



Bula Profissional de Saúde



Coversyl Plus™ 4mg+1,25mg

Laboratórios Servier do Brasil

Comprimidos simples

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

COVERSYL PLUSTM

perindopril 4mg + indapamida 1,25mg

APRESENTAÇÕES:

Comprimidos Simples.

Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de COVERSYL PLUSTM contém:

| | |
|---|--------------|
| perindopril, sal de terc-butilamina | 4,00 mg |
| correspondente a 3,338 mg de perindopril | |
| indapamida | 1,25 mg |
| excipientes q.s.p | 1 comprimido |

Excipientes: celulose microcristalina, lactose, dióxido de silício, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

COVERSYL PLUSTM é indicado no tratamento da hipertensão arterial essencial.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Farmacologia clínica:

Os estudos em duplo-cego utilizando métodos que permitem objetivar e quantificar a atividade de COVERSYL[®] (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 realizados em duplo-cego colocam em evidência a atividade terapêutica de COVERSYL[®] (perindopril) no tratamento da hipertensão arterial:

- a dose habitual e eficaz na hipertensão arterial de leve a moderada é de 4mg 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 4mg 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 COVERSYL® (perindopril) 2mg durante duas semanas uma vez ao dia, 4mg foram administrados por mais duas semanas quando necessário, a dose poderia ser ampliada para até 8mg. Em seguida, 6105 pacientes foram randomizados para placebo (n=3054) ou COVERSYL® (perindopril) sozinho ou associado a indapamida (n=3051). Indapamida foi associada exceto quando o paciente tinha uma indicação formal ou contra-indicação 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:

Associação fixa de um Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina com um Diurético do Segmento Cortical de Diluição.

COVERSYL PLUS™ é a associação do perindopril, sal de terc-butilamina, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina com a indapamida, um diurético clorosulfamoilado. Suas propriedades farmacológicas são resultado das propriedades de cada um dos compostos considerados separadamente às quais se devem acrescentar aquelas devidas à ação sinérgica aditiva dos dois produtos associados.

Mecanismo da ação farmacológica:

- Ligado ao COVERSYL PLUS™

COVERSYL PLUS™ produz uma sinergia aditiva dos efeitos anti-hipertensivos dos dois componentes.

- Ligado ao perindopril

O perindopril é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina I (IECA) em angiotensina II, uma substância vasoconstritora que também estimula a secreção de aldosterona pelo córtex da supra-renal, e por outro lado, a degradação da bradicinina, uma substância vasodilatadora, em heptapeptídeos inativos.

Isto resulta em:

- uma diminuição da secreção de aldosterona;
- uma elevação da atividade renina plasmática, com a aldosterona não exercendo nenhum tipo de feedback negativo;
- uma redução das resistências periféricas totais com uma ação preferencial sobre as áreas muscular e renal, sem que esta redução seja acompanhada de retenção hidrossódica e nem de taquicardia reflexa, em tratamento crônico.

A ação antihipertensiva do perindopril se manifesta igualmente nos pacientes portadores de concentrações de renina baixas ou normais.

O perindopril age por intermédio de seu metabólito ativo, o perindoprilato. Os outros metabólitos são inativos.

O perindopril reduz o trabalho cardíaco:

- por efeito vasodilatador venoso, possivelmente devido a uma modificação do metabolismo das prostaglandinas: redução da pré-carga;
- por diminuição das resistências periféricas totais: redução da pós-carga.

Estudos em pacientes com insuficiência cardíaca têm demonstrado:

- uma diminuição das pressões de enchimento ventriculares esquerdo e direito;
- uma diminuição da resistência vascular periférica total;
- um aumento do débito cardíaco e uma melhora do índice cardíaco;
- um aumento dos débitos sanguíneos regionais musculares.

As provas de esforço são igualmente melhoradas.

• Ligado à indapamida

A indapamida é um derivado sulfamídico contendo um núcleo indólico, semelhante aos diuréticos tiazídicos sobre o plano farmacológico, que age inibindo a reabsorção do sódio ao nível do segmento cortical de diluição. Ela aumenta a excreção urinária de sódio e cloretos e, em menor escala, a excreção de potássio e magnésio, aumentando a diurese e exercendo uma ação anti-hipertensiva.

Características da atividade anti-hipertensiva

• Ligadas ao COVERSYL PLUS™

Nos pacientes hipertensos, independente da idade, COVERSYL PLUS™ exerce um efeito anti-hipertensivo dose-dependente sobre as pressões arteriais diastólica e sistólica, tanto no paciente em repouso quanto no paciente em atividade física. Este efeito anti-hipertensivo dura 24 horas.

A redução na pressão arterial é obtida em menos de 1 mês sem desenvolvimento de taquifilaxia; a interrupção do tratamento não causa efeito rebote. Durante estudos clínicos, a administração concomitante de perindopril e indapamida resultou em efeitos anti-hipertensivos de natureza sinérgica em relação à administração de cada produto isoladamente.

PICXEL, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, avaliado versus enalapril, via ecocardiograma, demonstrou os efeitos da combinação perindopril/indapamida em monoterapia na hipertrófia do ventricular esquerda (HVE).

No estudo PICXEL, pacientes hipertensos com HVE (definido pelo índice de massa ventricular esquerda (IMVE) >120 g/m² em homens e >100 g/m² em mulheres) foram randomizados em 2 grupos durante um ano de tratamento: perindopril 2mg/ indapamida 0,625mg ou enalapril 10mg, em uma administração diária. A dose pode ser ajustada de acordo com o controle da pressão sanguínea até perindopril 8mg/ indapamida 2,5mg ou enalapril 40mg em uma administração diária. Somente 34% dos pacientes foram tratados com perindopril 2mg/ indapamida 0,625mg (versus 20% com enalapril 10mg). No final do tratamento, IMVE foi significativamente reduzido no grupo perindopril/indapamida (-10,1 g/m²) do que no grupo enalapril (-1,1 g/m²) na população total dos pacientes randomizados. A diferença na variação de IMVE entre os dois grupos foi de -8,3 g/m² (CI 95% (-11,5, -5,0), p<0,0001). Um efeito mais expressivo no IMVE foi atingido com doses de perindopril/indapamida do que com os dados alcançados para PRETERAX® e BIPRETERAX®.

Considerando a pressão sanguínea, a média estimada de diferenças entre os dois grupos em população randomizada foi de respectivamente -5,8 mmHg (CI 95% (-7,9, -3,7), p<0,0001) para pressão sanguínea sistólica e -2,3 mmHg (CI 95% (-3,6, -0,9), p=0,0004) para pressão sanguínea diastólica, em favor do grupo perindopril/indapamida.

- Ligadas ao perindopril

O perindopril é ativo em todos os estágios da hipertensão arterial: leve, moderada ou grave. A redução nas pressões arteriais sistólica e diastólica é observada 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.

Há um elevado nível de inibição residual da enzima conversora de angiotensina após 24 horas, aproximadamente 80%.

Nos 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, corrige as alterações histomorfométricas do sistema arterial e reduz a hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Quando necessária, a combinação de um inibidor da ECA com um diurético tiazídico resulta em uma sinergia de tipo aditiva. Esta associação também pode diminuir o risco de hipocalemia relacionada à administração do diurético isoladamente.

- Ligadas à indapamida

A indapamida, em monoterapia, possui um efeito anti-hipertensivo que se prolonga por 24 horas em doses onde suas propriedades diuréticas são mínimas.

Sua atividade anti-hipertensiva é demonstrada por uma melhoria do tônus arterial e uma diminuição das resistências periféricas totais e arteriolares. A indapamida reduz a hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Existe um platô para o efeito anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos em uma determinada dose. A partir deste platô, quando a dose do diurético tiazídico é aumentada, o efeito anti-hipertensivo permanece estável, enquanto que os efeitos adversos continuam a aumentar. Se o tratamento não for eficaz, a dose não deve ser aumentada.

Por outro lado, foi demonstrado a curto, médio e longo prazo no paciente hipertenso, que a indapamida:

- não altera o metabolismo lipídico: triglicerídeos, LDL-colesterol e HDL-colesterol;
- não altera o metabolismo glicídico, mesmo no paciente diabético hipertenso.

Propriedades farmacocinéticas:

- Ligadas ao COVERSYL PLUS™

A administração conjunta de perindopril e indapamida não modifica seus parâmetros farmacocinéticos em relação às suas tomadas isoladas.

- Ligadas ao perindopril

O perindopril é rapidamente absorvido por via oral e o pico de concentração é atingido em 1 hora. O tempo de meia-vida do perindopril é de 1 hora. A quantidade absorvida representa 65 a 70% da dose administrada.

Perindopril é um pró-fármaco. Ele é hidrolisado em perindoprilato, que é um inibidor específico da enzima de conversão da angiotensina. Apenas 27% do perindopril administrado alcança a circulação sanguínea como o metabólito ativo, perindoprilato. Além do perindoprilato, o perindopril dá origem a outros cinco metabólitos, todos inativos. O pico da concentração plasmática do perindoprilato é atingido em 3 a 4 horas.

A ingestão de alimentos diminui a transformação em perindoprilato, e consequentemente sua biodisponibilidade, por isso o perindopril terc-butilamina deve ser administrado por via oral, em dose diária única pela manhã antes do café da manhã. Uma relação linear entre a dose de perindopril administrada e sua exposição no plasma vem sendo mostradas.

O volume de distribuição é de aproximadamente 0,2 l/Kg da forma livre de perindoprilato. A ligação do perindoprilato às proteínas plasmáticas é de 20%, principalmente à ECA, mas é concentração-dependente.

Após a administração repetida de perindopril em tomada única diária, o estado de equilíbrio é atingido após 4 dias em média. A meia-vida efetiva de eliminação do perindoprilato é de aproximadamente 24 horas.

O perindoprilato é eliminado pela via urinária e a meia-vida terminal da fração não-ligada é de cerca de 17 horas.

As concentrações plasmáticas do perindoprilato são significativamente mais elevadas nos pacientes que apresentam um clearance da creatinina inferior a 60 mL/min, sejam eles pacientes com insuficiência renal ou idosos. A eliminação é igualmente retardada nos portadores de insuficiência cardíaca. O ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal é aconselhável dependendo do grau de prejuízo para o paciente (clearance de creatinina).

O clearance de diálise do perindopril é de 70 mL/min.

No paciente cirrótico, a cinética do perindopril é modificada: 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 posologia.

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

- Ligadas à indapamida

A indapamida é rápida e totalmente absorvida no trato digestivo.

O pico plasmático máximo é atingido no homem em torno da 1^a hora após a administração oral do produto. A ligação às proteínas plasmáticas é de 79%.

A meia-vida de eliminação está compreendida entre 14 e 24 horas (em média 18 horas). As administrações repetidas não provocam acúmulo. A eliminação é essencialmente urinária (70% da dose) e fecal (22% da dose) sob a forma de metabólitos inativos.

Os parâmetros farmacocinéticos não se modificam no paciente com insuficiência renal.

Dados de segurança pré-clínicos

COVERSYL PLUSTM possui uma toxicidade ligeiramente mais elevada que seus componentes isolados. Em ratos, não foi demonstrada uma potencialização das manifestações renais. Entretanto, a associação demonstrou uma toxicidade gastro-intestinal em cães e efeitos maternotóxicos aumentados em ratos (quando comparado ao perindopril). Contudo, esses efeitos adversos ocorrem ao nível de doses muito superiores àquelas que são utilizadas na terapêutica.

Estudos pré-clínicos realizados separadamente com perindopril e indapamida não demonstraram nenhum potencial genotóxico, carcinogênico e nem teratogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

- Ligadas ao perindopril

COVERSYL PLUSTM não deve ser administrado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade ao perindopril, ou a outros inibidores da ECA;
- antecedente de angioedema (edema de Quincke) relatada com o uso de um inibidor da ECA;
- angioedema hereditário ou idiopático;
- durante a gravidez e a amamentação.

COVERSYL PLUSTM não é recomendado nos seguintes casos:

- associações com diuréticos poupadores de potássio, sais de potássio e o lítio;
- estenose bilateral da artéria renal ou com um único rim funcional;
- hipercalemia.

- Ligadas à indapamida

COVERSYL PLUSTM não deve ser administrado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade à indapamida ou às sulfonamidas;
- insuficiência renal grave (clearance da creatinina < 30 mL/min);
- encefalopatia hepática;
- insuficiência hepática grave;
- hipocalemia;
- durante a amamentação.

Como regra geral, não é recomendado o uso de COVERSYL PLUSTM em associação com medicamentos não antiarrítmicos causadores de “torsades de pointes”.

- Ligadas ao COVERSYL PLUSTM

- hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

Devido à falta de dados disponíveis, COVERSYL PLUSTM não deve ser utilizado em:

- pacientes dialisados;
- pacientes com insuficiência cardíaca descompensada não tratada.

Este medicamento é contraindicado em crianças.

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DE USO

ADVERTÊNCIAS:

- Ligadas ao COVERSYL PLUSTM

Lítio:

O uso de lítio com COVERSYL PLUSTM não é recomendado (ver Interações medicamentosas).

Gravidez:

COVERSYL PLUSTM não deve ser usado durante o primeiro trimestre de gravidez. Se houver suspeita de gravidez ou confirmação, um tratamento alternativo deve ser iniciado o quanto antes. Não existem estudos controlados com inibidores da ECA em humanos, mas um número limitado de casos de exposição durante o primeiro trimestre de gravidez não ocorreu malformações que pudesse responder à fetotoxicidade.

Também é contraindicado durante o segundo e terceiro semestres de gravidez.

Exposições prolongadas a um inibidor da ECA durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez induziram à fetotoxicidade (redução da função renal, ossificação retardada do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercalemia).

Exposições prolongadas aos diuréticos tiazídicos durante o terceiro trimestre de gravidez pode reduzir o volume plasmático materno e do fluxo sanguíneo útero-placenta que pode levar a isquemia feto placentária e retard no crescimento. Além disso, alguns casos raros de hipoglicemias neonatal e trombocitopenia têm sido relatados.

Caso ocorra exposição ao COVERSYL PLUSTM durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez, um ultrassonografia da função renal e do crânio é recomendada.

Lactação:

COVERSYL PLUSTM é contraindicado durante a amamentação.

Essas substâncias podem gerar efeitos indesejáveis graves em neonatos amamentados, desta maneira é recomendado suspender a amamentação ou o tratamento levando em consideração a importância deste tratamento para a mãe.

- Ligadas ao perindopril

Risco de neutropenia / Agranulocitose em pacientes imunodeprimidos:

Casos de neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia têm sido reportados em pacientes que estão sendo tratados com inibidores da ECA. É raro ocorrer neutropenia em pacientes com função renal normal e que não apresentem outro fator de risco.

O risco de neutropenia depende do estado clínico do paciente e parece estar relacionado à dose e ao tipo do paciente. Esse risco raramente é encontrado em pacientes que não apresentam complicações, mas pode ocorrer em pacientes portadores de insuficiência renal associada à colagenoses como lúpus eritematoso disseminado, esclerodermia e em pacientes com terapia imunossupressora (alopurinol ou procainamida). Por isso a administração de perindopril nestes casos deve ser feita com cuidado. Alguns destes pacientes têm apresentado sérias infecções que em alguns casos, não respondem à terapia com antibióticos. Se perindopril for administrado nesses pacientes é aconselhável que se monitore regularmente a contagem de células sanguíneas (glóbulos brancos). Além disso, esses pacientes devem ser orientados à relatar qualquer sinal de infecção (como exemplo: dor de garganta, febre).

O risco desaparece quando se interrompe o tratamento com o inibidor da ECA. A estrita observância às posologias preconizadas constitui a melhor conduta na prevenção do surgimento dos eventos acima relatados. Em todo caso, se um inibidor da ECA for necessário nesses pacientes, a relação risco/benefício deverá ser cuidadosamente avaliada.

Hipersensibilidade/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. Isto pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. Nesses casos, o tratamento com perindopril 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 ao 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 um tratamento adequado para desobstrução dessas vias.

Inibidores da ECA não devem ser prescritos subsequentemente para esses pacientes. Em pacientes com história prévia 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.

A frequência de angioedemas reportados é maior em pacientes negros do que nos demais pacientes.

Angioedemas intestinais tem sido raramente reportados em pacientes tratados com inibidores da ECA. Estes pacientes apresentam dores abdominais (com ou sem náuseas e vômitos); em certos casos não é precedido por edema de face e os níveis de esterase C-1 estão normais. O diagnóstico foi realizado por radiografia abdominal, ultrassonografia ou durante cirurgia e os sintomas desaparecem após interromper o tratamento com inibidores da ECA. O edema intestinal tem sido parte do diagnóstico diferencial em eventos de dor abdominal em pacientes que usam inibidores da ECA.

Reações Anafilactóides durante dessensibilização:

Raros casos de reações anafilactóides prolongadas com risco de vida foram relatados em pacientes tratados com um inibidor 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 interrompe temporariamente, por no mínimo 24 horas, o tratamento com inibidor da ECA em pacientes que necessitam tanto deste tratamento quanto da dessensibilização.

Reações Anafilactóides durante aféreses LDL:

Raros casos de reações anafilactóides com risco de vida foram relatados em pacientes que receberam um inibidor da ECA e fizeram aférese de lipoproteínas de baixa densidade por adsorção em sulfato de dextrano. Para evitar essas reações o tratamento com inibidores da ECA deve ser suspenso temporariamente nestes pacientes antes de cada aférese.

Reações Anafilactóides em pacientes submetidos à hemodiálise:

Reações anafiláticas têm sido reportadas em pacientes que receberam um inibidor da ECA e fizeram diálise usando membranas de alta permeabilidade (exemplo: NA 69®).

É aconselhável o uso de outros tipos de membrana de diálise ou outra classe de anti-hipertensivos nestes pacientes.

Diuréticos poupadores de potássio, sais de potássio:

A combinação de perindopril e diuréticos poupadores de potássio ou sais de potássio geralmente não é recomendada (ver Interações medicamentosas).

Gravidez e amamentação:

Perindopril não deve ser usado durante o primeiro trimestre de gravidez. COVERSYL PLUS™ é contraindicado durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez. Se a gravidez é prevista ou confirmada, o tratamento com perindopril deve ser interrompido assim que possível. O uso de perindopril não é recomendado durante a amamentação.

• Ligadas à indapamida

Em caso de insuficiência hepática, os diuréticos tiazídicos e substâncias relacionadas podem causar uma encefalopatia hepática. Neste caso, a administração do diurético deve ser suspensa imediatamente.

PRECAUÇÕES DE USO:

• Ligadas ao COVERSYL PLUS™

Insuficiência renal:

Em caso de insuficiência renal grave (clearance da creatinina < 30 mL/min), o tratamento está contraindicado.

Em certos pacientes hipertensos sem lesão renal aparente pré-existente e que venham apresentar parâmetros laboratoriais sugestivos de insuficiência renal funcional, o tratamento deverá ser interrompido e eventualmente retomado, seja com a posologia reduzida ou pela tomada de apenas um dos componentes.

Nestes pacientes, a boa prática clínica recomenda um controle periódico do potássio e da creatinina, após 2 semanas de tratamento e, em seguida, a cada 2 meses no período de estabilidade terapêutica. Foram relatados casos de insuficiência renal, principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca grave ou insuficiência renal com estenose da artéria renal. Este medicamento, geralmente não é recomendado em eventos de estenose arterial renal bilateral ou em pacientes que tenham apenas um único rim em funcionamento.

Hipotensão e desequilíbrio hidroeletrolítico:

Existe o risco de ocorrência de hipotensão súbita em pacientes com depleção sódica pré-existente (principalmente em pacientes com estenose da artéria renal).

Os sinais clínicos de desequilíbrio hidroeletrolítico, que podem surgir por ocasião de um episódio intercorrente de diarréia ou vômitos, deverão ser sistematicamente investigados. Uma vigilância regular dos eletrólitos plasmáticos deverá ser efetuada nestes pacientes.

Uma hipotensão importante pode necessitar de perfusão intravenosa de soro salino isotônico.

Uma hipotensão transitória não é contra indicação para a continuação do tratamento. Após o restabelecimento de uma volemia e de uma pressão arterial satisfatórias, é possível retomar o tratamento seja com posologia reduzida, seja com apenas um dos componentes.

Calemia:

A associação de perindopril e indapamida não exclui o aparecimento de uma hipocalémia, especialmente nos pacientes diabéticos ou nos pacientes com insuficiência renal.

Como para todo anti-hipertensivo contendo um diurético, um controle regular do potássio plasmático deverá ser efetuado.

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

Nenhuma das duas substâncias ativas de COVERSYL PLUSTM afetam a vigilância, mas podem ocorrer reações individuais em determinados pacientes relacionadas à diminuição da pressão arterial, especialmente no início do tratamento ou no caso de associação com outro medicamento anti-hipertensivo. Consequentemente, a capacidade de condução de veículos e utilização de máquinas pode estar diminuída.

Gravidez e lactação:

A presença de um inibidor da ECA determina a contra indicação do uso de COVERSYL PLUSTM durante a gravidez e lactação.

Lactose:

COVERSYL PLUSTM contém lactose e, consequentemente, é contraindicado nos casos de galactosemia congênita, síndrome de má-absorção da glicose e galactose ou deficiência em lactase (doenças metabólicas raras).

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

- Ligadas ao perindopril

Tosse:

Uma tosse seca foi relatada em pacientes que fizeram uso de inibidores da ECA. A tosse é caracterizada por ser persistente e pelo seu desaparecimento quando o tratamento é interrompido. A ocorrência desse sintoma deve ser considerada de etiologia iatrogênica.

Se presente, a possibilidade desse sintoma ser fármaco-induzido deve ser considerada. Se o uso de um inibidor da ECA demonstrar ser indispensável, a continuação do tratamento deve ser avaliada.

Crianças e adolescentes:

A eficácia e a segurança do perindopril, isolado ou em associação, não foram estabelecidas em crianças e adolescentes, logo COVERSYL PLUSTM não deve ser utilizado nesta faixa etária.

Risco de Hipotensão Arterial e/ou Insuficiência Renal (nos casos de insuficiência cardíaca, depleção hidrossódica e etc):
Uma estimulação importante do sistema renina-angiotensina-aldosterona é observada, principalmente em pacientes com uma depleção hidrossódica importante (dieta hipossódica severa ou tratamento prolongado com diurético), com pressão sanguínea inicialmente baixa, em casos de estenose das artérias renais, de insuficiência cardíaca congestiva ou de 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.

Em todos esses casos, o tratamento deve ser iniciado com doses baixas e deve-se aumentar a dosagem progressivamente.

Idosos:

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

Pacientes com Aterosclerose Diagnosticada:

Devido ao risco existente de hipotensão em todos os pacientes, deve-se tomar um cuidado especial ao prescrever COVERSYL PLUSTM 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 em um hospital com uma dose baixa de COVERSYL PLUSTM 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 foi interrompido.

Outros Grupos de Risco:

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

Essa redução é moderada, ocorrendo 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 perindopril, deve ser interrompido até no mínimo 2 dias antes da intervenção cirúrgica.

Estenose da Aorta /Cardiomiopatia Hipertrófica:

Os inibidores da ECA devem ser usados com cautela em pacientes que apresentem obstrução ao nível do ventrículo esquerdo.

Diabéticos:

Diabéticos que estejam sob tratamento com hipoglicemiantes orais ou insulina, devem ter a glicose monitorada, em particular durante o primeiro mês de tratamento com inibidores da ECA.

Diferenças étnicas:

Assim como com outros inibidores da ECA, perindopril é aparentemente menos efetivo na redução da pressão arterial em pacientes negros quando comparado aos demais pacientes. Isto se deve à elevada frequência da renina no estato baixo observado na população negra.

Insuficiência hepática:

Os inibidores da ECA têm sido raramente associados ao início da síndrome de icterícia colestática e que possa levar à necrose hepática fulminante e (algumas vezes) a morte. O mecanismo desta síndrome ainda não foi elucidado. Pacientes que estão sob tratamento com inibidores da ECA e que desenvolvem icterícia ou que apresentam elevação das enzimas hepáticas devem interromper o tratamento com inibidores da ECA e receber monitoramento médico apropriado.

Hipercalemia:

O aumento da calemia tem sido observado em certos pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo perindopril. Os fatores de risco de hipercalemia são: insuficiência renal, degradação da função renal, idade (maiores de 70 anos), diabetes, eventos intercorrentes tais como desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, uso concomitante de diuréticos poupadões de potássio (por exemplo: espironolactona, eplerenona, triantereno, amilorida) e suplementos de potássio ou sais substitutos contendo potássio ou outros tratamentos que aumentem a calemia (por exemplo heparina). O uso de suplementos de potássio, de diuréticos poupadões de potássio ou sais substitutos contendo potássio, e particular em pacientes com insuficiência renal, podem provocar um aumento significativo na calemia. Hipercalemia pode resultar em arritmia grave e algumas vezes fatal. Se o uso concomitante dos agentes descritos acima for realmente necessário, eles devem ser usados com cautela e o monitoramento regular da calemia deve ser realizado.

Gravidez:

Nenhum estudo apropriado e bem controlado foi realizado em humanos.

Os inibidores da ECA atravessam a barreira placentária e podem causar uma morbi-mortalidade fetal e neonatal quando administrados em mulheres grávidas.

Casos de hipotensão neonatal, insuficiência renal, malformações da face e crânio e/ou morte foram relatados quando o feto é exposto ao medicamento durante o 2º e 3º trimestre da gravidez. Também foi observada uma redução na função renal do feto com oligohidramnios materna.

Contrações dos membros, malformações crânio-faciais, hipoplasia pulmonar e retardos do crescimento intra-uterino com oligohidramnios também foram relatados.

Crianças que foram expostas aos inibidores da ECA no útero devem ser cuidadosamente monitoradas quanto a hipotensão, oligúria e hipercaliemia. A oligúria pode ser tratada com controle da pressão arterial e do fluxo sanguíneo renal.

Retardo no crescimento intrauterino, prematuridade, persistência do canal arterial e morte fetal foram observados, apesar de não haver uma relação clara com o uso de inibidores da ECA ou com alguma doença concomitante da mãe.

Não existem dados conclusivos para afirmar se uma exposição limitada ao 1º trimestre de gravidez traz consequências para o feto.

Se uma paciente engravidar durante o tratamento com um inibidor da ECA, ela deverá ser informada sobre os riscos potenciais para o feto.

Lactação:

Os inibidores da ECA podem ser excretados no leite materno e os efeitos nos bebês que estão sendo amamentados são desconhecidos. A amamentação é contraindicada em mulheres que estão em tratamento com inibidores da ECA.

• Ligadas à indapamida

Equilíbrio hidroeletrolítico:

- Natremia

Ela deve estar controlada antes de se iniciar o tratamento e, depois em intervalos regulares durante o tratamento. Todo tratamento com diuréticos pode provocar uma hiponatremia, com consequências por vezes graves. A redução na natremia pode ser inicialmente assintomática e, por isto, um controle regular é indispensável, devendo ser ainda mais frequente nos grupos de risco representados pelos pacientes idosos e pelos cirróticos.

- Calemia

A depleção de potássio com hipocalemia constitui o maior risco dos diuréticos tiazídicos e substâncias relacionadas. O risco de ocorrência de uma hipocalemia (< 3,4 mmol/L) deve ser previsto em certos grupos de risco representados pelos idosos e/ou desnutridos e/ou polimedicados, cirróticos com edema e ascite, pacientes coronarianos e os portadores de insuficiência cardíaca.

Nestes casos a hipocalemia agrava a toxicidade cardíaca dos glicosídeos cardíacos e o risco de alterações do ritmo cardíaco.

Os pacientes que apresentam um intervalo QT longo são igualmente de risco, seja a origem congênita ou iatrogênica. A hipocalemia, assim como a bradicardia, age como um fator favorecedor do surgimento de alterações graves do ritmo cardíaco, em particular de “torsades de pointes”, potencialmente fatais.

Em todos os casos, controles mais frequentes da calemia são necessários. A medição do potássio plasmático deve ser feita ao longo da primeira semana que se segue ao início do tratamento.

A constatação de uma hipocaliemia necessita de correção.

- Calcemia

Os diuréticos tiazídicos e substâncias relacionadas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e levar a um aumento ligeiro e transitório da calcemia. Uma hipercalcemia franca pode estar relacionada a uma hiperparatireoidite não diagnosticada. Nestes casos, deve-se interromper o tratamento antes de se investigar a função paratireoidiana.

- Glicemia

É importante, no diabético, monitorar a glicemia, principalmente na presença de hipocalcemia.

- Ácido úrico

Nos pacientes hiperuricêmicos, a tendência à crise de gota pode ser aumentada.

- Função renal e diuréticos

Os diuréticos tiazídicos e substâncias relacionadas são plenamente eficazes quando a função renal está normal ou pouco alterada (creatininemia < 25 mg/L, isto é, 220 µmol/L para um adulto).

No idoso, o valor da creatinina sanguínea deve ser ajustado pela idade, peso e sexo do paciente, usando a fórmula Cockcroft*:

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

com: idade expressa em anos peso em Kg

creatinina sanguínea em µmol/L.

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

A hipovolemia, secundária à perda de água e sódio induzida pelo diurético no início do tratamento, leva a uma redução da filtração glomerular. Isto pode resultar em um aumento da uréia sanguínea e dos níveis de creatinina. Esta insuficiência renal funcional transitória não tem consequência para o paciente com função renal normal, mas pode agravar uma insuficiência renal pré-existente.

Gravidez:

Como regra geral, a administração de diuréticos deve ser evitada durante a gravidez e, nunca devem ser utilizados para o tratamento dos edemas fisiológicos da gravidez. Os diuréticos podem causar uma isquemia fetoplacentária, com risco de hipotrofia fetal.

Os diuréticos, entretanto, são essenciais no tratamento dos edemas de origem cardíaca, hepática e renal que ocorrem durante a gravidez.

Lactação:

Apesar da indapamida ser excretada em pequena quantidade no leite materno, ela não deve ser administrada durante o período de amamentação devido:

- à redução ou até mesmo supressão da secreção de leite;
- aos efeitos indesejáveis, principalmente biológicos (calemia);
- ao fato de pertencer à família das sulfonamidas, com riscos de alergia e icterícia nuclear.

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

Desportistas:

Deve-se atentar para o fato de que COVERSYL PLUS™ contém indapamida, um princípio ativo que pode induzir uma reação positiva nos testes realizados durante o controle antidoping.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

- Ligadas ao COVERSYL PLUS™

Associações não recomendadas:

- Lítio

Foram reportados aumentos reversíveis da concentração de lítio no soro e em níveis tóxicos durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. O uso concomitante de diuréticos tiazídicos com inibidores da ECA podem aumentar o lítio no plasma e elevar o risco de toxicidade por lítio.

Aumento da litimia podendo levar a sinais de superdosagem, como por ocasião de uma dieta hipossódica (redução na excreção renal de lítio). O uso de perindopril associado à indapamida não é recomendado, mas se o uso de um inibidor da ECA associado a um diurético for indispensável, deve-se proceder a um acompanhamento rigoroso da litimia, bem como a uma adaptação posológica.

Associações que exigem precauções de uso:

- Baclofeno

Potencialização do efeito anti-hipertensivo.

Deve-se proceder à vigilância da pressão arterial e da função renal e adaptação posológica do anti-hipertensivo, se necessário.

- AINEs (via sistêmica), incluindo ácido acetilsalicílico em altas doses

A administração de AINEs pode reduzir os efeitos diuréticos, natriuréticos e anti-hipertensivos em alguns pacientes. Em pacientes idosos ou desidratados, o risco de insuficiência renal aguda existe (redução na filtração glomerular). Portanto, deve-se hidratar bem o paciente e monitorar sua função renal no início do tratamento.

Associações que devem ser avaliadas cuidadosamente:

- Antidepressivos imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos

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

- Corticóides, tetracosactídeo

Diminuição do efeito anti-hipertensivo (retenção hidrossódica dos corticóides).

- Outros anti-hipertensivos

O uso concomitante de outros anti-hipertensivos com COVERSYL PLUS™ pode resultar em um efeito adicional na redução da pressão sanguínea.

- Ligadas ao perindopril

Associações não recomendadas:

- Diuréticos hipercalemiantes (espironolactona, triantereno, isolados ou associados, amilorida), sais de potássio, suplementos de potássio ou sais substitutos contendo potássio

Hipercalemia (potencialmente fatal), principalmente em casos de insuficiência renal (adição dos efeitos hipercalemiantes). Não associar medicamentos hipercalemiantes a um inibidor da ECA, exceto em casos de hipocalêmia. Neste caso deve ser administrado com cautela e com frequente monitoramento da calemia e de ECG.

- Anti-hipertensivos

Aumento do efeito hipotensor dos inibidores da ECA.

Associações que exigem precauções de uso:

- Antidiabéticos (insulinas, sulfamidas hipoglicemiantes), descritos para o captopril e enalapril.

O uso de inibidores da ECA pode levar ao aumento do efeito hipoglicemiantes no diabético tratado com insulina ou sulfamidas hipoglicemiantes. A ocorrência de episódios de hipoglicemias é muito rara (a melhora da tolerância à glicose resulta em uma redução da necessidade de insulina).

Associações que devem ser avaliadas cuidadosamente:

- Alopurinol, agentes imunossupressores ou citostáticos, corticóides (via sistêmica) ou procainamida
A administração concomitante com inibidores da ECA pode aumentar o risco de leucopenia.

- Anestésicos

Os inibidores da ECA podem levar a um aumento do efeito hipotensor de certos fármacos anestésicos.

- Diuréticos (tiazidas ou diuréticos de alça)

Tratamento prévio com altas doses de diuréticos podem resultar em depleção no volume sanguíneo e em risco de hipotensão durante o início do tratamento com perindopril.

- Compostos de ouro

Reações nitritóides (sintomas flush facial, náusea, vômito e hipotensão) tem sido relatados raramente em pacientes recebendo injeções de compostos de ouro (aurotiomalato de sódio) concomitantemente com administração de inibidores da ECA (incluindo perindopril).

• Ligadas à indapamida

Associações não recomendadas:

- Medicamentos não antiarrítmicos que prolongam o intervalo QT ou que causam “torsades de pointe” (astemizol, bepridil, eritromicina IV, halofantrina, pentamidina, sultoprida, terfenadina, vincamina).
“Torsades de pointe” (a hipocalemia é um fator de risco, da mesma forma que a bradicardia e um intervalo QT longo pré-existente).

Utilizar substâncias que não apresentem o inconveniente de provocar “torsades de pointe” em caso de hipocalemia.

Associações que exigem precauções de uso:

- Medicamentos que induzem o “torsades de pointe”

Devido ao risco de hipocalemia, indapamida deve ser usada com cautela quando combinado com medicamentos que induzem o “torsades de pointe”, tais como antiarrítmicos (quinidina, hidroquinidina, disopiramida), antiarrítmicos classe III (amiodarona, dofetilide, ibutilide, bretílio, sotalol); certos neurolépticos (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), butirofenona (droperidol, haloperidol), outros neurolépticos (pimozida); outras substâncias tais como bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, moxifloxacino, pentamidina, esparfloxacino, vincamina IV, metadona, astemizol, terfenadina. Fazer a prevenção da hipocalemia e a sua correção se necessário, monitorando o intervalo QT.

- AINEs (via sistêmica), salicilatos em altas doses

Possível redução do efeito anti-hipertensivo da indapamida.

Insuficiência renal aguda nos pacientes desidratados (diminuição da filtração glomerular).

Hidratar o paciente e vigiar a função renal no início do tratamento.

- Medicamentos hipocalemiantes: anfotericina B (via IV), glicocorticóides e mineralocorticóides (via sistêmica), tetracosactídeos, laxativos estimulantes.

Risco aumentado de hipocalemia (efeito aditivo).

Deve-se monitorar a calemia e, se necessário, proceder à sua correção; deve-se ter uma atenção especial em casos de tratamento com digitálicos. Utilizar laxativos não estimulantes.

- Digitálicos

Hipocalemia que favorece os efeitos tóxicos dos digitálicos.

Monitorar a calemia, o ECG e, se necessário, reconsiderar o tratamento.

Associações que devem ser avaliadas cuidadosamente:

- Metformina

Risco aumentado de ocorrência de acidose láctica devido à metformina, desencadeada por uma eventual insuficiência renal funcional ligada aos diuréticos e, mais especificamente, aos diuréticos de alça.

Não utilizar a metformina quando os níveis sanguíneos de creatinina ultrapassarem 15 mg/L (135 µmol/L) nos homens e 12 mg/L (110 µmol/L) nas mulheres.

- Produtos de contraste iodados

Em caso de desidratação provocada pelos diuréticos, há um risco aumentado de insuficiência renal aguda, particularmente quando da utilização de doses elevadas de produtos de contraste iodados.

Deve-se proceder a uma reidratação antes da administração do produto iodado.

- Antidepressivos imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos

Efeito anti-hipertensivo e risco de hipotensão ortostática aumentados (efeito aditivo).

- Sais de cálcio

Risco de hipercalcemia por diminuição da eliminação urinária do cálcio.

- Ciclosporina

Risco de aumento dos níveis de creatinina, sem modificação das taxas circulantes de ciclosporina, mesmo na ausência de depleção hidrossódica.

- Corticóides, tetracosactideo (via sistêmica)

Diminuição do efeito anti-hipertensivo (retenção hidrossódica dos corticóides).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

COVERSYL PLUSTM deve ser guardado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 36 (trinta e seis) meses, a partir da data de fabricação.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS

COVERSYL PLUSTM é apresentado sob a forma de comprimidos brancos, em forma de bastonetes.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

COVERSYL PLUSTM é administrado, por via oral, sempre em uma dose única diária, de preferência antes do café da manhã.

Pacientes portadores de insuficiência renal:

Em caso de insuficiência renal grave (clearance da creatinina < 30 mL/min), o tratamento é contra indicado. Nos pacientes com clearance da creatinina igual ou superior a 30 mL/min e inferior à 60 mL/min, é recomendável iniciar o tratamento com a posologia apropriada da associação livre.

Não é necessário modificar a posologia de COVERSYL PLUSTM sempre que o clearance da creatinina for superior à 60 mL/min. A boa prática clínica recomenda um controle periódico da creatinina e do potássio nestes pacientes.

Idosos:

A função renal e os níveis sanguíneos de potássio devem ser determinados antes de se iniciar o tratamento. A dose inicial deve ser subsequentemente ajustada dependendo da resposta da pressão artéria, especialmente em casos de depleção hidrossódica, para se evitar uma queda brusca da pressão arterial.

Pacientes com insuficiência cardíaca grave (estágio IV) ou diabetes insulino-dependente:

O tratamento deve ser iniciado sob estreita supervisão médica e com uma dosagem inicial baixa.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

• Ligadas ao COVERSYL PLUSTM

A administração de perindopril inibe o sistema renina-angiotensina-aldosterona e tende a reduzir a perda potássica induzida pela indapamida. Quatro por cento dos pacientes tratados com COVERSYL PLUSTM apresentaram uma hipocaliemia (taxa de potássio inferior a 3,4 mmol/L).

Reação comum (>1/100 e <1/10):

- Afecções cutâneas: rash, prurido, erupções maculopapulosas
- Trato gastrointestinal: constipação, secura da boca, náuseas, vômitos, dores epigástricas, anorexia, dispépsia, diarréia, dores abdominais e disgeusia.
- Sistema respiratório: uma tosse seca foi relatada com a utilização dos inibidores da ECA. A tosse é caracterizada por ser persistente e pelo fato de desaparecer quando o tratamento é interrompido. A ocorrência desse sintoma deve ser considerada de etiologia iatrogênica. Dispneia.
- Sistema cardiovascular: hipotensão ortostática ou não.
- Audição: tinnitus
- Gerais: astenia

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100):

- Sistema cardiovascular: hipotensão ortostática ou não.
- Afecções cutâneas: reações de hipersensibilidade, essencialmente dermatológicas, nos pacientes predispostos às manifestações alérgicas e asmáticas. Edema de face, extremidades, lábios, mucosas, língua, glote e ou laringe. Púrpura, possibilidade de agravamento de um lúpus eritematoso agudo disseminado pré-existente. Erupção cutânea.
- Sistema nervoso: cefaléias, astenia, sensações de vertigens, alterações do humor e/ou sono.
- Sistema muscular: cãibras e parestesias.
- Trato gastrointestinal: Em caso de insuficiência hepática, possibilidade de surgimento de encefalopatia hepática.
- Sistema urinário: insuficiência renal.
- Sistema reprodutor: impotência
- Sistema respiratório: broncoespasmo
- Gerais: transpiração

Reação rara (>1/10.000 e <1.000):

- Parâmetros biológicos: aumento da calcemias.

Reação muito rara (<1/10.000):

- Afecções cutâneas: angioedema de Quincke, eritema multiforme, necrose epidérmica tóxica, Síndrome Steven Johnson.
- Trato gastrointestinal: pacreatite.
- Hepatite colestática ou citolítica.
- Sistema sanguíneo: trombocitopenia, leucopenia/neutropenia, agranulocitose, aplasia medular, anemia hemolítica. Uma anemia foi relatada com o uso dos inibidores da ECA, particularmente nos pacientes transplantados renais e em uso de hemodiálise.
- Sistema nervoso: confusão.
- Sistema cardiovascular: arritmia, bradicardia, taquicardia ventricular, fibrilação atrial, angina pectoris e infarto do miocárdio, hipotensão excessiva em pacientes de risco.
- Sistema respiratório: pneumonia eosinofílica, rinite.

- Sistema urinário: insuficiência renal aguda.

Reação de frequência desconhecida:

- Afecções cutâneas: casos de fotosensibilidade têm sido relatados.

Parâmetros biológicos:

- Depleção potássica com redução importante da calemia em certas populações de risco.

- Hiponatremia com hipovolemia causando uma desidratação e hipotensão ortostática.

- Elevação da uricemias e da glicemias no decorrer do tratamento.

- Aumento moderado da uréia e da creatinina plasmática, reversível com a interrupção do tratamento. Este aumento é mais frequentemente encontrado em caso de estenose das artérias renais, de hipertensão tratada por diuréticos e insuficiência renal.

- Hipercalemia, normalmente transitória.

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 sintoma mais provável, em caso de superdose, é uma hipotensão acompanhada de manifestações clínicas tais como: náuseas, vômitos, cãibras, vertigem, sonolência, estado de confusão mental, oligúria podendo chegar a anúria (por hipovolemia). Distúrbios hidroeletrolíticos (hiponatremia, hipocaliemia) também podem ocorrer.

As primeiras medidas consistem em eliminar rapidamente os produtos ingeridos através de lavagem gástrica e/ou administração de carvão ativo, seguida da restauração do equilíbrio hidroeletrolítico em um centro especializado até a completa normalização.

Caso surja uma hipotensão importante, ela pode ser tratada com a colocação do paciente em decúbito, cabeça baixa e fazendo, se necessário, uma perfusão IV de solução isotônica de cloreto de sódio ou qualquer outro meio de expansão volêmica.

O perindoprilato, forma ativa do perindopril, é dialisável.

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

DIZERES LEGAIS:

MS N° 1.1278.0056

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Fabricado por:

Les Laboratoires Servier Industrie

45520 Gidy - França.

Importado por:

Laboratórios Servier do Brasil Ltda

Estrada dos Bandeirantes, n.º 4211 - Jacarepaguá - 22775-113

Rio de Janeiro - RJ - Indústria Brasileira

C.N.P.J. 42.374.207 / 0001 – 76

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 - 7033431



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/08/2014

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|---------|-------------------|-------------------------------|-------------------|---|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 15/04/2013 | 0286715/130 | Inclusão inicial de texto de bula | | | | | | VP / VPS | <p>4MG+1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 8 + SACHE DESSECANTE</p> <p>4MG+1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 + SACHE DESSECANTE</p> <p>4MG+1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 + SACHE DESSECANTE</p> |
| 24/06/2014 | 0496090/144 | Notificação de Alteração de texto de bula | | | | | Dizeres Legais | VP /VPS | <p>4MG+1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 8 + SACHE DESSECANTE</p> <p>4MG+1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 + SACHE DESSECANTE</p> <p>4MG+1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 + SACHE DESSECANTE</p> |
| 01/08/2014 | | Notificação de Alteração de texto de bula | | | | | Apresentações | VP/VPS | <p>4MG+1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 8 + SACHE DESSECANTE</p> <p>4MG+1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 + SACHE DESSECANTE</p> <p>4MG+1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 + SACHE DESSECANTE</p> |