potássio. O mecanismo pelo qual a clortalidona reduz a pressão arterial não é totalmente conhecido, mas pode estar relacionado à excreção e redistribuição de sódio corporal.

O atenolol é efetivo e bem tolerado na maioria das populações étnicas. Pacientes negros respondem melhor à combinação de atenolol e clortalidona do que à monoterapia com atenolol.

A combinação de atenolol com diuréticos tiazídicos demonstrou ser compatível e geralmente mais eficaz do que cada uma das substâncias usadas isoladamente.

Propriedades Farmacocinéticas

A absorção do atenolol após administração oral é consistente, mas incompleta (aproximadamente 40- 50%) com picos de concentração plasmática ocorrendo de 2 a 4 horas após a administração da dose. Os níveis sanguíneos do atenolol são consistentes e sujeitos a pequena variabilidade. Não há metabolismo hepático significativo do atenolol e mais de 90% da quantidade absorvida alcança a circulação sistêmica na forma inalterada. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 6 horas, mas pode se elevar na presença de insuficiência renal grave, uma vez que os rins são a principal via de eliminação. O atenolol penetra muito pouco nos tecidos devido à sua baixa solubilidade lipídica e sua concentração no tecido cerebral é baixa. Sua taxa de ligação às proteínas plasmáticas é baixa (aproximadamente 3%).

A absorção da clortalidona após dose oral é consistente, mas incompleta (aproximadamente 60%) com picos de concentração plasmática ocorrendo aproximadamente 12 horas após a dose. Os níveis sanguíneos da clortalidona são consistentes e sujeitos a pequena variabilidade. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 50 horas e os rins são a principal via de eliminação. Sua taxa de ligação às proteínas plasmáticas é alta (aproximadamente 75%).

A coadministração de clortalidona e atenolol possui pequeno efeito na farmacocinética de ambos.

Revert[®] é efetivo por pelo menos 24 horas após dose oral única diária. Essa simplicidade de dose facilita a adesão do paciente ao tratamento.

Dados de segurança pré-clínica

O atenolol e a clortalidona são substâncias as quais adquiriu-se extensa experiência clínica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Revert[®] não deve ser usado em pacientes nas seguintes situações:

- Conhecida hipersensibilidade ao atenolol, à clortalidona ou a qualquer outro componente da formulação;
- Bradicardia;
- Choque cardiogênico;
- Hipotensão;
- Acidose metabólica;
- Distúrbios graves da circulação arterial periférica;

- Bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau;
- Síndrome do nodosinusal;
- Feocromocitoma não tratado;
- Insuficiência cardíaca descompensada.

Revert® não deve ser administrado durante a gravidez ou a lactação.

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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As seguintes precauções e advertências devem ser consideradas devido ao betabloqueador atenolol:

Embora contraindicado em insuficiência cardíaca descompensada, **Revert®** pode ser usado em pacientes cujos sinais de insuficiência cardíaca tenham sido controlados. Deve-se tomar cuidado em pacientes cuja reserva cardíaca esteja diminuída.

Revert® pode aumentar o número e a duração dos ataques de angina em pacientes com angina de Prinzmetal, devido à vasoconstrição da artéria coronária mediada por receptores alfa sem oposição. O atenolol é um bloqueador beta-1 seletivo; conseqüentemente, o uso do **Revert®** pode ser considerado, embora deve-se ter o máximo de cautela.

Embora contraindicado em distúrbios graves da circulação arterial periférica, **Revert®** também pode agravar distúrbios menos graves da circulação arterial periférica.

Revert® deve ser administrado com cautela em pacientes com bloqueio cardíaco de primeiro grau, devido ao seu efeito negativo sobre o tempo de condução.

Revert® pode modificar a taquicardia da hipoglicemia e pode mascarar os sinais de tireotoxicose.

Como resultado da ação farmacológica dos betabloqueadores, **Revert®** reduzirá a frequência cardíaca. Nos raros casos em que um paciente tratado desenvolver sintomas que possam ser atribuíveis a uma baixa frequência cardíaca, a dose pode ser reduzida.

Revert® não deve ser descontinuado abruptamente em pacientes que sofrem de doença cardíaca isquêmica.

Revert® pode causar uma reação mais grave a uma variedade de alérgenos quando administrado a pacientes com história de reação anafilática a tais alérgenos. Estes pacientes podem não responder às doses usuais de adrenalina utilizadas no tratamento de reações alérgicas.

Revert® pode, ocasionalmente, causar um aumento na resistência das vias aéreas em pacientes asmáticos. O atenolol é um bloqueador beta-1 seletivo; conseqüentemente, o uso de **Revert®** pode ser considerado, embora se deve ter o máximo de cautela. Se ocorrer aumento da resistência das vias aéreas, **Revert®** deve ser descontinuado e, se necessário, deve ser administrada terapia broncodilatadora (por exemplo: salbutamol).

As seguintes precauções e advertências devem ser consideradas devido à clortalidona:

Pode ocorrer hipocalemia. Avaliação dos níveis de potássio é apropriada, especialmente em pacientes idosos, que estejam recebendo digitálicos para insuficiência cardíaca, pacientes em dieta especial (com baixo teor de potássio) ou que



apresentem distúrbios gastrointestinais. A hipocalcemia pode levar a arritmias em pacientes que estejam recebendo digitálicos.

Deve-se ter cautela em pacientes com insuficiência renal grave.

A clortalidona pode diminuir a tolerância à glicose. É necessário tomar cuidado ao se administrar **Revert**[®] a pacientes com conhecida predisposição a diabetes mellitus.

A clortalidona pode causar hiperuricemia. **Revert**[®] está geralmente associado a pequenos aumentos no ácido úrico sérico. Nos casos de elevação prolongada, o uso concomitante de agente uricosúrico reverterá a hiperuricemia.

Para informações referentes ao ajuste de dose para pacientes idosos e pacientes com insuficiência renal, **ver item Posologia.**

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: é improvável que o uso de **Revert**[®] resulte em qualquer comprometimento da capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Entretanto, deve ser levado em consideração que, ocasionalmente, pode ocorrer tontura ou fadiga.

Uso durante a gravidez e lactação

Revert[®] não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação.

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 há experiência pediátrica com Revert[®] e, por esta razão, não é recomendado para uso em crianças.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso combinado de betabloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio com efeitos inotrópicos negativos, como por exemplo, verapamil e diltiazem, pode levar a um aumento desses efeitos, particularmente em pacientes com função ventricular comprometida e/ou anormalidades de condução sinoatrial ou atrioventricular. Isto pode resultar em hipotensão grave, bradicardia e insuficiência cardíaca. Nenhuma destas substâncias devem ser administradas intravenosamente antes da descontinuação da outra por 48 horas.

A terapia concomitante com diidropiridinas, por exemplo, nifedipino, pode aumentar o risco de hipotensão e pode ocorrer falência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca latente.

A associação de glicosídeos digitálicos com betabloqueadores pode aumentar o tempo de condução atrioventricular. A depleção de potássio pode ser perigosa em pacientes que estejam em tratamento com digitálicos.

Os betabloqueadores podem exacerbar a hipertensão de rebote, que pode ocorrer após a retirada da clonidina. Se estas substâncias forem coadministradas, o betabloqueador deve ser descontinuado vários dias antes da retirada da clonidina. Se for necessário substituir o tratamento de clonidina por betabloqueador, a introdução de betabloqueador deve ser feita vários dias após a interrupção da administração da clonidina.

Antiarrítmico Classe I (por exemplo, disopiramida) e amiodarona podem potencializar o efeito no tempo de condução atrial e induzir efeito inotrópico negativo.



O uso concomitante de agentes simpatomiméticos, por exemplo, adrenalina, pode neutralizar os efeitos dos betabloqueadores.

O uso concomitante de inibidores da prostaglandina sintetase (por exemplo: ibuprofeno, indometacina) pode diminuir os efeitos hipotensores dos betabloqueadores.

As preparações contendo lítio, geralmente não devem ser administradas com diuréticos, uma vez que podem reduzir a sua depuração renal.

Deve-se ter cautela ao administrar agentes anestésicos com **Revert**[®]. O anestesista deve ser informado e a escolha do anestésico deve recair sobre um agente com a menor atividade inotrópica negativa possível. O uso de betabloqueadores com substâncias anestésicas pode resultar em atenuação da taquicardia de reflexo e aumento do risco de hipotensão. Agentes anestésicos que causam depressão miocárdica devem ser evitados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Revert[®] deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

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

Revert[®] 50 mg + 12,5 mg: comprimido circular branco, biconvexo e com vinco em um dos lados.

Revert[®] 100 mg+ 25 mg: comprimido circular branco, biconvexo e com vinco em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Revert[®] deve ser administrado por via oral, com água, de preferência no mesmo horário todos os dias.

O paciente não deve utilizar **Revert**[®] se estiver em jejum por tempo prolongado.

Revert[®] 50mg/12,5mg não deve ser partido ou mastigado.

Revert[®] 50mg/12,5mg deve ser administrado inteiro.

Revert[®] 100mg/25mg não deve ser mastigado.

Revert[®] 100mg/25mg é um comprimido sulcado e pode ser dividido.

Posologia

Adultos

A dose recomendada de **Revert**[®] 50 mg/12,5 mg ou de **Revert**[®] 100 mg/25 mg é de 1 comprimido ao dia.



A maioria dos pacientes com hipertensão apresentará uma resposta satisfatória com a dose diária de 1 comprimido de **Revert**[®] 100 mg/25 mg. Há pouca ou nenhuma queda adicional na pressão arterial com o aumento de dose, mas, quando necessário, pode-se adicionar outro medicamento anti-hipertensivo, como um vasodilatador.

Idosos: Em pacientes idosos pode-se iniciar a terapia com doses menores da combinação (ex: **Revert**[®] 25/12,5 mg) e aumentar progressivamente conforme a resposta clínica.

Pacientes idosos com hipertensão, que não respondem ao tratamento de baixas doses com único agente ou em casos em que as doses de ambos podem ser consideradas inapropriadas, devem apresentar uma resposta satisfatória com 1 comprimido ao dia de **Revert**[®] 50 mg/12,5 mg.

Nos casos em que o controle da hipertensão não é alcançado, a adição de uma pequena dose de um terceiro agente, por exemplo, um vasodilatador, pode ser adequada.

Crianças: não há experiência pediátrica com **Revert**[®] e, por esta razão, não é recomendado o uso em crianças.

Insuficiência Renal: é necessária cautela na administração em pacientes com insuficiência renal grave, podendo ser necessária uma redução na dose diária ou na frequência de administração das doses.

Se o paciente se esquecer de tomar uma dose de **Revert**[®], deve tomá-la assim que lembrar, mas o paciente não deve tomar duas doses ao mesmo tempo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Revert[®] é bem tolerado. Em estudos clínicos, as possíveis reações adversas relatadas são geralmente atribuíveis às ações farmacológicas dos seus componentes.

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Raro: púrpura, trombocitopenia e leucopenia (relacionada à clortalidona).

Distúrbios psiquiátricos

Incomum: distúrbios do sono do tipo observado com outros betabloqueadores.

Raro: alterações de humor, pesadelos, confusão, psicoses e alucinações.

Distúrbios do sistema nervoso

Raro: tontura, cefaleia, parestesia.

Distúrbios oculares

Raro: olhos secos, distúrbios visuais.

Distúrbios cardíacos

Comum: bradicardia.

Raro: piora da insuficiência cardíaca, precipitação de bloqueio cardíaco.

Distúrbios vasculares

Comum: extremidades frias.

Raro: hipotensão postural, que pode estar associada à síncope, aumento da claudicação intermitente, se esta já estiver presente, em pacientes suscetíveis ao fenômeno de Raynaud.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Raro: pode ocorrer broncoespasmo em pacientes com asma brônquica ou história de queixas/complicações asmáticas.

Distúrbios gastrointestinais

Comum: distúrbios gastrointestinais (incluindo náusea relacionada à clortalidona).

Raro: boca seca.

Distúrbios hepatobiliares

Raro: toxicidade hepática, incluindo colestase intra-hepática, pancreatite (relacionada à clortalidona).

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Raro: alopecia, reações cutâneas psoriasiformes, exacerbação da psoríase, exantema.

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas

Raro: impotência.

Distúrbios gerais

Comum: fadiga.

Avaliações laboratoriais

Comum: relacionadas à clortalidona: hiperuricemia, hiponatremia, hipocalemia, comprometimento da tolerância à glicose.

Incomum: elevações dos níveis das transaminases.

Muito raro: foi observado um aumento dos anticorpos antinucleares (ANA), entretanto, a relevância clínica deste evento não está elucidada.

A descontinuação de **Revert**[®] deve ser considerada se, de acordo com critério médico, o bem-estar do paciente estiver sendo inadequadamente afetado por qualquer uma das reações descritas acima.

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

10. SUPERDOSE

Os sintomas de superdosagem podem incluir bradicardia, hipotensão, insuficiência cardíaca aguda e broncoespasmo.



O tratamento geral deve incluir: monitorização cuidadosa, tratamento em unidade de terapia intensiva, uso de lavagem gástrica, carvão ativado e laxante para prevenir a absorção de qualquer substância ainda presente no trato gastrointestinal, o uso de plasma ou substitutos do plasma para tratar hipotensão e choque. Hemodiálise ou hemoperfusão também podem ser consideradas.

Bradycardia excessiva pode ser controlada com 1-2 mg de atropina por via intravenosa e/ou com marcapasso cardíaco. Se necessário, em seguida pode-se administrar uma dose em bolus de 10 mg de glucagon por via intravenosa. Se necessário, esse procedimento pode ser repetido ou seguido por uma infusão intravenosa de 1-10 mg/hora de glucagon, dependendo da resposta obtida. Se não houver resposta ao glucagon, ou se o mesmo não estiver disponível, pode-se administrar um estimulante beta-adrenérgico, como a dobutamina (2,5 a 10 mcg/kg/min) por infusão intravenosa. A dobutamina, devido ao seu efeito inotrópico positivo, também poderia ser usada para tratar hipotensão e insuficiência cardíaca aguda. Dependendo da quantidade da superdose ingerida, é provável que as doses indicadas sejam inadequadas para reverter os efeitos cardíacos dos betabloqueadores. Portanto, se necessário, a dose de dobutamina deve ser aumentada para alcançar a resposta desejada de acordo com as condições clínicas do paciente.

Há possibilidade de ocorrência de hipotensão após o uso de agonistas beta-adrenérgicos, mas pode ser reduzida pelo uso da dobutamina que é um agente mais seletivo.

O broncoespasmo pode geralmente ser revertido pelo uso de broncodilatadores.

A diurese excessiva deve ser controlada através da manutenção de equilíbrio hidroeletrólítico normal.

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

MS: 1.0390.0210

Farm. Resp.: Dra. Marcia Weiss I. Campos

CRF-RJ nº 4499

Registrado por:

FARMOQUÍMICA S/A

Av. José Silva de Azevedo Neto, 200, Bloco 1,

1º andar, salas 101 a 104 e 106 a 108

Rio de Janeiro – RJ

CEP: 22775-056

CNPJ: 33.349.473/0001-58



Fabricado por:

SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920,

Cambé – PR



CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



RECICLÁVEL

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 24/06/2020.



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/11/2020	Será gerado no peticionamento	10457 SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Inclusão inicial de bula	VP/VPS	50 MG + 12,5 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 30 100 MG + 25 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 20 100 MG + 25 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 30