

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Coversyl 10 mg comprimido revestido por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Perindopril arginina.

Cada comprimido revestido por película contém 6,790 mg de perindopril correspondente a 10 mg de perindopril arginina.

Excipiente com efeito conhecido: 145,16 de lactose mono-hidratada

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido verde, redondo, biconvexo, revestido por película, gravado com  numa face e  na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipertensão:

Tratamento da hipertensão.

Doença arterial coronária estável:

Redução do risco de eventos cardíacos em doentes com história de enfarte do miocárdio e/ou revascularização.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose deve ser individualizada de acordo com o perfil do doente (ver secção 4.4) e a resposta da pressão arterial.

Hipertensão

Coversyl pode ser utilizado em monoterapia ou em combinação com outras classes de anti-hipertensores (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

A dose inicial recomendada é de 5 mg administrados uma vez por dia, de manhã.

Nos doentes com um sistema renina-angiotensina-aldosterona fortemente ativado (em particular com hipertensão renovascular, depleção de sal e/ou volume, descompensação cardíaca ou hipertensão grave) poderá registar-se uma descida excessiva da pressão arterial após a dose inicial.

Nestes doentes, recomenda-se uma dose inicial de 2,5 mg, devendo instituir-se a terapêutica sob vigilância médica.

A dose pode ser aumentada para 10 mg, uma vez por dia, após um mês de tratamento.

Poderá ocorrer hipotensão sintomática após o início da terapêutica com Coversyl; esta situação é mais provável em doentes que estejam a ser tratados concomitantemente com diuréticos. Recomenda-se, portanto, precaução uma vez que estes doentes podem apresentar depleção de volume e/ou sal.

Se possível, o tratamento com o diurético deverá ser interrompido 2 a 3 dias antes do início da terapêutica com Coversyl (ver secção 4.4).

Nos doentes hipertensos em que o diurético não possa ser interrompido, a terapêutica com Coversyl deverá ser iniciada com uma dose de 2,5 mg. Deverá proceder-se à monitorização da função renal e dos níveis de potássio sérico. A dosagem subsequente de Coversyl deverá ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial. Se necessário, poderá retomar-se a terapêutica com o diurético.

Nos doentes idosos, o tratamento deverá ser iniciado com uma dose de 2,5 mg, a qual poderá ser progressivamente aumentada para 5 mg após 1 mês de tratamento e, em seguida, se necessário, para 10 mg dependendo da função renal (ver quadro abaixo).

Doença arterial coronária estável

Coversyl deve ser iniciado com uma dose de 5 mg uma vez por dia durante 2 semanas e depois, dependendo da função renal e, desde que a dose de 5 mg seja bem tolerada, aumentar para 10 mg, uma vez por dia.

Os doentes idosos devem receber 2,5 mg, uma vez por dia, durante 1 semana, seguido de 5 mg uma vez por dia na semana seguinte, antes de aumentar a dose até 10 mg uma vez por dia, dependendo da função renal (ver Quadro 1 “Ajustamento posológico no compromisso renal”). A dose só deve ser aumentada se a dose inferior for bem tolerada.

População especial

Doentes com compromisso renal

A posologia em doentes com compromisso renal deve basear-se na depuração da creatinina, de acordo com o quadro 1 a seguir:

Quadro 1: Ajustamento posológico no compromisso renal

Depuração da creatinina (ml/min)	Dose recomendada
$CICR \geq 60$	5 mg por dia
$30 < CICR < 60$	2,5 mg por dia
$15 < CICR < 30$	2,5 mg dia sim dia não
Doentes em hemodiálise*	
$CICR < 15$	2,5 mg no dia da diálise

* O perindoprilato é dialisável a 70 ml/ min.

Nos doentes em hemodiálise, a dose deve ser tomada após diálise.

Doentes com compromisso hepático

Não é necessário efetuar qualquer ajustamento posológico em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A eficácia e segurança de perindopril em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foram estabelecidas.

Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Assim, não se recomenda a utilização do medicamento em crianças e adolescentes.

Modo de administração

Via oral.

Recomenda-se que o Coversyl seja tomado uma vez por dia, de manhã antes da refeição.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a qualquer outro IECA (inibidor da enzima de conversão da angiotensina);
- Antecedentes de angioedema associado a uma terapêutica prévia com IECAs (ver secção 4.4);
- Angioedema hereditário ou idiopático;
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6);
- Uso concomitante de Coversyl com medicamentos contendo aliscireno em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante com sacubitril/valsartan, Coversyl não deve ser iniciado até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.4 e 4.5),
- Tratamentos extracorporais que conduzam ao contato do sangue com superfícies eletrizadas negativamente (ver secção 4.5),
- Estenose bilateral significativa da artéria renal ou estenose da artéria para o único rim funcional (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doença arterial coronária estável

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

Hipotensão

Os IECAs podem causar diminuição da pressão arterial. Observa-se, raramente, hipotensão sintomática em doentes com hipertensão não complicada e a sua ocorrência é mais provável em doentes com depleção de volume, por exemplo por terapêutica diurética, dieta com restrição em sal, diálise, diarreia ou vômitos, ou com hipertensão grave renina-dependente (ver secções 4.5 e 4.8). Em doentes com insuficiência cardíaca sintomática, com ou sem insuficiência renal associada, foi observada hipotensão sintomática.

A ocorrência deste efeito é mais provável em doentes com insuficiência cardíaca mais grave, que se reflete na utilização de doses elevadas de diuréticos da ansa, hiponatremia ou insuficiência renal funcional. Nos doentes com risco aumentado de hipotensão sintomática, o início da terapêutica e o ajustamento posológico devem ser rigorosamente monitorizados (ver secções 4.2 e 4.8). As mesmas considerações aplicam-se aos doentes com isquemia cardíaca ou doença cerebrovascular, nos quais uma descida excessiva da pressão arterial pode provocar um enfarte do miocárdio ou um acidente cerebrovascular.

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

Em alguns doentes com insuficiência cardíaca congestiva e com pressão arterial normal ou pressão arterial baixa, pode ocorrer uma descida adicional da pressão arterial com Coversyl. 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.

Estenose da aorta e da válvula mitral/ cardiomiopatia hipertrófica

Como com outros IECAs, Coversyl deve ser administrado com precaução a doentes com estenose da válvula mitral e obstrução no fluxo de saída do ventrículo esquerdo tal como estenose da aorta ou cardiomiopatia hipertrófica.

Compromisso renal

Em caso de compromisso renal (depuração da creatinina < 60 ml/min) a posologia inicial de perindopril deve ser ajustada de acordo com os valores de depuração da creatinina do doente (ver secção 4.2), e depois em função da resposta do doente ao tratamento. A monitorização, periódica, do potássio e da creatinina faz parte da prática médica normal nestes doentes (ver secção 4.8).

Em doentes com insuficiência cardíaca sintomática, a hipotensão na sequência do início da terapêutica com IECAs pode provocar danos adicionais na função renal. Tem sido descrita, nesta situação, insuficiência renal aguda normalmente reversível.

Nalguns doentes com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria em rim único, tratados com IECAs, foram observados aumentos da ureia sanguínea e creatinina sérica, normalmente reversíveis com a descontinuação do tratamento. Este efeito é mais provável em doentes com insuficiência renal. Se estiver também presente uma hipertensão renovascular existe um risco aumentado de hipotensão grave e insuficiência renal. Nestes doentes, o tratamento deve começar sob rigorosa vigilância médica com doses baixas e cuidadosos aumentos posológicos. Uma vez que o tratamento com diuréticos pode contribuir para os efeitos acima mencionados, estes devem ser descontinuados e a função renal deve ser monitorizada durante as primeiras semanas de tratamento com Coversyl.

Alguns doentes hipertensos sem doença vascular renal preexistente aparente, apresentaram aumentos da ureia sanguínea e da creatinina sérica, normalmente ligeiros e transitórios, especialmente quando o Coversyl foi administrado concomitantemente com um diurético. A ocorrência deste efeito é mais provável em doentes com compromisso renal preexistente.

Pode ser necessária a redução da posologia e/ou a descontinuação do diurético e/ou do Coversyl.

Doentes hemodialisados

Foram referidas reações anafiláticas em doentes dialisados com membranas de alto fluxo e tratados concomitantemente com um IECA. Nestes doentes deve considerar-se o uso de um tipo diferente de membrana de diálise ou um medicamento de uma classe anti-hipertensora diferente.

Transplante renal

Não existe experiência no que se refere à administração de Coversyl em doentes com um transplante renal recente.

Hipertensão renovascular

Existe um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal, quando o doente com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria para o único rim funcional é tratado com IECAs (ver secção 4.3). O tratamento com diuréticos pode ser um fator contributivo. A perda a função renal pode ocorrer com apenas alterações menores na creatinina sérica, mesmo em doentes com estenose unilateral da artéria renal.

Hipersensibilidade/Angioedema

Foi notificado raramente em doentes tratados com um IECA, incluindo o Coversyl, angioedema da face, das extremidades, dos lábios, das mucosas, da língua, da glote e/ou da laringe (ver secção 4.8). Isto pode acontecer em qualquer altura durante o tratamento. Nestes casos, o Coversyl deve ser imediatamente interrompido e iniciada monitorização adequada até ao completo desaparecimento dos sintomas. Naquelas situações em que o edema apenas atingiu a face e lábios geralmente resolveu-se sem tratamento, no entanto os anti-histamínicos foram úteis no alívio dos sintomas.

O angioedema associado a um edema da laringe pode ser fatal. Quando atinge a língua, a glote ou a laringe, podendo provocar uma obstrução das vias respiratórias, deve ser administrado rapidamente um tratamento de emergência, que pode incluir a administração de uma solução de adrenalina e/ou a manutenção da ventilação do doente. O doente deve permanecer sob vigilância médica rigorosa até à completa resolução dos sintomas.

Os doentes com história de angioedema não associado à terapêutica com um IECA podem ter um risco aumentado de angioedema quando tratados com um IECA (ver secção 4.3).

Foram notificados, raramente, casos de angioedema intestinal em doentes tratados com IECAs. Estes doentes apresentam dor abdominal (com ou sem náuseas ou vômitos); em alguns casos não existiu prévio angioedema da face e os níveis da esterase C-1 eram normais. O angioedema foi diagnosticado por métodos como TAC abdominal, ou ultrasonografia ou durante a cirurgia e os sintomas desapareceram após a interrupção do IECA. O angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial de doentes que tomem IECAs e apresentem dor abdominal.

A combinação de perindopril com sacubitril/valsartan está contraindicada devido ao aumento do risco de angioedema (ver secção 4.3). O sacubitril/valsartan não deve ser iniciado até 36 horas após ter tomado a última dose de perindopril. Se o tratamento com sacubitril/valsartan for descontinuado, o tratamento com perindopril não deve ser iniciado até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.3 e 4.5). A utilização concomitante de IECAs com inibidores da NEP (ex: racecadotril), inibidores mTOR (ex: sirolímus, everolímus, temsirolímus) e gliptinas (ex: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) pode levar a um aumento do risco de angioedema (ex: inchaço das vias respiratórias ou da língua, com ou sem compromisso respiratório) (ver secção 4.5). Recomenda-se precaução ao iniciar racecadotril, inibidores mTOR (ex: sirolímus, everolímus, temsirolímus) e gliptinas (ex: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) num doente que já esteja a tomar um IECA.

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

Foram relatados, raramente, casos de doentes que sofreram reações anafiláticas, com risco de vida, ao receberem IECAs durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano. Estas reações foram evitadas com a interrupção temporária da terapêutica com o IECA antes de cada aférese.

Reações anafiláticas durante a dessensibilização

Doentes que receberam IECAs durante tratamentos de dessensibilização (por ex.: com veneno de himenópteros) sofreram reações anafiláticas. Nos mesmos doentes, estas reações foram evitadas quando os IECAs foram interrompidos temporariamente, mas que reapareceram após readministração inadvertida.

Insuficiência hepática

Os IECAs têm sido associados raramente 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 doentes medicados com IECAs que desenvolvam icterícia ou elevação marcada das enzimas hepáticas devem descontinuar o tratamento com o IECA e receber seguimento médico apropriado (ver secção 4.8).

Neutropenia/Agranulocitose/Trombocitopenia/Anemia

Foram notificados em doentes tratados com IECAs casos de neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia. Em doentes com função renal normal e sem outros fatores de risco, raramente ocorre neutropenia. O perindopril deve ser usado com precaução extrema nos doentes com doença vascular colagénica, terapêutica imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procainamida ou com uma combinação destes fatores de risco, especialmente se pré-existir compromisso da função renal. Alguns destes doentes desenvolveram infeções graves, que momentaneamente não responderam à terapêutica antibiótica intensiva. Se o perindopril for usado nestes doentes, recomenda-se a monitorização periódica do número de glóbulos brancos e os doentes devem ser instruídos para notificar qualquer sinal de infeção (por ex.: dor de garganta, febre).

Raça

Os IECAs causam uma taxa mais elevada de angioedema em doentes de raça negra do que em doentes de raça não negra.

Tal como com outros IECAs, o perindopril pode ser menos eficaz na diminuição da pressão arterial em doentes de raça negra do que nos de raça não negra, possivelmente devido a uma maior prevalência de níveis baixos de renina na população hipertensa de raça negra.

Tosse

A tosse tem sido notificada com o uso de IECAs. Caracteristicamente, a tosse é não-produtiva, persistente e desaparece com a descontinuação do tratamento. A tosse induzida por um IECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia/Anestesia

Em doentes submetidos a grande cirurgia ou durante a anestesia com medicamentos que provoquem hipotensão, Coversyl pode bloquear a formação de angiotensina II secundária à libertação compensatória de renina. O tratamento deve ser interrompido um dia antes da cirurgia. Se ocorrer hipotensão e for considerado ser devida a este mecanismo, pode ser corrigida por expansão de volume.

Hipercaliemia

Foram observados aumentos no potássio sérico em alguns doentes tratados com IECAs, incluindo perindopril. Os inibidores da ECA podem causar hipercaliemia porque inibem a libertação de aldosterona. Geralmente, o efeito não é significativo em doentes com função renal normal. Os fatores de risco para desenvolver hipercaliemia incluem a insuficiência renal, agravamento 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 (por ex.: espironolactona, eplerenona, triamtereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio; ou doentes a tomar simultaneamente outros medicamentos associados ao aumento do potássio sérico (por ex.: heparina, cotrimoxazol também conhecido como o trimetoprim/sulfametoxazol) e, especialmente, antagonistas da aldosterona ou bloqueadores dos recetores da angiotensina. O uso de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, ou substitutos do sal contendo potássio, particularmente em doentes com compromisso da função renal pode provocar um aumento significativo do potássio sérico. A hipercaliemia pode causar graves arritmias, por vezes fatais. Os diuréticos poupadores de potássio e os bloqueadores dos recetores da angiotensina devem ser utilizados com precaução em doentes em tratamento com inibidores da ECA, e o potássio sérico e a função renal devem ser monitorizados. Se o uso concomitante dos medicamentos acima mencionados for considerado apropriado, estes devem ser usados com precaução e com uma monitorização frequente do potássio sérico (ver secção 4.5).

Doentes diabéticos

Em doentes diabéticos tratados com antidiabéticos orais ou insulina, o controlo da glicemia deve ser rigorosamente monitorizado durante o primeiro mês de tratamento com um IECA (ver secção 4.5).

Lítio

A combinação de lítio e perindopril não é geralmente recomendada (ver secção 4.5).

Medicamentos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio

A combinação de perindopril com fármacos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio não é geralmente recomendada (ver secção 4.5).

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que a utilização concomitante de IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso

combinado de IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica com duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os IECAs e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Aldosteronismo primário

Doentes com hiperaldosteronismo primário usualmente não respondem a medicamentos anti-hipertensores que atuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Portanto, não se recomenda o uso deste medicamento

Gravidez

Os IECAs não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com IECA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores 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 uma terapêutica alternativa (ver secção 4.3 e 4.6).

Excipientes

Devido à presença de lactose, doentes com doenças hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

Nível de sódio

Coversyl contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais com hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Medicamentos que aumentam o risco de angioedema

A utilização concomitante IECAs com sacubitril/valsartan está contraindicada, uma vez que aumenta o risco de angioedema (ver secções 4.3 e 4.4). Sacubitril / valsartan não deve ser iniciado até 36 horas após a administração da última dose da terapia com perindopril. A terapêutica com perindopril não deve ser iniciada até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.3 e 4.4).

A utilização concomitante de IECAs com racecadotril, inibidores mTOR (ex: sirolimus, everolimus, temsirolimus) e gliptinas (ex: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) pode levar a um aumento do risco de angioedema (ver secção 4.4).

Medicamentos que induzem hipercalemia

Embora o potássio sérico permaneça geralmente dentro dos limites normais, pode ocorrer hipercalemia em alguns doentes tratados com Coversyl. Alguns medicamentos ou classes terapêuticas podem aumentar a ocorrência de hipercalemia: aliscireno, sais de potássio,

diuréticos poupadores de potássio (por ex: espironolactona, triamtereno ou amilorida), IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II, AINEs, heparinas, medicamentos imunossupressores tal como ciclosporina ou tacrolímus, trimetoprim e cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), uma vez que o trimetoprim é conhecido por atuar como um diurético poupador de potássio, como a amilorida. A combinação destes medicamentos aumenta o risco de hipercaliemia. Portanto, a combinação de Coversyl com os medicamentos acima mencionados não é recomendada. Se a utilização concomitante for indicada, deverão ser utilizados com precaução e com monitorização frequente do potássio sérico.

Utilização concomitante contraindicada (ver secções 4.3)

Aliscireno

O risco de hipercaliemia, agravamento da função renal e a morbidade e mortalidade cardiovasculares aumentam nos doentes diabéticos ou com compromisso renal.

Tratamentos extracorporais

Tratamentos extracorporais que conduzam ao contato do sangue com superfícies eletrizadas negativamente, tal como diálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (por exemplo, membranas de poliacrilonitrilo) e aférese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano devido ao aumento do risco de reações anafilactoides graves (ver secção 4.3). Se for necessário algum destes tratamentos, deve-se considerar o uso de um tipo diferente de membrana de diálise ou de uma classe diferente de medicamento anti-hipertensivo.

Utilização concomitante não recomendada (ver secção 4.4)

Aliscireno:

O risco de hipercaliemia, agravamento da função renal e a morbidade e mortalidade cardiovasculares aumentam nos doentes não diabéticos ou não tenham compromisso renal.

Terapêutica concomitante com IECA e ARA

Tem sido relatado na literatura que, em doentes com doença aterosclerótica estabilizada, insuficiência cardíaca, ou diabetes com lesão de órgãos alvo, a terapêutica concomitante com IECA e ARA está associada ao aumento da frequência de hipotensão, síncope, hipercaliemia e agravamento da função renal (incluindo insuficiência renal aguda), quando comparada com a utilização apenas de um medicamento que atua no sistema renina-angiotensina-aldosterona. O bloqueio duplo (por ex., através da combinação de um IECA com um ARAII) deve ser limitado a casos individuais, com monitorização rigorosa da função renal, níveis de potássio e pressão arterial.

Estramustina:

Risco aumentado de efeitos adversos tais como edema angioneurótico (angioedema).

Diuréticos poupadores de potássio (por ex. triamtereno, amilorida,...), sais de potássio:

Hipercaliemia (potencialmente letal), especialmente em associação com compromisso renal (efeitos hipercaliêmicos aditivos).

A combinação de perindopril com os fármacos acima mencionados não é recomendada (ver secção 4.4). No entanto, se a utilização concomitante for indicada, devem ser usados com precaução e sob monitorização frequente dos níveis de potássio sérico. Para utilizar a espironolactona na insuficiência cardíaca, ver abaixo.

Lítio:

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas e toxicidade do lítio durante a administração concomitante de lítio e IECAs. A utilização de perindopril com lítio não é recomendada, mas se a combinação for necessária, deve ser feita uma cuidadosa monitorização dos níveis séricos do lítio (ver secção 4.4).

Utilização concomitante que requer cuidado especial

Medicamentos antidiabéticos (insulinas, hipoglicemiantes orais)

Estudos epidemiológicos sugerem que a administração concomitante de IECAs e medicamentos antidiabéticos (insulinas, hipoglicemiantes orais) pode causar um aumento do efeito hipoglicemiante com risco de hipoglicemia. A ocorrência deste efeito é mais provável durante as primeiras semanas de tratamento combinado e em doentes com compromisso renal.

Baclofeno

Efeito anti-hipertensor aumentado. Monitorizar a pressão arterial e adaptar a dose do anti-hipertensor, se necessário.

Diuréticos não poupadores de potássio

Doentes a tomarem diuréticos, especialmente aqueles que diminuem o volume e/ou sal, podem sentir uma diminuição excessiva da pressão arterial após o início da terapêutica com um IECA. A possibilidade de efeitos hipotensores pode ser reduzida através da descontinuação do diurético, do aumento do volume ou da ingestão de sal antes do início da terapêutica com doses baixas e progressivas de perindopril.

Na hipertensão arterial, quando um tratamento prévio com diurético possa ter causado depleção de sal/volume, ou o diurético é interrompido antes de se iniciar o tratamento com um IECA, neste caso um diurético não poupador de potássio pode ser posteriormente reintroduzido, ou o IECA deve ser iniciado com uma dosagem baixa e aumentando progressivamente.

Em doentes com insuficiência cardíaca congestiva tratados com diuréticos, o IECA 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 (nível de creatinina) tem de ser monitorizada durante as primeiras semanas de tratamento com IECA.

Diuréticos poupadores de potássio (eplerenona, espironolactona)

Com a eplerenona ou espironolactona em doses entre os 12,5 mg e os 50 mg por dia e com dose baixas de IECAs:

No tratamento da insuficiência cardíaca de classe II-IV (NYHA), com uma fração de ejeção <40%, e tratada previamente com IECAs e diuréticos da ansa, existe um risco de hipercalemia, potencialmente fatal, especialmente em caso de incumprimento das recomendações de prescrição desta combinação.

Antes de iniciar a combinação, verificar a ausência de hipercalemia e compromisso renal.

A monitorização rigorosa da caliemia e da creatinemia é recomendada no primeiro mês de tratamento, inicialmente uma vez por semana e depois mensalmente.

Anti-inflamatórios não esteroides (AINE) incluindo ácido acetilsalicílico \geq 3g/dia

Quando IECAs são tomados simultaneamente com anti-inflamatórios não esteroides (por ex: ácido acetilsalicílico na dosagem de anti-inflamatório, inibidores da COX-2 e AINEs não seletivos) pode ocorrer uma atenuação do efeito anti-hipertensor. O uso concomitante de AINE e os IECAs pode originar um aumento do risco de agravamento da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda e um aumento do potássio sérico, especialmente em doentes com débil função renal pré-existente. Esta combinação deve ser administrada com cuidado, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve-se ponderar a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante, e depois periodicamente.

Utilização concomitante que requer algum cuidado

Anti-hipertensores 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.

Antidepressores tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos

A utilização concomitante de certos medicamentos anestésicos, antidepressores tricíclicos e antipsicóticos com IECAs pode provocar uma redução acrescida da pressão arterial (ver secção 4.4).

Simpaticomiméticos

Os simpaticomiméticos podem reduzir os efeitos anti-hipertensores dos IECAs.

Ouro

Foram notificadas, raramente, reações nitritoides (sintomas que incluem rubor facial, náuseas, vômitos e hipotensão) em doentes com uma terapêutica concomitante com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e IECA, incluindo perindopril.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A administração de IECA não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4.). A administração de IECA está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4.).

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 não ser que a manutenção do tratamento com IECA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar, a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras 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.

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, oligoidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.). No caso da exposição ao IECA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Recém-nascidos cujas mães estiveram expostas a IECA devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Coversyl durante o aleitamento, a terapêutica com Coversyl não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja estabelecido, particularmente em recém-nascidos e lactentes pré-termo.

Fertilidade

Não houve efeito na atividade reprodutiva ou na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Coversyl não tem influência direta na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, mas em alguns doentes podem aparecer reações individuais relacionadas com a diminuição da pressão arterial, especialmente no início do tratamento ou em combinação com outro anti-hipertensor. Como resultado, a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas pode estar comprometida.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de perindopril é consistente com o perfil de segurança dos IECAs: Os acontecimentos adversos mais frequentes, notificados nos ensaios clínicos e observados com o perindopril são: tonturas, cefaleias, parestesias, vertigens, alterações visuais, acufenos, hipotensão, tosse, dispneia, dor abdominal, obstipação, diarreia, disgeusia, dispepsia, náusea, vômitos, prurido, erupção cutânea, cãibra muscular, e astenia.

Tabela com a lista de reações adversas

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados durante os ensaios clínicos e/ou após a comercialização de perindopril e classificados com a seguinte frequência:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

MedDRA Classes de sistemas de orgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Eosinofilia	Pouco frequente*
	Agranulocitose ou pancitopenia	Muito raro
	Diminuição na hemoglobina e hematócrito	Muito raro
	Leucopenia/neutropenia	Muito raro
	Anemia hemolítica em doentes com deficiência congénita de G-6PDH (ver secção 4.4)	Muito raro
	Trombocitopenia	Muito raro
Doenças endócrinas	Síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH)	Raro
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia (ver secções 4.4 e 4.5)	Pouco frequente*
	Hipercalemia, reversível após descontinuação (ver secção 4.4)	Pouco frequente*
	Hiponatremia	Pouco frequente*
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão	Pouco frequente*
	Alterações do humor	Pouco frequente
	Perturbações do sono	Pouco frequente
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Frequente
	Cefaleias	Frequente

	Parestesia	Frequente
	Vertigens	Frequente
	Sonolência	Pouco frequente*
	Síncope	Pouco frequente*
	Confusão	Muito rara
Afeções oculares	Distúrbios da visão	Frequente
Afeções do ouvido e do labirinto	Acufenos	Frequente
Cardiopatias	Palpitações	Pouco frequente*
	Taquicardia	Pouco frequente*
	Angina de peito (ver secção 4.4)	Muito rara
	Arritmia	Muito rara
	Enfarte do miocárdio possivelmente secundário à excessiva hipotensão em doentes de alto risco (ver secção 4.4)	Muito rara
Vasculopatias	Hipotensão (e efeitos relacionados com hipotensão)	Frequente
	Vasculite	Pouco frequente*
	Afrontamento	Raro*
	AVC possivelmente secundário à excessiva hipotensão em doentes de alto risco (ver secção 4.4)	Muito rara
	Fenómeno de Raynaud	Desconhecida
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Frequente
	Dispneia	Frequente
	Broncospasmo	Pouco frequente
	Pneumonia eosinofílica	Muito rara
	Rinite	Muito rara
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal	Frequente

	Obstipação	Frequente
	Diarreia	Frequente
	Disgeusia	Frequente
	Dispepsia	Frequente
	Náuseas	Frequente
	Vómitos	Frequente
	Xerostomia	Pouco frequente
	Pancreatite	Muito rara
Afeções hepatobiliares	Hepatite citolítica ou colestática (ver secção 4.4)	Muito rara
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Frequente
	Erupção cutânea	Frequente
	Urticária (ver secção 4.4)	Pouco frequente
	Angioedema da face, extremidades, lábios, mucosas, língua, glote e/ou laringe (ver secção 4.4)	Pouco frequentes
	Reações de fotossensibilidade	Pouco frequente*
	Penfigoide	Pouco frequente*
	Hiperidrose	Pouco frequente
	Agravamento da psoríase	Raro*
	Eritema multiforme	Muito raro
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Cãibras musculares	Frequente
	Artralgia	Pouco frequente*
	Mialgia	Pouco frequente*
Doenças renais e urinárias	Insuficiência renal	Pouco frequente
	Insuficiência renal aguda	Rara

	Anúria/oligúria	Rara*
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Disfunção erétil	Pouco frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia	Frequente
	Dor torácica	Pouco frequente*
	Mal-estar	Pouco frequente*
	Edema periférico	Pouco frequente*
	Pirexia	Pouco frequente*
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da uremia	Pouco frequente*
	Aumento da creatinemia	Pouco frequente*
	Aumento da bilirrubinemia	Raro
	Aumento das enzimas hepáticas	Raro
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Quedas	Pouco frequente*

* Frequência calculada a partir das notificações espontâneas dos acontecimentos adversos observados nos ensaios clínicos.

Ensaio clínico:

Durante o período aleatório do estudo EUROPA só foram recolhidos os acontecimentos adversos graves. Poucos doentes sofreram acontecimentos adversos graves: 16 (0,3%) dos 6122 doentes tratados com perindopril e 12 (0,2%) dos 6107 doentes tratados com placebo. Nos doentes tratados com perindopril, foi observada hipotensão em 6 doentes, angioedema em 3 doentes e paragem cardíaca súbita num doente. Foram excluídos mais doentes devido a tosse, hipotensão ou outra intolerância tratados com perindopril do que com placebo, 6,0% (n=366) versus 2,1% (n=129).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel:+351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os dados disponíveis sobre a sobredosagem nos humanos são limitados. Os sintomas associados a uma sobredosagem com IECAs podem incluir hipotensão, choque circulatório, alterações eletrolíticas, falência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse.

O tratamento recomendado para a sobredosagem é a administração por perfusão intravenosa de uma solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Se ocorrer hipotensão o doente deve ser colocado em posição de choque. Se disponível, pode também ser considerado o tratamento por perfusão com angiotensina II e/ou catecolaminas por via intravenosa. O perindopril pode ser removido da circulação geral por hemodiálise (ver secção 4.4). Recomenda-se terapêutica *pacemaker* em caso de bradicardia resistente à terapia. Os sinais vitais, eletrólitos no soro e concentrações de creatinina devem ser monitorizados permanentemente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 3.4.2.1 Aparelho Cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina angiotensina. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Código ATC:C09A A04

Mecanismo de ação

O perindopril é um inibidor da enzima que converte a angiotensina I em angiotensina II (Enzima de Conversão da Angiotensina - ECA).

A enzima de conversão ou cinase é uma exopeptidase, que permite a conversão da angiotensina I na substância vasoconstritora, angiotensina II, provocando simultaneamente a degradação da substância vasodilatadora bradicinina num heptapéptido inativo.

A inibição da ECA resulta numa redução da angiotensina II no plasma, que conduz ao aumento da atividade da renina plasmática (por inibição do “*feedback*” negativo sobre a libertação de renina) e à redução da secreção de aldosterona. Uma vez que a ECA inativa a bradicinina, a inibição da ECA também resulta numa atividade aumentada dos sistemas caliceíno-cinina circulantes e locais (ativando também o sistema prostaglandina).

É possível que este mecanismo contribua para a ação hipotensora dos IECAs e seja parcialmente responsável por alguns dos seus efeitos indesejáveis (por ex.: a tosse).

O perindopril atua através do seu metabolito ativo, o perindoprilato. Os outros metabolitos não exercem um efeito inibitório da atividade da ECA *in vitro*.

Eficácia e segurança clínicas

Hipertensão

O perindopril é eficaz em todos os graus de hipertensão: ligeira, moderada, grave e observa-se uma redução das pressões arteriais sistólica e diastólica em decúbito e em posição ortostática.

O perindopril reduz a resistência vascular periférica, conduzindo à redução da pressão arterial. Consequentemente, o fluxo sanguíneo periférico aumenta, sem exercer efeito na frequência cardíaca.

Em regra, o fluxo sanguíneo renal aumenta, enquanto que a taxa de filtração glomerular (TFG) se mantém, normalmente, inalterada.

A atividade anti-hipertensora é máxima entre 4 a 6 horas após uma dose única e mantém-se durante, pelo menos, 24 horas: os efeitos no vale são cerca de 87-100% dos efeitos máximos.

A descida da pressão arterial ocorre rapidamente. Nos doentes que respondem à terapêutica, a normalização é atingida ao fim de um mês e mantém-se sem ocorrência de taquifilaxia.

A interrupção do tratamento não provoca reagudização.

O perindopril reduz a hipertrofia ventricular esquerda.

No homem, foram confirmadas as propriedades vasodilatadoras do perindopril. Melhora a elasticidade dos grandes vasos arteriais e diminui o rácio média/lúmen das pequenas artérias.

Uma terapêutica adjuvante com um diurético tiazídico origina sinergia de tipo aditivo. A associação de um IECA a uma tiazida também diminui o risco de hipocaliemia induzida pelo tratamento diurético.

Doentes com doença arterial coronária estável

O estudo EUROPA foi um estudo clínico multicêntrico, internacional, aleatório, com dupla ocultação e controlado por placebo que teve uma duração de 4 anos.

Doze mil duzentos e dezoito (12218) doentes com idades superiores a 18 anos foram aleatorizados: para perindopril 8 mg (n=6110) ou placebo (n=6108).

A população em estudo apresentava doença arterial coronária sem evidência de sinais clínicos de insuficiência cardíaca (90% dos doentes tiveram um enfarte prévio do miocárdio e/ou uma revascularização coronária prévia). A maioria dos doentes recebeu a medicação em estudo além da terapêutica convencional incluindo inibidores plaquetários, agentes antidislipidémicos e beta bloqueantes.

O principal critério de eficácia foi o composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e/ou paragem cardíaca com reanimação bem sucedida. O tratamento com perindopril tert-butilamina 8 mg (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) uma vez por dia resultou numa significativa redução absoluta no objetivo primário de 1,9%, (redução do risco relativo de 20%, 95% IC [9,4; 28,6] - p<0,001).

Em doentes com história de enfarte 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 objetivo primário em comparação com o placebo.

População pediátrica

A eficácia e segurança de perindopril em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foram estabelecidas.

Num estudo clínico aberto, não comparativo em 62 crianças hipertensas com idades entre os 2 e 15 anos, com uma taxa de filtração glomerular > 30 ml/min/1,73 m², os doentes receberam perindopril com uma dose média de 0,07 mg/Kg. A dose foi individualizada de acordo com o perfil do doente e a resposta da pressão arterial, até uma dose máxima de 0,135 mg/kg/dia.

59 doentes completaram o período de três meses, e 36 doentes completaram o período adicional do estudo, ou seja, foram seguidos pelo menos durante 24 meses (duração média do estudo: 44 meses).

A pressão arterial sistólica e diastólica permaneceu estável desde da inclusão até à última avaliação em doentes previamente tratados com outros anti-hipertensores e diminuiu em doentes nunca tratados.

Mais de 75% das crianças tinham a pressão arterial sistólica e diastólica abaixo do percentil 95 na sua última avaliação.

A segurança foi consistente com o perfil de segurança conhecido do perindopril.

Informações do estudo clínico sobre duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Dois grandes estudos aleatorizados controlados (*ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)* e *VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)*) avaliaram o uso concomitante de um IECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes *mellitus* tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgãos-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi realizado em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos demonstraram não existir efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um aumento do risco de hipercaliemia, lesão renal aguda e /ou hipotensão, em comparação com a monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas similares, estes resultados também são relevantes para outros IECAs e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os IECAs e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um IECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular, ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de acontecimentos adversos. A morte cardiovascular e acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno do que no grupo tratado com placebo, e os acontecimentos adversos e os acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram notificados mais frequentemente no grupo aliscireno do que no grupo placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

O perindopril é um pró-fármaco. 27% da dose de perindopril administrado atinge a circulação sanguínea como perindoprilato, metabolito ativo. Além do perindoprilato ativo, o perindopril produz 5 metabolitos, todos inativos. O pico de concentração plasmática do perindoprilato é atingido em 3 a 4 horas.

Como a ingestão de alimentos diminui a transformação em perindoprilato, logo a sua biodisponibilidade, perindopril arginina deve ser administrado por via oral, numa toma diária única, antes da refeição.

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

Distribuição

O volume de distribuição é aproximadamente de 0,2 l/kg para a forma livre do perindoprilato. A ligação do perindoprilato às proteínas plasmáticas é de 20%, principalmente à enzima de conversão da angiotensina, mas é dependente da concentração.

Eliminação

O perindoprilato é eliminado na urina e a semivida terminal da fração livre é cerca de 17 horas, permitindo obter um estado de equilíbrio em 4 dias.

População especial

A eliminação do perindoprilato diminui nos doentes idosos, bem como nos doentes com insuficiência cardíaca e renal. No caso de insuficiência renal deve fazer-se uma adaptação da posologia, em função do grau de compromisso (depuração da creatinina).

A depuração de diálise do perindoprilato é de 70 ml/min.

As cinéticas do perindopril são modificadas nos doentes com cirrose: a depuração hepática da molécula-mãe é reduzida para metade. Contudo, a quantidade de perindoprilato formado não é reduzido, e por conseguinte, não é necessária nenhuma adaptação de posologia (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

Os estudos de toxicidade reprodutiva (ratinhos, ratos, coelhos e macacos) não demonstraram sinais de embriotoxicidade ou teratogenicidade. Contudo, os IECAs, enquanto classe, têm demonstrado provocar efeitos adversos no desenvolvimento fetal, provocando 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 comprometida, quer no rato macho, quer na fêmea.

Não se observou carcinogenicidade em estudos a longo termo, em ratos e ratinhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Lactose mono-hidratada

Estearato de magnésio

Maltodextrina

Sílica coloidal hidrófoba

Amido glicolato de sódio (tipo A)

Revestimento por película:

Glicerol

Hipromelose

Cobre clorofilina

Macrogol 6000

Estearato de magnésio

Dióxido de titânio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Recipiente para comprimidos em polipropileno branco, munido de doseador de saída de comprimidos em polietileno e tampa branca opaca contendo um gel exsicante.

Embalagem com 5, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 (60 ou 2 recipientes de 30), 84 (84 ou 3 recipientes de 28), 90 (90 ou 3 recipientes de 30), 100 (100 ou 2 recipientes de 50), 120 (120 ou 4 recipientes de 30) ou 500 (500 ou 10 recipientes de 50) comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda.,
Torre Oriente - Av^a Colégio Militar
37F – piso 6 – fração B,
1500-180 Lisboa

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5440482 – 30 comprimidos, 10 mg, recipiente de PP

Nº de registo: 5440581 – 60 comprimidos, 10 mg, recipiente de PP

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 02 de junho de 2005

Data da última renovação: 29 de março de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

03/2023