



Bula Profissional de Saúde



Coversyl[®] 4mg

Laboratórios Servier do Brasil

Comprimidos



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

COVERSYL® 4mg

perindopril 4mg

APRESENTAÇÕES:

Embalagem contendo 30 comprimidos de 4mg.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de COVERSYL® (perindopril) 4mg contém:

perindopril, sal de terc-butilamina..... 4,00 mg.

correspondente a 3,338 mg de perindopril

excipientes q.s.p 1 comprimido.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

COVERSYL® 4mg 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

- Hipertensão:

O perindopril é ativo em todos os estágios da hipertensão: leve, moderada ou grave. Uma redução nas pressões arteriais sistólica e diastólica é observada tanto no paciente em posição supina quanto ortostática.

O perindopril reduz a resistência vascular periférica, levando a uma redução na pressão arterial. Como consequência, o fluxo sanguíneo periférico aumenta, sem nenhum efeito na frequência cardíaca.

Geralmente ocorre o aumento no fluxo sanguíneo renal, enquanto a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) permanece inalterada.

A atividade anti-hipertensiva é máxima entre a 4ª e 6ª hora após a administração de uma dose única e é mantida por no mínimo 24 horas: os efeitos no vale são aproximadamente 87-100% dos efeitos no pico.

A diminuição da pressão arterial ocorre rapidamente. Em pacientes que respondem ao tratamento, a normalização da pressão arterial é alcançada dentro de 1 mês de tratamento e é mantida sem ocorrência de taquifilaxia.



A interrupção do tratamento não causa efeito rebote.
O perindopril reduz a hipertrofia ventricular esquerda.

Em humanos, o perindopril demonstrou propriedades vasodilatadoras, promovendo aumento da elasticidade das artérias de grande calibre e redução da relação média-luz das artérias de pequeno calibre.

Quando necessário, a combinação com um diurético tiazídico resulta em um efeito sinérgico aditivo. Esta associação de um inibidor da ECA com um tiazídico também pode diminuir o risco de hipocalcemia induzida pelo tratamento diurético.

- Insuficiência cardíaca:

O perindopril reduz o trabalho cardíaco por uma diminuição na pré e pós carga.

Estudos realizados em pacientes com insuficiência cardíaca demonstraram:

- diminuição das pressões de enchimento ventricular esquerda e direita,
- redução da resistência vascular periférica total,
- aumento do débito cardíaco e melhoria do índice cardíaco.

Em estudos comparativos, a primeira administração de 2mg de perindopril em pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada não foi associada a qualquer redução significativa da pressão arterial em comparação com o placebo.

Referência Bibliográfica: Lechat P, Garnham SP, Desché P, Bounhoure JP. Efficacy and acceptability of perindopril in mild to moderate chronic congestive heart failure. Am Heart J 1993;126(3Pt2):798-806;
Study of perindopril in chronic congestive heart rate- a six month multicenter double-blind study of perindopril versus placebo;

- 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® 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® 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.

- Doença arterial coronariana estável:

O estudo EUROPA foi um estudo multicêntrico, internacional, randomizado, duplo cego e controlado por placebo que teve uma duração de 4 anos.

Doze mil duzentos e dezoito (12218) pacientes com idade superior a 18 anos foram randomizados para perindopril 8mg (n=6110) ou placebo (n=6108).

A população em estudo apresentava evidências de doença arterial coronariana sem sinais clínicos de insuficiência cardíaca. De um modo geral, 90% dos pacientes tiveram um infarto prévio do miocárdio e/ou uma revascularização coronariana prévia. A maioria dos pacientes recebeu a medicação em estudo além da terapêutica convencional incluindo inibidores plaquetários, agentes hipolipemiantes e betabloqueadores.

O principal critério de eficácia foi composto por mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e/ou parada cardíaca com reanimação bem sucedida. O tratamento com perindopril 8mg uma vez por dia resultou em uma significativa redução absoluta no desfecho primário de 1,9% (redução do risco relativo (RRR) de 20%, 95%IC [9,4; 28,6] – p<0,001).

Em pacientes com história de infarto do miocárdio e/ou revascularização, foi observada uma redução absoluta de 2,2% correspondente a uma RRR de 22,4% (95%IC [12,0; 31,6] – p<0,001) no desfecho primário em comparação com o placebo.

Referências bibliográficas: Fox KM et al. – Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study); *The Lancet* 362 (9386): 782-788, 2003.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Grupo farmacoterapêutico

Inibidores da ECA.

Mecanismo de ação

O perindopril é um inibidor da enzima que converte a angiotensina I em angiotensina II (Enzima Conversora de Angiotensina - ECA). A enzima de conversão, ou quinase, é uma exopeptidase que permite a conversão da angiotensina I no vasoconstritor angiotensina II, assim como causa a degradação do vasodilatador bradicinina em um heptapeptídeo inativo. A inibição da ECA resulta na redução da angiotensina II no plasma, que leva ao aumento da atividade da renina plasmática (pela inibição do feedback negativo de liberação da renina) e à redução da secreção de aldosterona. Uma vez que a ECA inativa a bradicinina, a inibição da ECA também resulta em um aumento da atividade dos sistemas calicreína-cinina circulantes e locais (e consequentemente também ativando o sistema prostaglandina). É possível que este mecanismo contribua para ação hipotensora dos inibidores da ECA e seja parcialmente responsável por alguns dos seus efeitos adversos (como por exemplo, a tosse).

O perindopril age por intermédio de seu metabólito ativo, o perindoprilato. Os outros metabólitos não demonstraram nenhuma inibição da atividade da ECA *in vitro*.



Propriedades Farmacocinéticas:

Absorção

Após administração oral, a absorção do perindopril é rápida e o pico de concentração é atingido em 1 hora. A meia-vida plasmática do perindopril é de 1 hora.

Perindopril é uma pró-droga. Vinte e sete por cento (27%) da dose de perindopril administrado, chega a circulação sanguínea como perindoprilato, metabólito ativo. Além do perindoprilato ativo, o perindopril produz cinco metabólitos, todos inativos.

O pico de concentração plasmática do perindoprilato é atingido em 3 a 4 horas.

A ingestão de alimentos reduz a conversão em perindoprilato, consequentemente a sua biodisponibilidade, desse modo, o perindopril sal de terc-butilamina deve ser administrado por via oral, em dose única diária pela manhã, antes da refeição.

Foi demonstrado uma relação linear entre a dose de perindopril e sua exposição plasmática.

Distribuição

O volume de distribuição é aproximadamente de 0,2 l/Kg para o perindoprilato livre. A ligação do perindoprilato as proteínas plasmáticas é de 20%, principalmente à enzima conversora da angiotensina, mas é dependente da concentração.

Eliminação

Perindoprilato é eliminado na urina e a meia-vida terminal da fração livre é cerca de 17 horas, resultando em um estado de equilíbrio em 4 dias.

População especial

A eliminação do perindoprilato é reduzida em pacientes idosos, e também nos pacientes com insuficiência cardíaca ou renal. O ajuste da dosagem na insuficiência renal é desejável dependendo do grau da insuficiência (clearance de creatinina) No caso de insuficiência renal deve-se fazer uma adaptação da posologia, em função do grau de insuficiência (depuração da creatinina).

O clearance de diálise do perindoprilato é de 70ml/min.

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 (ver itens 5 e 8).

Dados de segurança pré-clínicos:

Em estudos de toxicidade crônica oral (ratos e macacos), o órgão atingido foi o rim, com danos reversíveis.

Em estudos *in vitro* e *in vivo* não foi observada mutagenicidade,

Os estudos toxicológicos sobre a reprodução (camundongos, ratos, coelhos e macacos) não demonstraram sinais de embriotoxicidade ou teratogenicidade. Contudo, os inibidores da ECA, enquanto classe, tem demonstrado provocar efeitos adversos no desenvolvimento fetal tardio, resultando em morte fetal e efeitos congênitos em roedores e coelhos: foram observadas lesões renais e um aumento na mortalidade peri e pós-natal. A fertilidade não foi prejudicada em ratos tanto em machos quanto fêmeas.

Não foi observada carcinogenicidade em estudos a longo prazo em camundongos e ratos.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

COVERSYL® 4mg não deve ser administrado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade a substância ativa, a qualquer componente da fórmula listado no item composição ou a qualquer outro inibidor da ECA,
- história de angioedema associada a a terapia prévia com inibidor da ECA,
- angioedema hereditário ou idiopático,
- durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver item 5),
- uso concomitante com alisquireno em pacientes com diabetes mellitus ou insuficiência renal (TFG < 60ml/min/1.73m²). (ver itens 5 e 6).



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

Devido à presença da lactose, COVERSYL® 4mg 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

Doença arterial coronariana estável

Se durante o primeiro mês de tratamento com perindopril ocorrer episódio de angina pectoris instável (grave ou não), deve ser feita uma avaliação cuidadosa do risco/benefício, antes de continuar com o tratamento.

Hipotensão

Os inibidores da ECA podem causar queda da pressão arterial. Observa-se, raramente, hipotensão sintomática em pacientes com hipertensão não complicada e sua ocorrência é mais provável em pacientes com depleção de volume, por exemplo por terapia diurética, dieta com restrição de sal, diálise, diarreia ou vômitos, ou com hipertensão grave renina-dependente (ver itens 6 e 9). Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, com ou sem insuficiência renal associada, foi observada hipotensão sintomática. A ocorrência deste efeito é mais provável em pacientes com insuficiência cardíaca mais grave, que se reflete na utilização de doses elevadas de diuréticos de alça, hiponatremia ou insuficiência renal funcional. Nos pacientes em risco elevado de hipotensão sintomática, o início da terapia e o ajuste posológico devem ser rigorosamente monitorados (ver itens 8 e 9). As mesmas considerações aplicam-se aos pacientes com isquemia cardíaca ou doença cerebrovascular, nos quais uma queda excessiva da pressão arterial pode resultar em um infarto do miocárdio ou um acidente cerebrovascular.

Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser deitado de costas e, se necessário, deve receber por via intravenosa uma infusão de solução de cloreto de sódio 9mg/ml (0,9%). Uma resposta hipotensora transitória não é uma contraindicação para doses futuras, que podem ser administradas sem dificuldade logo que a pressão arterial tenha aumentado após expansão do volume.

Em alguns pacientes com insuficiência cardíaca congestiva com pressão arterial normal ou baixa, pode ocorrer uma redução adicional da pressão arterial com COVERSYL® 4mg. Este efeito é previsível e não é, normalmente, motivo para interromper o tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática, pode ser necessária a redução da dose ou a interrupção do tratamento com COVERSYL® 4mg.

Estenose da aorta e da válvula mitral/cardiomiopatia hipertrófica

Como com outros inibidores da ECA, COVERSYL® 4mg deve ser administrado com precaução em pacientes comestenose da válvula mitral e obstrução no fluxo do ventrículo esquerdo tal comoestenose da aorta ou cardiomiopatia hipertrófica.

Insuficiência renal

Em casos de insuficiência renal (clearance da creatinina <60ml/min) a dose inicial de perindopril deve ser ajustada de acordo com o clearance da creatinina do paciente (ver item 8), e em seguida em função da resposta do paciente ao tratamento. O monitoramento periódico do potássio e da creatinina faz parte da prática médica normal nestes pacientes (ver item 9).

Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, a hipotensão seguida do início da terapêutica com inibidores da ECA pode levar mais adiante a danos na função renal. Tem sido reportado, nesta situação, insuficiência renal aguda normalmente reversível.

Em alguns pacientes comestenose bilateral da artéria renal ouestenose da artéria em rim único, tratados com inibidores da ECA, foram observados aumentos da ureia sanguínea e creatinina sérica, normalmente reversíveis com a descontinuação do tratamento. Este efeito é mais provável em pacientes com insuficiência renal. Se estiver também



presente uma hipertensão renovascular, existe um risco aumentado de hipotensão grave e insuficiência renal. Nestes pacientes, o tratamento deve ser iniciado sob rigorosa supervisão médica com doses baixas e cuidadosa titulação das doses. Uma vez que o tratamento com diuréticos pode contribuir para os efeitos acima mencionados, estes devem ser descontinuados e a função renal deve ser monitorada durante as primeiras semanas de tratamento com COVERSYL® 4mg. Alguns pacientes hipertensos, sem aparente doença vascular renal preexistente desenvolveram aumentos da ureia sanguínea e da creatinina sérica, normalmente menores e transitórios, especialmente quando COVERSYL® 4mg foi administrado concomitantemente com um diurético. A ocorrência deste efeito é mais provável em pacientes com insuficiência renal preexistente. Pode ser necessária a redução da dosagem e/ou a descontinuação do diurético e/ou do COVERSYL® 4mg.

Pacientes em hemodiálise

Foram reportadas reações do tipo anafilática em pacientes dialisados com membranas de alto fluxo e tratados concomitantemente com um inibidor da ECA. Nestes pacientes deve-se considerar o uso de um tipo diferente de membrana de diálise ou uma diferente classe de agente anti-hipertensivo.

Transplante renal

Não existe experiência da administração de COVERSYL® 4mg em pacientes que realizaram recentemente um transplante renal.

Hipersensibilidade/Angioedema

Raros casos de angioedema da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe (ver item 9) foram relatados em pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo perindopril. Isto pode acontecer em qualquer ocasião do tratamento. Nesses casos, o tratamento com COVERSYL® 4mg deve ser interrompido imediatamente e o paciente deve ser monitorado até o desaparecimento dos sintomas. 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 um tratamento de emergência, que pode incluir a administração de adrenalina e/ou a manutenção da ventilação das vias aéreas do paciente. O paciente deve permanecer sob supervisão médica rigorosa até a completa resolução dos sintomas.

Pacientes com histórico de angioedema não associado à terapia com um inibidor da ECA podem ter um risco aumentado de angioedema quando tratados com um inibidor da ECA (ver item 4).

Raramente, foram reportados casos de angioedema intestinal em pacientes tratados com inibidores da ECA. Estes pacientes apresentam dor abdominal (com ou sem náuseas ou vômitos); em alguns casos não houve qualquer angioedema da face prévio e os níveis da esterase C-1 eram normais. O angioedema foi diagnosticado por procedimentos como tomografia computadorizada abdominal, ou ultrassonografia ou durante a cirurgia e os sintomas desapareceram após a interrupção do inibidor da ECA. O angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial de pacientes que tomem inibidores da ECA e apresentem dor abdominal.

Reações anafiláticas durante aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL)

Raramente, foram reportados casos de pacientes que sofreram reações do tipo anafilática, com risco de vida, ao receberem inibidores da ECA durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano. Estas reações foram evitadas com a interrupção temporária da terapia com o inibidor da ECA antes de cada aférese.

Reações anafiláticas durante dessensibilização

Pacientes que receberam inibidores da ECA durante tratamentos de dessensibilização (ex: com veneno de himenópteros) sofreram reações do tipo anafilática. Nos mesmos pacientes, estas reações foram evitadas quando os inibidores da ECA foram interrompidos temporariamente, no entanto reapareceram após a retomada inadvertida da medicação.

Insuficiência hepática

Raramente, os inibidores da ECA têm sido associados a uma síndrome que começa com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante e (por vezes) morte. O mecanismo desta síndrome não está esclarecido. Os pacientes



medicados com inibidores da ECA que desenvolvam icterícia ou elevação acentuada das enzimas hepáticas devem descontinuar o tratamento com o inibidor da ECA e fazer acompanhamento médico apropriado (ver item 9).

Neutropenia / Agranulocitose/ Trombocitopenia/Anemia

Neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia foram relatados em pacientes tratados com inibidores da ECA. Em pacientes com função renal normal e sem outros fatores de risco, a neutropenia ocorre raramente. O perindopril deve ser usado com extremo cautela nos pacientes portadores de doenças vasculares do colágeno, terapia imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procainamida ou com uma combinação destes fatores de risco, especialmente em caso de disfunção renal preexistente. Alguns destes pacientes desenvolveram infecções graves, que em poucos casos não responderam à terapia antibiótica intensiva. Se o perindopril for usado nestes pacientes, recomenda-se o monitoramento periódico do hemograma (contagem das células sanguíneas da série branca) e que os pacientes sejam instruídos a reportar qualquer sinal de infecção (ex: dores de garganta, febre).

Raça

Os inibidores da ECA apresentam maior incidência de angioedema em pacientes negros do que em pacientes de outras raças. Assim como os outros inibidores da ECA, o perindopril pode ser menos efetivo na redução da pressão arterial em indivíduos negros do que em pacientes de outras raças, possivelmente devido a uma maior prevalência de níveis baixos de renina na população de hipertensos negros.

Tosse

Tosse foi relatada em pacientes que fizeram uso de inibidores da ECA. A tosse é caracterizada por ser não produtiva, persistente e por desaparecer após a descontinuação da terapia. A tosse induzida por um inibidor da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia/Anestesia

Em pacientes que serão submetidos a cirurgia de grande porte ou durante anestesia com agentes hipotensores, o COVERSYL® 4mg pode bloquear a formação de angiotensina II secundária à liberação compensatória de renina. O tratamento deve ser interrompido um dia antes da cirurgia. Se ocorrer hipotensão e esta for considerada como causa deste mecanismo, pode ser corrigida por expansão de volume.

Hipercalemia

Foi observado em alguns pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo perindopril, elevações do potássio sérico. Os fatores de risco para desenvolver hipercalemia incluem insuficiência renal, piora da função renal, idade (>70 anos), diabetes mellitus, eventos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica e uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (ex: espironolactona, eplerenona, triantereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio; ou pacientes tomando simultaneamente outros medicamentos associados ao aumento do potássio sérico (ex: heparina). O uso de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, ou substitutos do sal contendo potássio, particularmente em pacientes com disfunção renal pode provocar um aumento significativo do potássio sérico. A hipercalemia pode causar graves arritmias, por vezes fatais. Se o uso concomitante dos medicamentos acima mencionados for considerado apropriado, estes devem ser usados com precaução e com um monitoramento frequente do potássio sérico (ver item 6).

Pacientes diabéticos

Em pacientes diabéticos tratados com antidiabéticos orais ou insulina, o controle da glicemia deve ser rigorosamente monitorado durante o primeiro mês de tratamento com um inibidor da ECA (ver item 6).

Lítio

A combinação de lítio e perindopril geralmente não é recomendada (ver item 6).

Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio.

A combinação de perindopril com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio geralmente não é recomendado (ver item 6).



Bloqueio Duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Hipotensão, síncope, acidente vascular cerebral, hipercalemia e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) foram reportadas em indivíduos susceptíveis, especialmente se combinados com medicamentos que afetam este sistema. O duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona através da combinação de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) com bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA) ou alisquireno, portanto não é recomendado.

Combinação com alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes mellitus ou disfunção renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (ver itens 4 e 6).

Excipientes

Devido a presença de lactose, pacientes com problemas hereditários de intolerância à galactose, má-absorção de glicose-galactose, ou deficiência de Lapp lactase não devem tomar este medicamento.

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

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Gravidez

Os IECA não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser que a manutenção do tratamento com IECA seja considerado essencial, nas pacientes que planejam engravidar, a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensivas alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com IECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver item 4).

A administração de IECA não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez. A administração de IECA está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver item 4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAS durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. A exposição ao IECA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligodramnia, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercalemia) (ver item 3). No caso da exposição ao IECA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se o monitoramento com ultrassonografia da função renal e docrânio. Recém-nascidos cujas mães estiveram expostas a IECA devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver itens 4 e 5).

Lactação

Não existem informações disponíveis sobre o uso de COVERSYL® 4mg durante a amamentação. Desta forma, o uso de COVERSYL® 4mg não é recomendado em mulheres que estejam amamentando e tratamentos alternativos com um melhor perfil de segurança estabelecido durante a amamentação são preferíveis, especialmente em recém-nascidos ou prematuros.

Fertilidade

Não houve efeito sobre o desempenho reprodutivo ou fertilidade.

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

Efeitos na capacidade de condução de veículos e uso de máquinas

COVERSYL® 4mg não tem influência direta na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, mas em alguns pacientes podem aparecer reações individuais relacionadas com a diminuição da pressão arterial, especialmente no início do



tratamento ou em associação com outro anti-hipertensivo. Assim, a capacidade de conduzir ou operar máquinas pode ser comprometida.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos que induzem hipercalemia:

Alguns medicamentos ou classes terapêuticas podem aumentar a ocorrência de hipercalemia: alisquireno, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA, antagonistas receptores de angiotensina II, AINES, heparina, agentes imunossupressores como ciclosporina ou tacrolimus, trimetoprim,. A combinação desses medicamentos aumenta o risco aumenta o risco de hipercalemia.

Associações contraindicadas (ver item 4):

- Alisquireno:

Em diabéticos ou pacientes com disfunção renal, há risco de hipercalemia, piora da função renal e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular.

Associações não recomendadas (ver item 5):

- Alisquireno: em outros pacientes que não os diabéticos ou com disfunção renal, há risco de hipercalemia, piora da função renal e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular.

- Associação de inibidor ECA com bloqueador do receptor de angiotensina:

Foi reportado na literatura que pacientes com doença aterosclerótica estabelecida, insuficiência cardíaca ou com diabetes com lesão de órgão final, a combinação de um inibidor da ECA com bloqueador do receptor de angiotensina está associada com uma maior frequência de hipotensão, síncope, hipercalemia, piora na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) quando comparado ao uso de um único agente do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O bloqueio duplo (ex: combinação de um inibidor da ECA com um antagonista receptor da angiotensina II) deve ser limitado a casos identificados individualmente, com um monitoramento rigoroso da função renal, níveis de potássio e pressão arterial.

-Estramustina: risco de aumento de efeitos adversos como edema angioneurótico (angioedema).

- Diuréticos poupadores de potássio (triantereno, amilorida) e sais de potássio:

Hipercalemia (potencialmente fatal), especialmente em conjunto com disfunção renal (efeitos hipercalêmicos aditivos).

A combinação do perindopril com os medicamentos mencionados acima não é recomendada (ver item 5).

Se o uso concomitante é no entanto indicado, eles devem ser usados com precaução e com frequente monitoramento do potássio sérico. Para uso da espironolactona na insuficiência cardíaca, veja abaixo.

- Lítio

Aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade foram relatados durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. O uso de perindopril com lítio não é recomendado, contudo se esta associação for necessária, um monitoramento cuidadoso dos níveis séricos de lítio deve ser realizado (ver item 5).

Associações que exigem precauções de uso:

- Agentes antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglicemiantes orais):

Estudos epidemiológicos sugerem que a administração concomitante de inibidores da ECA e antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglicemiantes orais) pode aumentar o efeito hipoglicemiante com risco de hipoglicemia. A ocorrência deste efeito é mais provável durante as primeiras semanas de tratamento combinado e em pacientes com disfunção renal.

- Baclofeno:

Aumenta os efeitos anti-hipertensivos. Monitorar a pressão arterial e adaptar a dosagem do agente anti-hipertensivo se necessário.

- Diuréticos não poupadores de potássio: Em pacientes que utilizam diuréticos, e especialmente nos que tem depleção de volume e/ou sal, pode ocorrer uma redução excessiva da pressão arterial após o início da terapia com um inibidor da ECA. A possibilidade de efeitos hipotensores pode ser reduzida pela descontinuação do diurético, pelo o aumento do volume ou ingestão de sal antes do início da terapia que deve ser iniciada com doses baixas e aumento progressivo do perindopril.



Na hipertensão arterial, quando a terapia prévia com diurético possa ter causado depleção de sal/volume, ou o diurético deve ser interrompido antes de se iniciar com o inibidor de ECA, neste caso, um diurético não poupador de potássio, pode ser posteriormente reintroduzido ou o inibidor de ECA deve ser iniciado com uma dose baixa e aumentado progressivamente. Na insuficiência cardíaca congestiva tratada com diurético, o inibidor ECA deve ser iniciado com uma dosagem muito baixa, possivelmente após a redução da dosagem do diurético não poupador de potássio associado. Em todos os casos, a função renal (níveis de creatinina) deve ser monitorada durante as primeiras semanas de tratamento com inibidor da ECA.

- Diuréticos poupadores de potássio: (eplerenona, espironolactona)

Com eplerenona ou espironolactona em doses diárias entre 12,5mg a 50mg e com doses baixas de inibidores da ECA:

No tratamento de insuficiência cardíaca classe II - IV (NYHA) com fração de ejeção menor que 40% e tratamento prévio com uma associação de inibidor da ECA e diurético de alça, risco de hipercalemia, potencialmente fatal, especialmente em caso de não observância das recomendações da prescrição para esta combinação

Antes de iniciar a combinação, deve-se verificar a ausência de hipercalemia e disfunção renal. Um rigoroso monitoramento do calemia e creatinemia é recomendado no primeiro mês do tratamento uma vez por semana inicialmente e, mensalmente por conseguinte.

- Anti-inflamatório não esteroidal (AINEs) incluindo aspirina ≥ 3 g por dia:

Quando inibidores da ECA são administrados simultaneamente com os anti-inflamatórios não esteroidais (ex: ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e AINES não seletivos) pode ocorrer uma atenuação do efeito anti-hipertensivo. O uso concomitante de AINE e os inibidores da ECA pode levar a um aumento do risco de piora da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, e um aumento nos níveis de potássio sérico, especialmente em pacientes com prejuízo da função renal pré-existente. Esta combinação deve ser administrada com cautela, especialmente nos idosos. Os pacientes devem ser hidratados adequadamente e deve-se monitorar a função renal depois de iniciar a terapia concomitante e então periodicamente.

Associações que devem ser avaliadas cuidadosamente:

- Agentes anti-hipertensivos e vasodilatadores

O uso concomitante destes medicamentos pode aumentar o efeito hipotensor do perindopril. A utilização concomitante de nitroglicerina e outros nitratos, ou outros vasodilatadores pode reduzir ainda mais a pressão arterial.

- Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):

Aumento do risco de angioedema devido diminuição da atividade da dipeptil peptidase IV (DPP-IV) pela gliptina, em pacientes em uso concomitante com inibidor da ECA.

- Antidepressivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos

O uso concomitante de alguns medicamentos anestésicos, antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos com inibidores da ECA pode provocar uma redução adicional da pressão arterial (ver item 5).

- Simpaticomiméticos

Os simpaticomiméticos podem reduzir os efeitos anti-hipertensivos dos inibidores da ECA.

- Ouro

Foram reportadas, raramente, reações nitritóides (sintomas que incluem rubor facial, náuseas, vômitos e hipotensão) em pacientes com terapia concomitante de ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e inibidor da ECA, incluindo perindopril.



7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

COVERSYL[®] 4mg 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 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

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

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

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS

COVERSYL[®] 4mg é apresentado sob a forma de comprimidos brancos, em forma de bastão, sulcados em ambas as faces.

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[®] 4mg deve ser administrado sempre em uma dose única diária pela manhã, antes da refeição.

A dose deve ser individualizada de acordo com o perfil do paciente (ver item 5) e a resposta da pressão arterial.

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 4mg 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 8mg 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:

- se possível, interromper o diurético 3 dias antes da introdução do COVERSYL[®] e reiniciá-lo em seguida, se necessário;
- se o diurético não puder ser descontinuado, iniciar com doses de 2mg (equivalente a metade de um comprimido COVERSYL[®] 4 mg) e depois ajustar de acordo com a resposta da pressão arterial obtida.

Recomenda-se monitorar a função renal e o potássio sérico antes do tratamento e após 15 dias de tratamento.

- Na hipertensão renovascular:

Recomenda-se iniciar o tratamento com a dosagem de 2mg por dia (equivalente a metade de um comprimido COVERSYL[®] 4 mg), 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

- Em idosos (ver item 5):

O tratamento deve ser iniciado com a dose de 2mg ao dia, (equivalente a metade de um comprimido COVERSYL[®] 4 mg) e se necessário, aumentar progressivamente para 4mg após 1 mês de tratamento e então para 8mg se necessário, dependendo da função renal (ver tabela abaixo).

Populações Especiais:

Pacientes com insuficiência renal



A dosagem nos pacientes com insuficiência renal deve ser baseada no clearance da creatinina, conforme descrito na tabela abaixo.

Tabela 1: Ajuste de dosagem em pacientes com disfunção renal:

Clearance de creatinina (ml/min)	Dose recomendada
$Cl_{cr} \geq 60^*$	4mg por dia
$30 < Cl_{cr} < 60^*$	2mg por dia
$15 < Cl_{cr} < 30^*$	2mg em dias alternados
Pacientes hemodializados**	
$Cl_{cr} < 15$	2 mg no dia da diálise

*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.

** O clearance da diálise do perindoprilato é 70ml/min. Para pacientes em hemodiálise, a dose deve ser administrada após a diálise.

Pacientes com disfunção hepática

Nenhum ajuste de dosagem é necessário em pacientes com insuficiência hepática (ver itens 3 e 5).

População Pediátrica

A eficácia e segurança do uso em crianças e adolescentes (idade menor que 18 anos) não foi estabelecida. Portanto, o uso em crianças e adolescentes não é recomendado.

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 um diurético, e se necessário, um glicosídeo digitálico pode ser adicionado.

Recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose de 2mg pela manhã (equivalente a metade de um comprimido COVERSYL[®] 4 mg), monitorando a pressão sanguínea e, se necessário, aumentar para a dose usual efetiva entre 2 e 4mg 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, 1mg 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, COVERSYL[®] deve ser introduzido em uma dose inicial de 2mg ao dia (equivalente a metade de um comprimido COVERSYL[®] 4 mg), durante duas semanas. Em seguida, a dose deve ser aumentada para 4mg 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.



Redução do risco de eventos cardiovasculares em pacientes portadores de doença arterial coronariana (DAC) estável: Em pacientes com história prévia de DAC, COVERSYL® deve ser administrado na dose de 8mg, sempre em uma única tomada, preferencialmente pela manhã. O tratamento deve ser iniciado a qualquer momento após o evento coronário inicial, podendo ser mantido até vários anos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

-Sumário do perfil de segurança

O perfil de segurança do perindopril é consistente com o perfil de segurança dos inibidores da ECA.

As reações adversas mais frequente reportadas em estudos clínicos e observadas com perindopril são: tontura, cefaleia, parestesia, vertigem, distúrbios visuais, zumbido, hipotensão, tosse, dispneia, dor abdominal, constipação, diarreia, disgeusia, dispepsia, náusea, vômito, prurido, erupção, câimbras e astenia.

- Tabulação das reações adversas

As seguintes reações adversas foram observadas durante ensaios clínicos e/ou utilização pós-comercialização com o perindopril e classificados de acordo com a seguinte frequência:

Muito comum (>1/10); comum (>1/100, <1/10), incomum (>1/1000, <1/100); rara (>1/10000, <1/1000); muito rara (<1/10000); desconhecidos (não podem ser avaliados com os dados disponíveis).

Classe de Sistemas de Órgãos	Reações Adversas	Frequência
Alterações no sistema sanguíneolinfático	Eosinofilia	Incomum*
	Agranulocitose ou pancitopenia	Muito rara
	Diminuição da hemoglobina e hematócrito	Muito rara
	Leucopenia/neutropenia	Muito rara
	Anemia hemolítica em pacientes com deficiência congênita da G-6PDH (ver item 5)	Muito rara
	Trombocitopenia	Muito rara
Alterações metabólicas e Nutricionais	Hipoglicemia (ver itens 5 e 6)	Incomum*
	Hipercalcemia reversível com descontinuação (ver item 5)	Incomum*
	Hiponatremia	Incomum*
Alterações psiquiátricas	Alterações de humor	Incomum
	Alterações no sono	Incomum
Alterações do sistema nervoso	Tontura	Comum
	Cefaleia	Comum
	Parestesia	Comum
	Vertigem	Comum
	Sonolência	Incomum*
	Síncope	Incomum*
	Confusão	Muito rara

Classe de Sistemas de Órgãos	Reações Adversas	Frequência
Alterações visuais	Distúrbios visuais	Comum
Alterações no ouvido e labirinto	Zumbido	Comum
Alterações cardíacas	Palpitações	Incomum*
	Taquicardia	Incomum*
	Angina pectoris (ver item 5)	Muito rara
	Arritmia	Muito rara
	Infarto do miocárdio, possivelmente secundário a hipotensão excessiva em pacientes de alto risco (ver item 5)	Muito rara
Alterações vasculares	Hipotensão (e efeitos relacionados à hipotensão)	Comum
	Vasculite	Incomum*
	Acidente vascular cerebral, possivelmente secundário a hipotensão excessiva em pacientes de alto risco (ver item 5)	Muito rara
Alterações respiratórias, torácica e no mediastino	Tosse	Comum
	Dispneia	Comum
	Broncoespasmo	Incomum
	Pneumonia eosinófilica	Muito rara
	Rinite	Muito rara
Alterações gastrointestinais	Dor abdominal	Comum
	Constipação	Comum
	Diarréia	Comum
	Disgeusia	Comum
	Dispepsia	Comum
	Náusea	Comum
	Vômito	Comum
	Boca seca	Incomum
	Pancreatite	Muito rara
Alterações hepato-biliares	Hepatite citolítica ou colestática (ver item 5)	Muito rara
Alterações da pele e tecido subcutâneo	Prurido	Comum
	Erupção	Comum
	Urticária (ver item 5)	Incomum
	Angiodema de face, extremidades, lábios, membranas mucosas, língua, glote e/ou laringe (ver item 5)	Incomum
	Reações de fotossensibilidade	Incomum*



Classe de Sistemas de Órgãos	Reações Adversas	Frequência
	Penfigóide	Incomum*
	Hiperidrose	Incomum
	Eritema multiforme	Muito rara
Alterações do tecido conjuntivo e músculo esquelético	Câimbras musculares	Comum
	Artralgia	Incomum*
	Mialgia	Incomum*
Alterações renais e urinárias	Insuficiência renal	Incomum
	Insuficiência renal aguda	Muito rara
Alterações do sistema reprodutivo e mama	Disfunção erétil	Incomum
Alterações Gerais e no local de administração	Astenia	Comum
	Dor no peito	Incomum*
	Mal-estar	Incomum*
	Edema periférico	Incomum*
	Pirexia	Incomum*
Investigações	Aumento da ureia no sangue	Incomum*
	Aumento da creatinina no sangue	Incomum*
	Aumento da bilirrubina no sangue	Raro
	Aumento das enzimas hepáticas	Raro
Lesões, envenenamento e complicações em procedimentos	Queda	Incomum*

*Frequência calculada a partir de estudos clínicos para eventos adversos detectados de relatos espontâneos.

Ensaio clínico

Durante o período randomizado do estudo EUROPA, apenas os eventos adversos graves foram coletados. Poucos pacientes apresentaram eventos adversos graves: 16 (0,3%) dos 6122 pacientes tratados com perindopril e 12 (0,2%) dos 6107 pacientes tratados com placebo. Nos pacientes tratados com perindopril, foi observada hipotensão em 6 pacientes, angiodema em 3 pacientes e parada cardíaca súbita em 1 paciente. Foram excluídos mais pacientes devido a tosse, hipotensão ou outra intolerância no grupo tratado com perindopril 6,0% (n=336) versus grupo tratado com placebo 2,1% (n=129).

Notificação de suspeita de reações adversas

Notificar suspeitas de reações adversas após autorização do medicamento é importante. Isso permite a continuação do monitoramento do balanço risco/benefício do produto.

Em casos 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

Os dados disponíveis sobre a superdosagem em humanos são limitados. Os sintomas associados a uma superdosagem com inibidores da ECA podem incluir hipotensão, choque circulatório, alterações eletrolíticas, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse.

O tratamento recomendado para a superdosagem é a administração por infusão intravenosa de uma solução de cloreto de sódio 9mg/ml (0,9%).

Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição de choque. Se disponível, pode também ser considerado o tratamento com infusão de angiotensina II e/ou catecolaminas por via intravenosa. O perindopril pode ser removido da circulação geral por hemodiálise (ver item 5). A terapia com marcapasso é indicada em caso de bradicardia resistente à terapia. Os sinais vitais, concentração dos eletrólitos séricos e da creatinina devem ser monitoradas continuamente.

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

DIZERES LEGAIS:

MS N° 1.1278.0051

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: Laboratórios Servier do Brasil Ltda

C.N.P.J. 42.374.207 / 0001 – 76

Estrada dos Bandeirantes, n.º 4211 - Rio de Janeiro

RJ - Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 - 7033431

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/10/2014.

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	0286852/1 3-1	Inclusão Inicial de texto de bula- RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p>Bula Profissional Coversyl 4mg</p> <p>1) Indicações</p> <p><i>Obs.: Este item trata-se apenas de uma retificação de um erro ortográfico, a posologia aprovada pela ANVISA não sofreu nenhum tipo de alteração ou inclusão.</i></p> <p>Bula Profissional Coversyl 8mg</p> <p>1) Indicações</p> <p><i>Obs.: Este item trata-se apenas de uma retificação de um erro ortográfico, a posologia aprovada pela ANVISA não sofreu nenhum tipo de alteração ou inclusão.</i></p>	VPS	<p>4 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 14</p> <p>4 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 14 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p> <p>4 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p> <p>4 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 30</p> <p>4 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p> <p>8 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p> <p>8 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p> <p>8 MG COM OR</p>

									CT BL AL PLAS TRANS X 60 + SACHÊ C/ DESSECANTE
03/10/2014	NA	10451- Medicament o Novo- Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p>Bula Profissional Coversyl 4mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resultados de eficácia (item 2); • Características farmacológicas (item 3); • Contraindicações (item 4); • Advertências e precauções (item 5); • Interações medicamentosas (item 6); • Posologia (item 8); • Reações adversas (item 9); • Superdose (item 10) <p>Bula Profissional Coversyl 8mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resultados de eficácia (item 2); 	VPS	<p>4 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 14</p> <p>4 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 14 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p> <p>4 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p> <p>4 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 30</p> <p>4 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p> <p>8 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p>

							<ul style="list-style-type: none"> • Características farmacológicas (item 3); • Contraindicações (item 4); • Advertências e precauções (item 5); • Interações medicamentosas (item 6); • Posologia (item 8); • Reações adversas (item 9); • Superdose (item 10) 		<p>8 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p> <p>8 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 60 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---



Coversyl[®] 8mg

Laboratórios Servier do Brasil

Comprimidos



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

COVERSYL® 8mg

perindopril 8mg

APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo 30 comprimidos de 8 mg.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de COVERSYL® (perindopril) 8mg contém:

perindopril, sal de terc-butilamina.....8,00 mg.

correspondente a 6,676 mg de perindopril

excipientes q.s.p 1 comprimido.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, laca complexo alumínio/cobre de clorofilina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

COVERSYL® 8mg 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

- Hipertensão:

O perindopril é ativo em todos os estágios da hipertensão: leve, moderada ou grave. Uma redução nas pressões arteriais sistólica e diastólica é observada tanto no paciente em posição supina quanto ortostática.

O perindopril reduz a resistência vascular periférica, levando a uma redução na pressão arterial. Como consequência, o fluxo sanguíneo periférico aumenta, sem nenhum efeito na frequência cardíaca.

Geralmente ocorre o aumento no fluxo sanguíneo renal, enquanto a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) permanece inalterada.

A atividade anti-hipertensiva é máxima entre a 4ª e 6ª hora após a administração de uma dose única e é mantida por no mínimo 24 horas: os efeitos no vale são aproximadamente 87-100% dos efeitos no pico.



A diminuição da pressão arterial ocorre rapidamente. Em pacientes que respondem ao tratamento, a normalização da pressão arterial é alcançada dentro de 1 mês de tratamento e é mantida sem ocorrência de taquifilaxia.

A interrupção do tratamento não causa efeito rebote.
O perindopril reduz a hipertrofia ventricular esquerda.

Em humanos, o perindopril demonstrou propriedades vasodilatadoras, promovendo aumento da elasticidade das artérias de grande calibre e redução da relação média-luz das artérias de pequeno calibre.

Quando necessário, a combinação com um diurético tiazídico resulta em um efeito sinérgico aditivo. Esta associação de um inibidor da ECA com um tiazídico também pode diminuir o risco de hipocalcemia induzida pelo tratamento diurético.

- Insuficiência cardíaca:

O perindopril reduz o trabalho cardíaco por uma diminuição na pré e pós carga.

Estudos realizados em pacientes com insuficiência cardíaca demonstraram:

- diminuição das pressões de enchimento ventricular esquerda e direita,
- redução da resistência vascular periférica total,
- aumento do débito cardíaco e melhoria do índice cardíaco.

Em estudos comparativos, a primeira administração de 2mg de perindopril em pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada não foi associada a qualquer redução significativa da pressão arterial em comparação com o placebo.

Referência Bibliográfica: Lechat P, Garnham SP, Desché P, Bounhoure JP. Efficacy and acceptability of perindopril in mild to moderate chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1993;126(3Pt2):798-806;
Study of perindopril in chronic congestive heart rate- a six month multicenter double-blind study of perindopril versus placebo;

- 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® 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® 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.

Doença arterial coronariana estável:

O estudo EUROPA foi um estudo multicêntrico, internacional, randomizado, duplo cego e controlado por placebo que teve uma duração de 4 anos.

Doze mil duzentos e dezoito (12218) pacientes com idade superior a 18 anos foram randomizados para perindopril 8mg (n=6110) ou placebo (n=6108).

A população em estudo apresentava evidências de doença arterial coronariana sem sinais clínicos de insuficiência cardíaca. De um modo geral, 90% dos pacientes tiveram um infarto prévio do miocárdio e/ou uma revascularização coronariana prévia. A maioria dos pacientes recebeu a medicação em estudo além da terapêutica convencional incluindo inibidores plaquetários, agentes hipolipemiantes e betabloqueadores.

O principal critério de eficácia foi composto por mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e/ou parada cardíaca com reanimação bem sucedida. O tratamento com perindopril 8mg uma vez por dia resultou em uma significativa redução absoluta no desfecho primário de 1,9% (redução do risco relativo (RRR) de 20%, 95%IC [9,4; 28,6] – p<0,001).

Em pacientes com história de infarto do miocárdio e/ou revascularização, foi observada uma redução absoluta de 2,2% correspondente a uma RRR de 22,4% (95%IC [12,0; 31,6] – p<0,001) no desfecho primário em comparação com o placebo.

Referências bibliográficas: Fox KM et al. – Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study); *The Lancet* 362 (9386): 782-788, 2003.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Grupo farmacoterapêutico
Inibidores da ECA.

Mecanismo de ação

O perindopril é um inibidor da enzima que converte a angiotensina I em angiotensina II (Enzima Conversora de Angiotensina - ECA). A enzima de conversão, ou quinase, é uma exopeptidase que permite a conversão da angiotensina I no vasoconstritor angiotensina II, assim como causa a degradação do vasodilatador bradicinina em um heptapeptídeo inativo. A inibição da ECA resulta na redução da angiotensina II no plasma, que leva ao aumento da atividade da renina plasmática (pela inibição do feedback negativo de liberação da renina) e à redução da secreção de aldosterona. Uma vez que a ECA inativa a bradicinina, a inibição da ECA também resulta em um aumento da atividade dos sistemas calicefina-



cinina circulantes e locais (e consequentemente também ativando o sistema prostaglandina). É possível que este mecanismo contribua para ação hipotensora dos inibidores da ECA e seja parcialmente responsável por alguns dos seus efeitos adversos (como por exemplo, a tosse).

O perindopril age por intermédio de seu metabólito ativo, o perindoprilato. Os outros metabólitos não demonstraram nenhuma inibição da atividade da ECA *in vitro*.

Propriedades Farmacocinéticas:

Absorção

Após administração oral, a absorção do perindopril é rápida e o pico de concentração é atingido em 1 hora. A meia-vida plasmática do perindopril é de 1 hora.

Perindopril é uma pró-droga. Vinte e sete por cento (27%) da dose de perindopril administrado, chega a circulação sanguínea como perindoprilato, metabólito ativo. Além do perindoprilato ativo, o perindopril produz cinco metabólitos, todos inativos.

O pico de concentração plasmática do perindoprilato é atingido em 3 a 4 horas.

A ingestão de alimentos reduz a conversão em perindoprilato, consequentemente a sua biodisponibilidade, desse modo, o perindopril sal de terc-butilamina deve ser administrado por via oral, em dose única diária pela manhã, antes da refeição.

Foi demonstrado uma relação linear entre a dose de perindopril e sua exposição plasmática.

Distribuição

O volume de distribuição é aproximadamente de 0,2 l/Kg para o perindoprilato livre. A ligação do perindoprilato as proteínas plasmáticas é de 20%, principalmente à enzima conversora da angiotensina, mas é dependente da concentração.

Eliminação

Perindoprilato é eliminado na urina e a meia-vida terminal da fração livre é cerca de 17 horas, resultando em um estado de equilíbrio em 4 dias.

População especial

A eliminação do perindoprilato é reduzida em pacientes idosos, e também nos pacientes com insuficiência cardíaca ou renal. O ajuste da dosagem na insuficiência renal é desejável dependendo do grau da insuficiência (clearance de creatinina) No caso de insuficiência renal deve-se fazer uma adaptação da posologia, em função do grau de insuficiência (depuração da creatinina).

O clearance de diálise do perindoprilato é de 70ml/min.

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 (ver itens 5 e 8).

- Dados de segurança pré-clínicos:

Em estudos de toxicidade crônica oral (ratos e macacos), o órgão atingido foi o rim, com danos reversíveis.

Em estudos *in vitro* e *in vivo* não foi observada mutagenicidade,

Os estudos toxicológicos sobre a reprodução (camundongos, ratos, coelhos e macacos) não demonstraram sinais de embriotoxicidade ou teratogenicidade. Contudo, os inibidores da ECA, enquanto classe, tem demonstrado provocar efeitos adversos no desenvolvimento fetal tardio, resultando em morte fetal e efeitos congênitos em roedores e coelhos: foram observadas lesões renais e um aumento na mortalidade peri e pós-natal. A fertilidade não foi prejudicada em ratos tanto em machos quanto fêmeas.

Não foi observada carcinogenicidade em estudos a longo prazo em camundongos e ratos.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

COVERSYL® 8mg não deve ser administrado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade a substância ativa, a qualquer componente da fórmula listado no item composição ou a qualquer outro inibidor da ECA,



- história de angioedema associada a terapia prévia com inibidor da ECA,
- angioedema hereditário ou idiopático,
- durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver item 5),
- uso concomitante com alisquireno em pacientes com diabetes mellitus ou insuficiência renal (TFG < 60ml/min/1.73m²). (ver itens 5 e 6).

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Doença arterial coronariana estável

Se durante o primeiro mês de tratamento com perindopril ocorrer episódio de angina pectoris instável (grave ou não), deve ser feita uma avaliação cuidadosa do risco/benefício, antes de continuar com o tratamento.

Hipotensão

Os inibidores da ECA podem causar queda da pressão arterial. Observa-se, raramente, hipotensão sintomática em pacientes com hipertensão não complicada e sua ocorrência é mais provável em pacientes com depleção de volume, por exemplo por terapia diurética, dieta com restrição de sal, diálise, diarreia ou vômitos, ou com hipertensão grave renina-dependente (ver itens 6 e 9). Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, com ou sem insuficiência renal associada, foi observada hipotensão sintomática. A ocorrência deste efeito é mais provável em pacientes com insuficiência cardíaca mais grave, que se reflete na utilização de doses elevadas de diuréticos de alça, hiponatremia ou insuficiência renal funcional. Nos pacientes em risco elevado de hipotensão sintomática, o início da terapia e o ajuste posológico devem ser rigorosamente monitorados (ver itens 8 e 9). As mesmas considerações aplicam-se aos pacientes com isquemia cardíaca ou doença cerebrovascular, nos quais uma queda excessiva da pressão arterial pode resultar em um infarto do miocárdio ou um acidente cerebrovascular.

Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser deitado de costas e, se necessário, deve receber por via intravenosa uma infusão de solução de cloreto de sódio 9mg/ml (0,9%). Uma resposta hipotensora transitória não é uma contraindicação para doses futuras, que podem ser administradas sem dificuldade logo que a pressão arterial tenha aumentado após expansão do volume.

Em alguns pacientes com insuficiência cardíaca congestiva com pressão arterial normal ou baixa, pode ocorrer uma redução adicional da pressão arterial com COVERSYL® 8mg. Este efeito é previsível e não é, normalmente, motivo para interromper o tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática, pode ser necessária a redução da dose ou a interrupção do tratamento com COVERSYL® 8mg.

Estenose da aorta e da válvula mitral/cardiomiopatia hipertrófica

Como com outros inibidores da ECA, COVERSYL® 8mg deve ser administrado com precaução em pacientes com estenose da válvula mitral e obstrução no fluxo do ventrículo esquerdo tal como estenose da aorta ou cardiomiopatia hipertrófica.

Insuficiência renal

Em casos de insuficiência renal (clearance da creatinina <60ml/min) a dose inicial de perindopril deve ser ajustada de acordo com o clearance da creatinina do paciente (ver item 8), e em seguida em função da resposta do paciente ao tratamento. O monitoramento periódico do potássio e da creatinina faz parte da prática médica normal nestes pacientes (ver item 9).



Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, a hipotensão seguida do início da terapêutica com inibidores da ECA pode levar mais adiante a danos na função renal. Tem sido reportado, nesta situação, insuficiência renal aguda normalmente reversível.

Em alguns pacientes com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria em rim único, tratados com inibidores da ECA, foram observados aumentos da ureia sanguínea e creatinina sérica, normalmente reversíveis com a descontinuação do tratamento. Este efeito é mais provável em pacientes com insuficiência renal. Se estiver também presente uma hipertensão renovascular, existe um risco aumentado de hipotensão grave e insuficiência renal. Nestes pacientes, o tratamento deve ser iniciado sob rigorosa supervisão médica com doses baixas e cuidadosa titulação das doses. Uma vez que o tratamento com diuréticos pode contribuir para os efeitos acima mencionados, estes devem ser descontinuados e a função renal deve ser monitorada durante as primeiras semanas de tratamento com COVERSYL® 8mg. Alguns pacientes hipertensos, sem aparente doença vascular renal preexistente desenvolveram aumentos da ureia sanguínea e da creatinina sérica, normalmente menores e transitórios, especialmente quando COVERSYL® 8mg foi administrado concomitantemente com um diurético. A ocorrência deste efeito é mais provável em pacientes com insuficiência renal preexistente. Pode ser necessária a redução da dosagem e/ou a descontinuação do diurético e/ou do COVERSYL® 8mg.

Pacientes em hemodiálise

Foram reportadas reações do tipo anafilática em pacientes dialisados com membranas de alto fluxo e tratados concomitantemente com um inibidor da ECA. Nestes pacientes deve-se considerar o uso de um tipo diferente de membrana de diálise ou uma diferente classe de agente anti-hipertensivo.

Transplante renal

Não existe experiência da administração de COVERSYL® 8mg em pacientes que realizaram recentemente um transplante renal.

Hipersensibilidade/Angioedema

Raros casos de angioedema da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe (ver item 9) foram relatados em pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo perindopril. Isto pode acontecer em qualquer ocasião do tratamento. Nesses casos, o tratamento com COVERSYL® 8mg deve ser interrompido imediatamente e o paciente deve ser monitorado até o desaparecimento dos sintomas. 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 um tratamento de emergência, que pode incluir a administração de adrenalina e/ou a manutenção da ventilação das vias aéreas do paciente. O paciente deve permanecer sob supervisão médica rigorosa até a completa resolução dos sintomas.

Pacientes com histórico de angiodema não associado à terapia com um inibidor da ECA podem ter um risco aumentado de angiodema quando tratados com um inibidor da ECA (ver item 4).

Raramente, foram reportados casos de angioedema intestinal em pacientes tratados com inibidores da ECA. Estes pacientes apresentam dor abdominal (com ou sem náuseas ou vômitos); em alguns casos não houve qualquer angioedema da face prévio e os níveis da esterase C-1eram normais. O angioedema foi diagnosticado por procedimentos como tomografia computadorizada abdominal, ou ultrassonografia ou durante a cirurgia e os sintomas desapareceram após a interrupção do inibidor da ECA. O angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial de pacientes que tomem inibidores da ECA e apresentem dor abdominal.

Reações anafiláticas durante aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL)

Raramente, foram reportados casos de pacientes que sofreram reações do tipo anafilática, com risco de vida, ao receberem inibidores da ECA durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano. Estas reações foram evitadas com a interrupção temporária da terapia com o inibidor da ECA antes de cada aférese.

Reações anafiláticas durante dessensibilização



Pacientes que receberam inibidores da ECA durante tratamentos de dessensibilização (ex: com veneno de himenópteros) sofreram reações do tipo anafilática. Nos mesmos pacientes, estas reações foram evitadas quando os inibidores da ECA foram interrompidos temporariamente, no entanto reapareceram após a retomada inadvertida da medicação.

Insuficiência hepática

Raramente, os inibidores da ECA têm sido associados a uma síndrome que começa com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante e (por vezes) morte. O mecanismo desta síndrome não está esclarecido. Os pacientes medicados com inibidores da ECA que desenvolvam icterícia ou elevação acentuada das enzimas hepáticas devem descontinuar o tratamento com o inibidor da ECA e fazer acompanhamento médico apropriado (ver item 9).

Neutropenia / Agranulocitose/ Trombocitopenia/Anemia

Neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia foram relatados em pacientes tratados com inibidores da ECA. Em pacientes com função renal normal e sem outros fatores de risco, a neutropenia ocorre raramente. O perindopril deve ser usado com extremo cautela nos pacientes portadores de doenças vasculares do colágeno, terapia imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procainamida ou com uma combinação destes fatores de risco, especialmente em caso de disfunção renal preexistente. Alguns destes pacientes desenvolveram infecções graves, que em poucos casos não responderam à terapia antibiótica intensiva. Se o perindopril for usado nestes pacientes, recomenda-se o monitoramento periódico do hemograma (contagem das células sanguíneas da série branca) e que os pacientes sejam instruídos a reportar qualquer sinal de infecção (ex: dores de garganta, febre).

Raça

Os inibidores da ECA apresentam maior incidência de angioedema em pacientes negros do que em pacientes de outras raças. Assim como os outros inibidores da ECA, o perindopril pode ser menos efetivo na redução da pressão arterial em indivíduos negros do que em pacientes de outras raças, possivelmente devido a uma maior prevalência de níveis baixos de renina na população de hipertensos negros.

Tosse

Tosse foi relatada em pacientes que fizeram uso de inibidores da ECA. A tosse é caracterizada por ser não produtiva, persistente e por desaparecer após a descontinuação da terapia. A tosse induzida por um inibidor da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia/Anestesia

Em pacientes que serão submetidos a cirurgia de grande porte ou durante anestesia com agentes hipotensores, o COVERSYL® 8mg pode bloquear a formação de angiotensina II secundária à liberação compensatória de renina. O tratamento deve ser interrompido um dia antes da cirurgia. Se ocorrer hipotensão e esta for considerada como causa deste mecanismo, pode ser corrigida por expansão de volume.

Hipercalcemia

Foi observado em alguns pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo perindopril, elevações do potássio sérico. Os fatores de risco para desenvolver hipercalcemia incluem insuficiência renal, piora da função renal, idade (>70 anos), diabetes mellitus, eventos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica e uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (ex: espironolactona, eplerenona, triantereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio; ou pacientes tomando simultaneamente outros medicamentos associados ao aumento do potássio sérico (ex: heparina). O uso de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, ou substitutos do sal contendo potássio, particularmente em pacientes com disfunção renal pode provocar um aumento significativo do potássio sérico. A hipercalcemia pode causar graves arritmias, por vezes fatais. Se o uso concomitante dos medicamentos acima mencionados for considerado apropriado, estes devem ser usados com precaução e com um monitoramento frequente do potássio sérico (ver item 6).

Pacientes diabéticos



Em pacientes diabéticos tratados com antidiabéticos orais ou insulina, o controle da glicemia deve ser rigorosamente monitorado durante o primeiro mês de tratamento com um inibidor da ECA (ver item 6).

Lítio

A combinação de lítio e perindopril geralmente não é recomendada (ver item 6).

Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio.

A combinação de perindopril com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio geralmente não é recomendado (ver item 6).

Bloqueio Duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Hipotensão, síncope, acidente vascular cerebral, hipercalemia e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) foram reportadas em indivíduos susceptíveis, especialmente se combinados com medicamentos que afetam este sistema. O duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona através da combinação de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) com bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA) ou alisquireno, portanto não é recomendado.

Combinação com alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes mellitus ou disfunção renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) (ver itens 4 e 6).

Excipientes

Devido a presença de lactose, pacientes com problemas hereditários de intolerância à galactose, má-absorção de glicose-galactose, ou deficiência de Lapp lactase não devem tomar este medicamento.

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

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Gravidez

Os IECA não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser que a manutenção do tratamento com IECA seja considerado essencial, nas pacientes que planejam engravidar, a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensivas alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com IECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver item 4).

A administração de IECA não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez. A administração de IECA está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver item 4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAS durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. A exposição ao IECA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligodramnia, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercalemia) (ver item 3). No caso da exposição ao IECA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se o monitoramento com ultrassonografia da função renal e do crânio. Recém-nascidos cujas mães estiveram expostas a IECA devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver itens 4 e 5).

Lactação

Não existem informações disponíveis sobre o uso de COVERSYL® 8mg durante a amamentação. Desta forma, o uso de COVERSYL® 8mg não é recomendado em mulheres que estejam amamentando e tratamentos alternativos com um melhor perfil de segurança estabelecido durante a amamentação são preferíveis, especialmente em recém-nascidos ou prematuros.



Fertilidade

Não houve efeito sobre o desempenho reprodutivo ou fertilidade.

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

Efeitos na capacidade de condução de veículos e uso de máquinas

COVERSYL® 8mg não tem influência direta na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, mas em alguns pacientes podem aparecer reações individuais relacionadas com a diminuição da pressão arterial, especialmente no início do tratamento ou em associação com outro anti-hipertensivo. Assim, a capacidade de conduzir ou operar máquinas pode ser comprometida.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos que induzem hipercalemia:

Alguns medicamentos ou classes terapêuticas podem aumentar a ocorrência de hipercalemia: alisquireno, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA, antagonistas receptores de angiotensina II, AINES, heparina, agentes imunossupressores como ciclosporina ou tacrolimus, trimetoprim,. A combinação desses medicamentos aumenta o risco de hipercalemia.

Associações contraindicadas (ver item 4):

- Alisquireno:

Em diabéticos ou pacientes com disfunção renal, há risco de hipercalemia, piora da função renal e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular.

Associações não recomendadas (ver item 5):

- Alisquireno: em outros pacientes que não os diabéticos ou com disfunção renal, há risco de hipercalemia, piora da função renal e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular.

- Associação de inibidor ECA com bloqueador do receptor de angiotensina:

Foi reportado na literatura que pacientes com doença aterosclerótica estabelecida, insuficiência cardíaca ou com diabetes com lesão de órgão final, a combinação de um inibidor da ECA com bloqueador do receptor de angiotensina está associada com uma maior frequência de hipotensão, síncope, hipercalemia, piora na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) quando comparado ao uso de um único agente do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O bloqueio duplo (ex: combinação de um inibidor da ECA com um antagonista receptor da angiotensina II) deve ser limitado a casos identificados individualmente, com um monitoramento rigoroso da função renal, níveis de potássio e pressão arterial.

-Estramustina: risco de aumento de efeitos adversos como edema angioneurótico (angioedema).

- Diuréticos poupadores de potássio (triantereno, amilorida) e sais de potássio:

Hipercalemia (potencialmente fatal), especialmente em conjunto com disfunção renal (efeitos hipercalêmicos aditivos). A combinação do perindopril com os medicamentos mencionados acima não é recomendada (ver item 5).

Se o uso concomitante é no entanto indicado, eles devem ser usados com precaução e com frequente monitoramento do potássio sérico. Para uso da espironolactona na insuficiência cardíaca, veja abaixo.

- Lítio

Aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade foram relatados durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. O uso de perindopril com lítio não é recomendado, contudo se esta associação for necessária, um monitoramento cuidadoso dos níveis séricos de lítio deve ser realizado (ver item 5).

Associações que exigem precauções de uso:



- Agentes antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglicemiantes orais):

Estudos epidemiológicos sugerem que a administração concomitante de inibidores da ECA e antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglicemiantes orais) pode aumentar o efeito hipoglicemiante com risco de hipoglicemia. A ocorrência deste efeito é mais provável durante as primeiras semanas de tratamento combinado e em pacientes com disfunção renal.

- Baclofeno:

Aumenta os efeitos anti-hipertensivos. Monitorar a pressão arterial e adaptar a dosagem do agente anti-hipertensivo se necessário.

- Diuréticos não poupadores de potássio:

Em pacientes que utilizam diuréticos, e especialmente nos que tem depleção de volume e/ou sal, pode ocorrer uma redução excessiva da pressão arterial após o início da terapia com um inibidor da ECA. A possibilidade de efeitos hipotensores pode ser reduzida pela descontinuação do diurético, pelo o aumento do volume ou ingestão de sal antes do início da terapia que deve ser iniciada com doses baixas e aumento progressivo do perindopril.

Na hipertensão arterial, quando a terapia prévia com diurético possa ter causado depleção de sal/volume, ou o diurético deve ser interrompido antes de se iniciar com o inibidor de ECA, neste caso, um diurético não poupador de potássio, pode ser posteriormente reintroduzido ou o inibidor de ECA deve ser iniciado com uma dose baixa e aumentado progressivamente. Na insuficiência cardíaca congestiva tratada com diurético, o inibidor ECA deve ser iniciado com uma dosagem muito baixa, possivelmente após a redução da dosagem do diurético não poupador de potássio associado.

Em todos os casos, a função renal (níveis de creatinina) deve ser monitorada durante as primeiras semanas de tratamento com inibidor da ECA.

- Diuréticos poupadores de potássio: (eplerenona, espironolactona)

Com eplerenona ou espironolactona em doses diárias entre 12,5mg a 50mg e com doses baixas de inibidores da ECA:

No tratamento de insuficiência cardíaca classe II - IV (NYHA) com fração de ejeção menor que 40% e tratamento prévio com uma associação de inibidor da ECA e diurético de alça, risco de hipercalemia, potencialmente fatal, especialmente em caso de não observância das recomendações da prescrição para esta combinação.

Antes de iniciar a combinação, deve-se verificar a ausência de hipercalemia e disfunção renal. Um rigoroso monitoramento do calemia e creatinemia é recomendado no primeiro mês do tratamento uma vez por semana inicialmente e, mensalmente por conseguinte.

- Anti-inflamatório não esteroideal (AINEs) incluindo aspirina ≥ 3 g por dia:

Quando inibidores da ECA são administrados simultaneamente com os anti-inflamatórios não esteroidais (ex: ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e AINES não seletivos) pode ocorrer uma atenuação do efeito anti-hipertensivo. O uso concomitante de AINE e os inibidores da ECA pode levar a um aumento do risco de piora da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, e um aumento nos níveis de potássio sérico, especialmente em pacientes com prejuízo da função renal pré-existente. Esta combinação deve ser administrada com cautela, especialmente nos idosos. Os pacientes devem ser hidratados adequadamente e deve-se monitorar a função renal depois de iniciar a terapia concomitante e então periodicamente.

Associações que devem ser avaliadas cuidadosamente:

- Agentes anti-hipertensivos e vasodilatadores

O uso concomitante destes medicamentos pode aumentar o efeito hipotensor do perindopril. A utilização concomitante de nitroglicerina e outros nitratos, ou outros vasodilatadores pode reduzir ainda mais a pressão arterial.

- Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):

Aumento do risco de angioedema devido diminuição da atividade da dipeptil peptidase IV (DPP-IV) pela gliptina, em pacientes em uso concomitante com inibidor da ECA.

- Antidepressivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos

O uso concomitante de alguns medicamentos anestésicos, antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos com inibidores da ECA pode provocar uma redução adicional da pressão arterial (ver item 5).



- Simpaticomiméticos

Os simpaticomiméticos podem reduzir os efeitos anti-hipertensivos dos inibidores da ECA.

- Ouro

Foram reportadas, raramente, reações nitritóides (sintomas que incluem rubor facial, náuseas, vômitos e hipotensão) em pacientes com terapia concomitante de ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e inibidor da ECA, incluindo perindopril.



7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

COVERSYL® 8mg 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 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

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

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

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS

COVERSYL® 8mg é apresentado sob a forma de comprimidos redondos de cor verde, biconvexos, sem revestimento, gravados com  em uma das faces e  na outra face.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

USO ORAL.

COVERSYL® 8mg deve ser administrado sempre em uma dose única diária pela manhã, antes da refeição.

A dose deve ser individualizada de acordo com o perfil do paciente (ver item 5) e a resposta da pressão arterial.

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 4mg 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 8mg 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:

- se possível, interromper o diurético 3 dias antes da introdução do COVERSYL® e reiniciá-lo em seguida, se necessário;
- se o diurético não puder ser descontinuado, iniciar com doses de 2mg (equivalente a metade de um comprimido COVERSYL® 4 mg) e depois ajustar de acordo com a resposta da pressão arterial obtida.

Recomenda-se monitorar a função renal e o potássio sérico antes do tratamento e após 15 dias de tratamento.

- Na hipertensão renovascular:



Recomenda-se iniciar o tratamento com a dosagem de 2mg 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.

- Em idosos (ver item 5):

O tratamento deve ser iniciado com a dose de 2mg ao dia, (equivalente a metade de um comprimido COVERSYL® 4 mg) e se necessário, aumentar progressivamente para 4mg após 1 mês de tratamento e então para 8mg se necessário, dependendo da função renal (ver tabela abaixo).

Populações Especiais:

Pacientes com insuficiência renal

A dosagem nos pacientes com insuficiência renal deve ser baseada no clearance da creatinina, conforme descrito na tabela abaixo.

Tabela 1: Ajuste de dosagem em pacientes com disfunção renal:

Clearance de creatinina (ml/min)	Dose recomendada
$Cl_{cr} \geq 60^*$	4mg por dia
$30 < Cl_{cr} < 60^*$	2mg por dia
$15 < Cl_{cr} < 30^*$	2mg em dias alternados
Pacientes hemodializados**	
$Cl_{cr} < 15$	2 mg no dia da diálise

*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.

** O clearance da diálise do perindoprilato é 70ml/min. Para pacientes em hemodiálise, a dose deve ser administrada após a diálise.

Pacientes com disfunção hepática

Nenhum ajuste de dosagem é necessário em pacientes com insuficiência hepática (ver itens 3 e 5).

População Pediátrica

A eficácia e segurança do uso em crianças e adolescentes (idade menor que 18 anos) não foi estabelecida. Portanto, o uso em crianças e adolescentes não é recomendado.

Insuficiência Cardíaca Congestiva

A dose inicial recomendada é de 2mg ao dia (equivalente a metade de um comprimido COVERSYL® 4 mg), durante a primeira semana, elevando-se a seguir para a dose de manutenção ideal de 4mg ao dia, observando-se a tolerância hemodinâmica, sempre em uma tomada única diária, preferencialmente pela manhã.

Prevenção da Recorrência do Acidente Vascular Cerebral

- em pacientes com história de doença cerebrovascular, COVERSYL® deve ser introduzido em uma dose inicial de 2mg ao dia, durante duas semanas. Em seguida, a dose deve ser aumentada para 4mg 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.



Redução do Risco de Eventos Cardiovasculares em Pacientes portadores de Doença Arterial Coronariana Estável

A posologia preconizada para redução de eventos cardiovasculares em pacientes portadores de DAC estável é de um comprimido de 8 mg em tomada única diária. O tratamento deve ser iniciado a qualquer momento após o evento coronário inicial, podendo ser mantido até vários anos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

-Sumário do perfil de segurança

O perfil de segurança do perindopril é consistente com o perfil de segurança dos inibidores da ECA.

As reações adversas mais frequente reportadas em estudos clínicos e observadas com perindopril são: tontura, cefaleia, parestesia, vertigem, distúrbios visuais, zumbido, hipotensão, tosse, dispneia, dor abdominal, constipação, diarreia, disgeusia, dispepsia, náusea, vômito, prurido, erupção, câimbras e astenia.

- Tabulação das reações adversas

As seguintes reações adversas foram observadas durante ensaios clínicos e/ou utilização pós-comercialização com o perindopril e classificados de acordo com a seguinte frequência:

Muito comum (>1/10); comum (>1/100, <1/10), incomum (>1/1000, <1/100); rara (>1/10000, <1/1000); muito rara (<1/10000); desconhecidos (não podem ser avaliados com os dados disponíveis).

Classe de Sistemas de Órgãos	Reações Adversas	Frequência
Alterações no sistema sanguíneo linfático	Eosinofilia	Incomum*
	Agranulocitose ou pancitopenia	Muito rara
	Diminuição da hemoglobina e hematócrito	Muito rara
	Leucopenia/neutropenia	Muito rara
	Anemia hemolítica em pacientes com deficiência congênita da G-6PDH (ver item 5)	Muito rara
	Trombocitopenia	Muito rara
Alterações metabólicas e Nutricionais	Hipoglicemia (ver itens 5 e 6)	Incomum*
	Hipercalemia reversível com descontinuação (ver item 5)	Incomum*
	Hiponatremia	Incomum*
Alterações psiquiátricas	Alterações de humor	Incomum
	Alterações no sono	Incomum
Alterações do sistema nervoso	Tontura	Comum
	Cefaleia	Comum
	Parestesia	Comum
	Vertigem	Comum
	Sonolência	Incomum*
	Síncope	Incomum*



Classe de Sistemas de Órgãos	Reações Adversas	Frequência
	Confusão	Muito rara
Alterações visuais	Distúrbios visuais	Comum
Alterações no ouvido e labirinto	Zumbido	Comum
Alterações cardíacas	Palpitações	Incomum*
	Taquicardia	Incomum*
	Angina pectoris (ver item 5)	Muito rara
	Arritmia	Muito rara
	Infarto do miocárdio, possivelmente secundário a hipotensão excessiva em pacientes de alto risco (ver item 5)	Muito rara
Alterações vasculares	Hipotensão (e efeitos relacionados à hipotensão)	Comum
	Vasculite	Incomum*
	Acidente vascular cerebral, possivelmente secundário a hipotensão excessiva em pacientes de alto risco (ver item 5)	Muito rara
Alterações respiratórias, torácica e no mediastino	Tosse	Comum
	Dispneia	Comum
	Broncoespasmo	Incomum
	Pneumonia eosinófilica	Muito rara
	Rinite	Muito rara
Alterações gastrointestinais	Dor abdominal	Comum
	Constipação	Comum
	Diarréia	Comum
	Disgeusia	Comum
	Dispepsia	Comum
	Náusea	Comum
	Vômito	Comum
	Boca seca	Incomum
	Pancreatite	Muito rara
Alterações hepato-biliares	Hepatite citolítica ou colestática (ver item 5)	Muito rara
	Prurido	Comum
	Erupção	Comum
	Urticária (ver item 5)	Incomum



Classe de Sistemas de Órgãos	Reações Adversas	Frequência
Alterações da pele e tecido subcutâneo	Angiodema de face, extremidades, lábios, membranas mucosas, língua, glote e/ou laringe (ver item 5)	Incomum
	Reações de fotossensibilidade	Incomum*
	Penfigóide	Incomum*
	Hiperidrose	Incomum
	Eritema multiforme	Muito rara
Alterações do tecido conjuntivo e músculo esquelético	Câimbras musculares	Comum
	Artralgia	Incomum*
	Mialgia	Incomum*
Alterações renais e urinárias	Insuficiência renal	Incomum
	Insuficiência renal aguda	Muito rara
Alterações do sistema reprodutivo e mama	Disfunção erétil	Incomum
Alterações Gerais e no local de administração	Astenia	Comum
	Dor no peito	Incomum*
	Mal-estar	Incomum*
	Edema periférico	Incomum*
	Pirexia	Incomum*
Investigações	Aumento da ureia no sangue	Incomum*
	Aumento da creatinina no sangue	Incomum*
	Aumento da bilirrubina no sangue	Raro
	Aumento das enzimas hepáticas	Raro
Lesões, envenenamento e complicações em procedimentos	Queda	Incomum*

*Frequência calculada a partir de estudos clínicos para eventos adversos detectados de relatos espontâneos.

Ensaio clínico

Durante o período randomizado do estudo EUROPA, apenas os eventos adversos graves foram coletados. Poucos pacientes apresentaram eventos adversos graves: 16 (0,3%) dos 6122 pacientes tratados com perindopril e 12 (0,2%) dos 6107 pacientes tratados com placebo. Nos pacientes tratados com perindopril, foi observada hipotensão em 6 pacientes, angiodema em 3 pacientes e parada cardíaca súbita em 1 paciente. Foram excluídos mais pacientes devido a tosse, hipotensão ou outra intolerância no grupo tratado com perindopril 6,0% (n=336) versus grupo tratado com placebo 2,1% (n=129).

Notificação de suspeita de reações adversas



Notificar suspeitas de reações adversas após autorização do medicamento é importante. Isso permite a continuação do monitoramento do balanço risco/benefício do produto.

Em casos 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

Os dados disponíveis sobre a superdosagem em humanos são limitados. Os sintomas associados a uma superdosagem com inibidores da ECA podem incluir hipotensão, choque circulatório, alterações eletrolíticas, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse.

O tratamento recomendado para a superdosagem é a administração por infusão intravenosa de uma solução de cloreto de sódio 9mg/ml (0,9%).

Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição de choque. Se disponível, pode também ser considerado o tratamento com infusão de angiotensina II e/ou catecolaminas por via intravenosa. O perindopril pode ser removido da circulação geral por hemodiálise (ver item 5). A terapia com marcapasso é indicada em caso de bradicardia resistente à terapia. Os sinais vitais, concentração dos eletrólitos séricos e da creatinina devem ser monitoradas continuamente.

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

DIZERES LEGAIS:

MS N° 1.1278.0051

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 - 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 03/10/2014

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	0286852/13-1	Inclusão Inicial de texto de bula- RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p>Bula Profissional Coversyl 4mg</p> <p>1) Indicações</p> <p><i>Obs.: Este item trata-se apenas de uma retificação de um erro ortográfico, a posologia aprovada pela ANVISA não sofreu nenhum tipo de alteração ou inclusão.</i></p> <p>Bula Profissional Coversyl 8mg</p> <p>1) Indicações</p> <p><i>Obs.: Este item trata-se apenas de uma retificação de um erro ortográfico, a posologia aprovada pela ANVISA não sofreu nenhum tipo de alteração ou inclusão.</i></p>	VPS	<p>4 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 14</p> <p>4 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 14 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p> <p>4 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p> <p>4 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 30</p> <p>4 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p> <p>8 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p> <p>8 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p> <p>8 MG COM OR</p>

									CT BL AL PLAS TRANS X 60 + SACHÊ C/ DESSECANTE
03/10/2014	NA	10451- Medicament o Novo- Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p>Bula Profissional Coversyl 4mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Resultados de eficácia (item 2); Características farmacológicas (item 3); Contraindicações (item 4); Advertências e precauções (item 5); Interações medicamentosas (item 6); Posologia (item 8); Reações adversas (item 9); Superdose (item 10) <p>Bula Profissional Coversyl 8mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Resultados de eficácia (item 2); 	VPS	<p>4 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 14</p> <p>4 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 14 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p> <p>4 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p> <p>4 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 30</p> <p>4 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p> <p>8 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p>

							<ul style="list-style-type: none"> • Características farmacológicas (item 3); • Contraindicações (item 4); • Advertências e precauções (item 5); • Interações medicamentosas (item 6); • Posologia (item 8); • Reações adversas (item 9); • Superdose (item 10) 		<p>8 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p> <p>8 MG COM OR CT BL AL PLAS TRANS X 60 + SACHÊ C/ DESSECANTE</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---