



PERICOR®

perindopril erbumina

Comprimido simples – 4 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

PERICOR®
perindopril erbumina

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

PERICOR®
perindopril erbumina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos simples 4 mg: embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de PERICOR® 4 mg contém:

perindopril erbumina.....4,0 mg

Excipientes: lactose (anidra), celulose microcristalina, dióxido de silício e estearato de magnésio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

PERICOR® é indicado no tratamento da hipertensão arterial, no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, na prevenção da recorrência do acidente vascular cerebral em associação com a indapamida, em pacientes com doença cerebrovascular e na redução do risco de eventos cardiovasculares em pacientes portadores de doença arterial coronariana estável.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Farmacologia clínica:

Os estudos duplo-cego utilizando métodos que permitem objetivar e quantificar a atividade de perindopril sobre a inibição da enzima de conversão da angiotensina, promovendo a melhora da hipertensão arterial, confirmaram as propriedades farmacológicas deste medicamento no homem.

Clínica:

Os estudos duplo-cego realizados colocam em evidência a atividade terapêutica de perindopril no tratamento da hipertensão arterial:

- a dose habitual e eficaz na hipertensão arterial de leve a moderada é de 4 mg por dia, administrados em tomada única;
- a eficácia mantém-se durante todo o nictêmero. O pico de efeito anti-hipertensivo é obtido 4 a 6 horas após uma tomada única de perindopril;
- a baixa da pressão, com a administração diária de 4 mg, ocorre nos pacientes que respondem, da seguinte forma: 65 % do efeito máximo sobre a pressão diastólica é obtido em 11 dias; o efeito máximo se obtém após 1 a 2 meses de tratamento, mantendo-se a seguir sem perda de eficácia;
- a parada do tratamento não é acompanhada de efeito rebote;
- as propriedades vasodilatadoras e restauradoras da elasticidade dos grandes troncos arteriais, tanto quanto a redução da hipertrofia ventricular esquerda, estão confirmadas no homem;
- a associação com um diurético potencializa o efeito anti-hipertensivo.

• Em pacientes com doença cerebrovascular:

Um estudo multicêntrico, internacional, duplo cego, randomizado e controlado com placebo (PROGRESS) avaliou o impacto de um esquema terapêutico de 4 anos (perindopril, sozinho ou

em combinação com o diurético indapamida) sobre o risco de recorrência do AVC (acidente vascular cerebral) em pacientes com história de doença cerebrovascular.

O desfecho primário foi AVC.

Após um período de “run in” inicial com perindopril 2 mg durante duas semanas, uma vez ao dia, 4 mg foram administrados por mais duas semanas quando necessário, a dose poderia ser ampliada para até 8 mg. Em seguida, 6105 pacientes foram randomizados para placebo (n=3054) ou perindopril sozinho ou associado a indapamida (n=3051). Indapamida foi associada exceto quando o paciente tinha uma indicação formal ou contraindicação para o uso de diurético.

Estes tratamentos eram prescritos em adição às terapias convencionais já em uso para tratamento do AVC e/ou hipertensão ou qualquer outra patologia associada.

Todos os pacientes randomizados tinham uma história pregressa de doença cerebrovascular (AVC ou Ataque Isquêmico Transitório) nos últimos 5 anos. Não havia critério para inclusão baseado em cifras tensionais: 2916 pacientes eram hipertensos e 3189 eram normotensos.

Após uma média de acompanhamento de 3,9 anos, houve uma redução da pressão arterial (sistólica e diastólica) em média de 9,0/4,0 mmHg e uma redução significativa de 28% (95% CI [17;38], $p<0.0001$) no risco de recorrência do AVC (tanto isquêmico quanto hemorrágico) foi observada no grupo de pacientes tratados em comparação com o grupo placebo (10,1% vs 13,8%).

Além disso, ainda foram observadas reduções significativas no risco de:

- AVC fatal ou incapacitante (4,0% vs 5,9% correspondendo a 33% de redução de risco);
- Eventos cardiovasculares totais, definidos como morte vascular, infarto do miocárdio não fatal e AVC não fatal (15,0% vs 19,8% correspondendo a 26% de redução de risco);
- Demência relacionada ao AVC (1,4% vs 2,1% correspondendo a uma redução de risco de 34%) e declínio cognitivo severo relacionado ao AVC (1,6% vs 2,8% correspondendo a 45% de redução de risco).

Estes benefícios terapêuticos foram observados independente do fato do paciente ser hipertenso ou não, independente da idade, sexo, subtipo do AVC ou presença de diabetes.

Os resultados do PROGRESS demonstram que esta terapia por cinco anos resultaria em se evitar um AVC para cada 23 pacientes tratados e um evento cardiovascular maior a cada 18 pacientes tratados.

Referências Bibliográficas: PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. European Heart Journal 2003; 24: 475-484.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O perindopril é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina I (IECA) na substância vasoconstritora denominada angiotensina II. A angiotensina II também estimula a secreção de aldosterona pelo córtex adrenal.

A enzima de conversão, ou quininase, é uma exopeptidase que permite por um lado a conversão da angiotensina I em angiotensina II, substância vasoconstritora, e, por outro lado, a degradação da bradicinina vasodilatadora em heptapeptídeo inativo. Tal ação resulta em:

- diminuição da secreção de aldosterona;
- aumento da atividade da renina plasmática devido à perda do feedback negativo da aldosterona;
- redução da resistência arterial periférica total com ação preferencialmente no fluxo sanguíneo renal e muscular, sem retenção associada de sódio ou fluido ou taquicardia reflexa, no tratamento de longo prazo.

Como todos os inibidores da enzima conversora de angiotensina, o perindopril reduz a degradação de bradicinina, um forte peptídeo vasodilatador, em peptídeos inativos.

Os efeitos hipotensores do perindopril também são observados em pacientes com níveis baixos ou normais de renina.

O perindopril age pelo intermédio de seu metabólito ativo, o perindoprilato, sendo os outros metabólitos inativos.

Características da Atividade Anti-hipertensiva:

Na hipertensão arterial

O perindopril é ativo em todos os estágios da hipertensão: leve, moderada ou grave. As pressões arteriais sistólica e diastólica são controladas tanto no paciente em repouso quanto no paciente em atividade física.

A atividade anti-hipertensiva é máxima entre a 4^a e a 6^a hora após a administração de uma dose única e é mantida por no mínimo 24 horas.

A inibição residual da enzima conversora de angiotensina é alta após 24 horas: aproximadamente 80%.

Em pacientes que respondem ao tratamento, a normalização da pressão arterial é alcançada após 1 mês de tratamento e é mantida sem desenvolvimento de tolerância.

A interrupção do tratamento não causa hipertensão de rebote.

O perindopril possui propriedades vasodilatadoras, restaura a elasticidade das artérias de grande calibre e reduz a hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Quando necessário, a combinação de um inibidor da ECA com um diurético tiazídico resulta em efeitos sinérgicos. Esta associação também pode diminuir o risco de hipocalemia relacionada à administração do diurético isoladamente.

No tratamento da insuficiência cardíaca:

Em três estudos realizados em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, a diminuição da pressão sanguínea ocorreu de forma mais gradual com perindopril do que com outros fármacos da mesma classe farmacológica.

Modo hemodinâmico de ação na insuficiência cardíaca:

O perindopril reduz o trabalho cardíaco:

- pela dilatação venosa, provavelmente devido à modificação do metabolismo da prostaglandina: redução da pré-carga,

- pela redução da resistência periférica total: redução da pós-carga.

Estudos em pacientes com insuficiência cardíaca têm demonstrado:

- uma diminuição da pressão arterial diastólica dos ventrículos;
- uma diminuição da resistência vascular periférica total;
- um aumento do débito cardíaco e uma melhora do índice cardíaco;
- um aumento local do fluxo sanguíneo muscular.

Propriedades Farmacocinéticas

O perindopril é rapidamente absorvido por via oral. A quantidade absorvida representa de 65 a 70% da dose administrada.

O perindopril é hidrolisado a perindoprilato, que é um inibidor específico da enzima conversora de angiotensina.

A quantidade de perindoprilato formada é modificada pela alimentação. O pico de concentração plasmática do perindoprilato é atingido em 3 a 4 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é menor que 30%, mas é dose-dependente.

Com a administração repetida de uma única dose diária de perindopril, o estado de equilíbrio é alcançado, em média, em 4 dias. A meia-vida efetiva de acumulação é de aproximadamente 24 horas.

As concentrações plasmáticas de perindoprilato são significantemente mais altas em pacientes com o *clearance* da creatinina abaixo de 60 mL/min, que é o caso dos pacientes com insuficiência renal ou dos pacientes idosos. A eliminação também é diminuída em pacientes com insuficiência cardíaca. O *clearance* de diálise do perindopril é de 70 mL/min.

Uma adaptação posológica pode ser necessária em função do *clearance* da creatinina.

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

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina podem atravessar a placenta.

A meia-vida plasmática do perindopril é de 1 hora. A taxa de biotransformação em perindoprilato é de aproximadamente 20%.

A alimentação não afeta a biodisponibilidade do perindopril mas pode retardar a sua transformação em perindoprilato (metabólito ativo).

O volume de distribuição é próximo de 0,2 L/Kg para o perindoprilato livre. Além do perindoprilato ativo, o perindopril tem 5 metabólitos inativos. O perindoprilato é eliminado por via urinária e a meia-vida de sua fração livre sérica é, em média, de 3 a 5 horas. A dissociação da ligação do perindoprilato à enzima de conversão da angiotensina conduz a uma meia-vida de eliminação “efetiva” de 25 horas.

Após administração repetida, não se observa acúmulo de perindopril e a meia-vida do perindoprilato, após administrações repetidas, corresponde à sua meia-vida de atividade, conduzindo a um estado de equilíbrio em 4 dias.

A eliminação do perindoprilato é diminuída nos idosos, na insuficiência cardíaca e na insuficiência renal. Uma adaptação posológica pode ser necessária em função do *clearance* da creatinina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PERICOR® não deve ser administrado nos seguintes casos:

- crianças;
- hipersensibilidade ao perindopril ou a qualquer componente da fórmula;
- história de angioedema (edema de Quincke) relatada com o uso de inibidor da ECA;
- durante a gravidez e a amamentação.

A administração de PERICOR® não é recomendada nos seguintes casos:

- associações com diuréticos poupadões de potássio, sais de potássio, lítio e estramustina (ver: “Interações medicamentosas”);
- estenose bilateral das artérias renais ou estenose da artéria renal com um único rim funcional;
- hipercalemia;

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

Devido à presença da lactose, PERICOR® não deve ser utilizado em caso de galactosemia, de síndrome de má absorção da glicose e galactose ou de deficiência em lactase (doenças metabólicas raras).

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Risco de Neutropenia / Agranulocitose em Pacientes Imunodeprimidos

Raros casos de agranulocitose e/ou depressão da medula óssea causados por inibidores da ECA foram relatados quando administrados:

- em altas doses;
- em pacientes com insuficiência renal associada com doenças multisistêmicas (colagenoses como lúpus eritematoso disseminado ou escleroderma), com terapia imunossupressora e/ou com potencial para indução de leucopenia.

A melhor forma de prevenção desses efeitos é seguir corretamente a dosagem recomendada. Do mesmo modo, se um inibidor da ECA for necessário nesses pacientes, a relação risco/benefício deve ser avaliada cuidadosamente.

Angioedema (Edema de Quincke)

Raros casos de angioedema da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe foram relatados em pacientes tratados com inibidor da ECA, incluindo perindopril. Nesses casos, o tratamento com PERICOR® deve ser interrompido imediatamente e o paciente deve ser monitorado até o desaparecimento do edema. Edemas envolvendo somente a face e lábios geralmente não necessitam de tratamento, embora os anti-histamínicos sejam utilizados para aliviar os sintomas.

Angioedema associado com edema da laringe pode ser fatal. Nos casos de edema da língua, glote e/ou laringe que podem ocasionar obstrução das vias aéreas, deve-se administrar rapidamente uma solução 1/1000 de adrenalina (0,3 mL a 0,5 mL por via subcutânea) e proceder com um tratamento adequado.

Inibidores da ECA nunca devem ser subsequentemente prescritos para esses pacientes (ver: “Contraindicações”).

Em pacientes com história de edema de Quincke não relacionado à terapia com inibidor da ECA, o risco de ocorrência de edema de Quincke induzido por inibidor da ECA é aumentado.

Reações anafiláticas em pacientes submetidos à hemodiálise

Casos de reações anafiláticas prolongadas com risco de vida foram relatados em pacientes que receberam um inibidor da ECA e fizeram diálise com membranas de alta permeabilidade ou aférese de lipoproteína de baixa densidade por absorção em sulfato dextrano. O tratamento com inibidores da ECA deve ser evitado nestes pacientes.

O surgimento dessas reações é evitado descontinuando temporariamente, por no mínimo 24 horas, o tratamento com o inibidor da ECA em pacientes que necessitam tanto desse tratamento quanto de uma aférese de LDL.

Precauções de uso

Tosse

Tosse seca foi relatada em pacientes que fizeram uso de inibidores da ECA. A tosse é caracterizada por ser persistente e pelo fato de desaparecer quando o tratamento é interrompido. Se presente, a possibilidade desse sintoma ser fármaco induzido deve ser considerada. Se o uso de um inibidor da ECA demonstrar ser essencial, o tratamento pode ser continuado.

Crianças

A eficácia e a segurança do PERICOR® não foram estabelecidas em crianças, logo o produto não deve ser utilizado nesta faixa etária.

Risco de hipotensão arterial e/ou insuficiência renal (nos casos de falência cardíaca, depleção hidrossódica hidrossódica, etc):

Uma estimulação significante do sistema renina-angiotensina-aldosterona é observada, principalmente em pacientes com depleção hidrossódica grave (dieta hipossódica severa ou tratamento prolongado com diurético), com pressão sanguínea baixa, em casos de estenose das artérias renais, insuficiência cardíaca congestiva ou cirrose com edema e ascites.

O bloqueio deste sistema por um inibidor da ECA pode provocar, principalmente na primeira tomada e durante as duas primeiras semanas do tratamento, uma queda brusca da pressão sanguínea e/ou, embora raramente e dentro de um intervalo mais variável, um aumento da creatinina plasmática. Este aumento pode ocasionar insuficiência renal funcional, que, em alguns casos, pode ser aguda. Nessas circunstâncias, a introdução do tratamento deve, então, ser gradual (ver “Posologia e Modo de Usar”). Quando se inicia o tratamento, nestas situações particulares, convém observar as seguintes recomendações:

1. Na hipertensão arterial, em caso de tratamento diurético anterior, recomenda-se:
 - interromper o diurético pelo menos três dias antes da introdução do PERICOR®, para reintroduzi-lo em seguida, caso necessário.
 - se isto não for possível, é conveniente começar o tratamento com uma dose inicial reduzida, de 2 mg ao dia.
2. Na hipertensão renovascular, deve-se iniciar o tratamento com a dose de 2 mg ao dia.
3. Recomenda-se dosar a creatinina plasmática antes do tratamento e após o primeiro mês de tratamento.

Idosos

A função renal e os níveis sanguíneos de potássio devem ser determinados antes de se iniciar o tratamento (ver “Posologia e Modo de Usar”). A dose inicial deve ser subsequentemente ajustada dependendo da resposta da pressão arterial, em casos de depleção hidrossódica, para se evitar uma queda brusca da pressão arterial.

Insuficiência renal

A dosagem de perindopril deve ser reduzida nos casos de insuficiência renal (*clearance* de creatinina abaixo de 60 mL/min) (ver “Posologia e Modo de Usar”). Nesses pacientes e naqueles com nefropatia glomerular é comum um acompanhamento médico periódico para controlar os níveis sanguíneos de potássio e creatinina (ver “Posologia e Modo de Usar”).

Pacientes Com Aterosclerose Diagnosticada

Devido ao risco existente de hipotensão em todos os pacientes, deve-se tomar um cuidado especial ao prescrever PERICOR® para pacientes com doença cardíaca isquêmica ou insuficiência cerebrovascular, iniciando o tratamento com uma dosagem baixa.

Hipertensão Renovascular

O tratamento da hipertensão arterial renovascular é a revascularização. Entretanto, inibidores da ECA podem ser úteis em pacientes que apresentam hipertensão renovascular à espera de correção cirúrgica ou quando a cirurgia não é possível. O tratamento deve ser iniciado então com uma dose baixa de perindopril e deve ser acompanhado por monitoramento da função renal e dos níveis sanguíneos de potássio, visto que foram relatados casos de insuficiência renal funcional, reversível quando o tratamento é interrompido.

Outros Grupos de Risco

Em pacientes com insuficiência cardíaca grave (estágio IV) ou diabetes insulino-dependente (tendência espontânea para o desenvolvimento de hipercalemia), o tratamento deve ser iniciado sob estreita supervisão médica e com uma dosagem inicial baixa.

Não se deve interromper o tratamento com o betabloqueador em pacientes com doença arterial coronária. O inibidor da ECA deve ser adicionado a esse tratamento.

Anemia

Foram observados casos de anemia com redução dos níveis de hemoglobina em pacientes que receberam transplante de rins ou em pacientes sob hemodiálise. Esse efeito não parece ser dose-dependente e sim, relacionado ao mecanismo de ação dos inibidores da ECA. Esse decréscimo é moderado, ocorre dentro de 1 a 6 meses e depois os níveis de hemoglobina permanecem estáveis. Esse efeito é reversível com a interrupção do tratamento, e os parâmetros hematológicos dos pacientes devem ser monitorados regularmente.

Intervenção Cirúrgica

Em caso de anestesia e principalmente quando esta for realizada com agentes hipotensores em potencial, os inibidores da ECA podem causar hipotensão. Quando possível, o tratamento com inibidores da ECA de longa ação, como o PERICOR®, deve ser interrompido, até no mínimo 2 dias antes da intervenção cirúrgica.

Reações Anafiláticas Durante Dessesensibilização

Raros casos de reações anafiláticas prolongadas com risco de vida foram relatados em pacientes tratados com inibidores da ECA quando sofreram dessensibilização com veneno de himenópteros (abelhas, vespas). O tratamento com inibidores da ECA deve ser iniciado com precaução em pacientes alérgicos que sofreram dessensibilização e deve ser evitado em pacientes que estejam fazendo imunoterapia com veneno. Essas reações são evitadas quando se descontinua temporariamente por no mínimo 24 horas o tratamento com inibidor da ECA em pacientes que necessitam tanto deste tratamento quanto da dessensibilização.

Gravidez

Nenhum efeito teratogênico foi relatado nos estudos realizados em animais, mas foi observada fetotoxicidade em diversas espécies.

Nos estudos clínicos

- não foi realizado estudo epidemiológico;
- casos isolados de gestantes expostas durante o primeiro trimestre de gravidez não demonstraram, a princípio, indícios de má-formações;
- a administração de PERICOR® durante o segundo e o terceiro trimestre, principalmente se o tratamento for interrompido sem o conhecimento do médico, constitui um risco de dano renal que pode se manifestar como:
 - a) redução da função renal do feto com possibilidade de oligohidramnios;
 - b) insuficiência renal neonatal com hipotensão e hipercalemia e até mesmo anúria (reversível ou não).
- algumas raras anormalidades cranianas foram relatadas após tratamento com inibidores da ECA durante toda a gravidez.

Consequentemente, o risco de má-formação, se existente, é provavelmente pequeno. No entanto, o desenvolvimento de anormalidades cranianas deve ser monitorado durante a gestação.

Por outro lado, a descoberta de gravidez durante a administração de um inibidor da ECA exige uma modificação do tratamento durante o período de gravidez.

A prescrição de PERICOR® durante a gravidez é contraindicada.

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

Lactação

Não existem dados a respeito da passagem para o leite materno; logo o PERICOR® é contraindicado para mulheres que estão amamentando.

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

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

Um cuidado especial deve ser tomado por motoristas e operadores de máquinas devido ao risco de vertigens.

Em caso de anestesia para uma intervenção importante ou em anestesias praticadas com agentes potencialmente hipotensores, PERICOR® pode provocar hipotensão, que é corrigida por expansão volêmica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações não recomendadas

- Diuréticos poupadões de potássio (amilorida, canrenoato de potássio, espironolactona, triantereno, isolado ou em associação), com exceção no tratamento de insuficiência cardíaca (tratados com uma associação de inibidor da ECA com diurético tiazídico, ambos em doses baixas) e sais de potássio.

- Hipercalemia (potencialmente fatal), principalmente em casos de insuficiência renal (adição dos efeitos elevados do potássio). Não utilizar suplementos de potássio ou diuréticos poupadões de potássio em associação com inibidores da ECA exceto em casos de hipocalêmia.

Entretanto, se esta associação for necessária, deverá ser prescrito com precaução, com vigilância frequente dos níveis séricos de potássio. Em pacientes que já estejam recebendo diuréticos e, em particular, nos tratamentos iniciados recentemente, a diminuição da pressão arterial, quando se institui o tratamento com PERICOR®, pode ser excessiva. O risco de hipotensão sintomática pode ser reduzido suspendendo-se o diurético 3 dias antes do início do tratamento com PERICOR®.

- Lítio

Foram observados níveis sanguíneos aumentados de lítio, que podem atingir níveis tóxicos (redução na excreção renal de lítio). Se o uso de um inibidor da ECA for essencial, os níveis sanguíneos de lítio devem ser monitorados com atenção e a dosagem deve ser ajustada.

- Estramustina

Risco de aumento nos efeitos indesejáveis como angioedema.

- AINEs como ácido acetilsalicílico ≥ 3 g por dia

Insuficiência renal aguda em pacientes de risco (idosos e/ou pacientes desidratados) pela redução da filtração glomerular ou pela inibição das prostaglandinas vasodilatadoras, causadas pelos AINEs. Por outro lado ocorre uma redução dos efeitos anti-hipertensivos. Deve-se hidratar o paciente e monitorar sua função renal no início do tratamento.

- Agentes antidiabéticos (insulinas, sulfoniluréias)

Efeitos descritos para captopril, enalapril: o uso de inibidores da ECA pode levar ao aumento do efeito hipoglicemiante em pacientes diabéticos tratados com insulina ou sulfoniluréias. O mal-estar hipoglicêmico parece raro (a melhora da tolerância à glicose resulta em uma redução da necessidade de insulina). É importante o monitoramento dos níveis sanguíneos de glicose.

- Baclofeno

Aumenta os efeitos anti-hipertensivos.

Um monitoramento da pressão arterial do paciente e um ajuste da dosagem do agente anti-hipertensivo são necessários.

- Diuréticos tiazídicos

Risco de hipotensão arterial brusca e/ou insuficiência renal aguda no início do tratamento com um inibidor da ECA em casos de depleção hidrossódica pré-existente.

Nos casos de hipertensão arterial, quando uma terapia prévia com diuréticos pode ter ocasionado depleção hidrossódica (principalmente em pacientes recentemente tratados com diuréticos, pacientes com dieta pobre em sal ou pacientes hemodialisados), recomenda-se:

- interromper o diurético antes de iniciar o tratamento com o inibidor da ECA e, se necessário, reiniciar o tratamento com um diurético não-poupador de potássio,ou;
- iniciar o tratamento com doses baixas do inibidor da ECA e aumentar sua dosagem gradualmente.

Nos casos de insuficiência cardíaca congestiva tratados com diuréticos, deve-se iniciar o tratamento com uma dose baixa do inibidor da ECA após redução, se necessário, da dose do diurético não-poupador de potássio associado.

Em todos os casos, deve-se monitorar a função renal (creatinina sérica) do paciente nas primeiras semanas da terapia com o inibidor da ECA.

- Diuréticos poupadores de potássio isolado ou em associação (amilorida, canrenoato de potássio, espironolactona, triantereno), no tratamento de insuficiência cardíaca classe III ou IV com fração de ejeção menor que 35% e tratamento prévio com uma associação de inibidor da ECA e diurético de alça.

Risco de hipercalemia, potencialmente fatal, nos casos em que as condições de prescrição dessa associação não forem respeitadas. Deve-se verificar, previamente, a ausência de hipercalemia e insuficiência renal e monitorar os níveis sanguíneos de potássio e creatinina (uma vez por semana durante o primeiro mês e depois uma vez por mês).

Associações que devem ser avaliadas cuidadosamente:

- Amifostina

Aumento do efeito anti-hipertensivo.

- Antidepressivos tricíclicos, neurolépticos

Aumento do efeito anti-hipertensivo e do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo).

- Corticoides, tetracosactídeo (via oral) (exceto hidrocortisona quando usada como tratamento substituto na Doença de Addison).

Redução do efeito anti-hipertensivo (retenção hidrossódica induzida por corticoides).

- Alfa-bloqueadores para uso urológico: alfuzosina, prazosina, terazosina, tamsulosina

Aumento do efeito hipotensor e do risco de hipotensão ortostática.

Entretanto, se esta associação for necessária, deverá ser prescrito com precaução, com vigilância frequente dos níveis séricos de potássio. Em pacientes que já estejam recebendo diuréticos e, em particular, nos tratamentos iniciados recentemente, a diminuição da pressão arterial, quando se institui o tratamento com PERICOR®, pode ser excessiva. O risco de hipotensão sintomática pode ser reduzido suspendendo-se o diurético 3 dias antes do início do tratamento com PERICOR®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Características físicas: comprimido simples de cor branca a quase branca, em formato de cápsula, biconvexo, liso de um lado e sulcado do outro lado.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

PERICOR® é administrado sempre em uma dose única diária e não deve ser administrado juntamente com as refeições, pois a biodisponibilidade do metabólito ativo do perindopril, o perindoprilato, é alterada pela ingestão de alimento.

Hipertensão Arterial Essencial

- Na ausência de depleção pré-existente de água e sódio ou falência renal (isto é, condições abaixo das normais):

A dose efetiva é de 4 mg por dia em uma tomada única pela manhã. Dependendo da resposta ao tratamento, a dosagem deve ser gradualmente ajustada em intervalos de 3 a 4 semanas, até uma dose única máxima de 8 mg por dia.

Se necessário, um diurético não-poupador de potássio pode ser administrado concomitantemente para conseguir uma redução adicional da pressão sanguínea.

- Na hipertensão arterial previamente tratada com outros diuréticos;
- ou interromper o diurético 3 dias antes da introdução do PERICOR® e reiniciá-lo em seguida, se necessário;
- ou iniciar com doses de 2 mg e depois ajustar de acordo com a resposta da pressão sanguínea obtida.

Recomenda-se dosar os níveis plasmáticos de creatinina e potássio antes do tratamento e após 15 dias de tratamento.

- Em idosos (ver “Precauções de uso”):

Iniciar o tratamento com a menor dosagem (2 mg por dia, pela manhã) e se necessário, aumentar para 4 mg após 1 mês de tratamento.

A dosagem deve ser ajustada se uma avaliação prévia mostrar que a função renal do paciente está anormal para sua idade (ver tabela abaixo).

O valor do *clearance* de creatinina (Cl_{cr}), calculado da creatinina sanguínea ajustada pela idade, peso e sexo, usando a fórmula Cockcroft*, por exemplo, fornece uma indicação exata da função renal em idosos:

* $\text{Cl}_{\text{cr}} = (140 - \text{idade}) \times \text{peso} / 0,814 \times \text{creatinina sanguínea}$
com: idade expressa em anos,

peso em Kg e creatinina sanguínea em $\mu\text{mol/l}$.

Esta fórmula é aplicada para homens idosos e deve ser corrigida para mulheres multiplicando o resultado por 0,85.

- Na hipertensão renovascular:

Recomenda-se iniciar o tratamento com a dosagem de 2 mg por dia, que em seguida pode ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial do paciente. Os níveis sanguíneos de creatinina e potássio devem ser monitorados para revelar a possibilidade de início de falência renal funcional.

Nos casos de insuficiência renal a dosagem de PERICOR® deve ser ajustada para o grau da insuficiência renal:

-se o *clearance* de creatinina for igual ou maior que 60 mL/min, não é necessário alterar a dosagem,

-se o *clearance* de creatinina for menor que 60 mL/min, seguir o esquema abaixo:

<i>Clearance</i> de creatinina (mL/min)	Dose recomendada
$30 < \text{Cl}_{\text{cr}} < 60$	2 mg por dia
$15 < \text{Cl}_{\text{cr}} < 30$	2 mg em dias alternados

Nestes pacientes, a prática médica normal compreende um controle periódico dos níveis sanguíneos de potássio e creatinina, por exemplo, a cada 2 meses durante períodos estabilizados terapeuticamente.

Nesses casos, o diurético a ser usado em combinação deve ser um diurético de alça.

- Em pacientes hipertensos em hemodiálise ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 15 \text{ mL/min}$): o perindopril é dialisável (ver “Advertências”):

O *clearance* da diálise é de 70 mL/min.

A dosagem é de 2 mg no dia da diálise.

Insuficiência Cardíaca Congestiva

A dose inicial deve ser baixa, principalmente em casos de:

- pressão sanguínea inicial normal ou baixa;
- insuficiência renal;
- hiponatremia fármaco-induzido (diurético) ou não.

Inibidores da ECA podem ser administrados em combinação com diurético, e se necessário, um glicosídeo digitalico pode ser adicionado.

Recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose de 2 mg pela manhã, monitorando a pressão sanguínea e, se necessário, aumentar para a dose usual efetiva entre 2 e 4 mg em uma dose única diária.

A dose diária selecionada não deve reduzir a pressão sanguínea sistólica de repouso para abaixo de 90 mmHg.

Pode ocorrer hipotensão sintomática em pacientes com insuficiência cardíaca de risco (insuficiência cardíaca grave, pacientes recebendo altas doses de diuréticos). Nesse caso, a dose inicial deve ser reduzida à metade (isto é, 1 mg por dia).

Os níveis sanguíneos de creatinina e potássio devem ser monitorados a cada aumento de dosagem e após 3 a 6 meses dependendo do estágio da insuficiência cardíaca, para avaliar a segurança do tratamento.

Prevenção da Recorrência do Acidente Vascular Cerebral

- em pacientes com história de doença cerebrovascular, PERICOR® deve ser introduzido em uma dose inicial de 2 mg ao dia, durante duas semanas. Em seguida, a dose deve ser aumentada para 4 mg ao dia, durante outras duas semanas e então associado à indapamida.

- o tratamento deve ser iniciado a qualquer momento após o evento inicial (AVC ou Ataque Isquêmico Transitório), de duas semanas até vários anos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Efeitos clínicos:

Os efeitos relatados são raros e benignos.

Reação muito comum (>1/10):

São encontradas no início do tratamento, quando a pressão arterial ainda está mal controlada

-cefaleia

-distúrbios do humor e/ou do sono

-astenia.

Reação comum(>1/100 e <1/10):

Alguns pacientes apresentam tosse, comum ao uso de inibidores da ECA. Trata-se de uma tosse seca, irritativa e alta.

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100):

Os distúrbios digestivos são pouco específicos; foram relatados distúrbios do paladar, vertigens e cãibras. Algumas erupções cutâneas localizadas foram mencionadas. Alguns outros sinais foram relatados sem grande especificidade, por ocasião de associações terapêuticas: distúrbios sexuais e secura da boca.

Reação rara (>1/10.000 e <1.000):

Angioedema (edema de Quincke) (ver “Advertências”).

No plano biológico, pode ser observada uma discreta diminuição da hemoglobina que aparece no início do tratamento.

Pode-se ainda observar:

- Hipotensão, postural ou não (ver “Precauções de uso”).

- Dor gástrica, anorexia, náusea, dor abdominal, disgeusia.

Efeitos nos parâmetros laboratoriais

-Aumento moderado da ureia e creatinina no plasma, reversível com a interrupção do tratamento.

Este aumento é mais frequentemente observado em conjunção com estenose arterial renal, hipertensão arterial tratada com diurético e insuficiência renal.

Em caso de nefropatia glomerular, a administração de um inibidor da ECA pode causar uma proteinúria.

- Hipercalemia, normalmente transitória.
- Anemia (ver “Precauções de uso”) foi relatada com o uso de inibidores da ECA em grupos especiais de pacientes (pacientes que fizeram transplante de rim, pacientes hemodialisados).

Em caso de eventos adversos notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

O efeito mais provável no caso de superdosagem de PERICOR® é a hipotensão arterial. Se ocorrer uma hipotensão profunda, esta deve ser revertida colocando o paciente deitado de costas com a cabeça baixa e, se necessário, aconselha-se fazer uma perfusão por via endovenosa de uma solução salina isotônica ou outros meios de expandir o volume sanguíneo. O perindoprilato, a forma ativa do perindopril, é removido por diálise (70 mL/min) (ver “Propriedades Farmacocinéticas”).

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0525.0036

Farmacêutico Responsável: Dr. Ricardo Magela Rocha - CRF-SP nº 7.907

Importado por:

Torrent do Brasil Ltda.

Av. Tamboré, 1180 - Módulo A5

Barueri - SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

Fabricado por:

Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Indrad - Índia

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC: 0800.7708818



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0531231/13-1	SIMILAR- Inclusão inicial do texto de bula- RDC 60/12	02/07/2013	Não se aplica	Cuidados de armazenamento do medicamento