

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Coversyl 5 mg comprimidos orodispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido orodispersível contém 3,395 mg de perindopril correspondente a 5 mg de perindopril arginina.

Excipiente(s) com efeito conhecido: 62,73 mg lactose, 0,2 mg aspartamo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido orodispersível.

Comprimido redondo, branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipertensão

Tratamento da hipertensão.

Insuficiência cardíaca

Tratamento da insuficiência cardíaca sintomática.

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 séricos de potássio. 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).

Insuficiência cardíaca sintomática

Recomenda-se que o tratamento com Coversyl, geralmente associado a um diurético não poupador de potássio e/ou digoxina e/ou um beta bloqueante, seja iniciado sob rigorosa vigilância médica, com a dose inicial recomendada de 2,5 mg, administrada de manhã. Esta dose pode ser aumentada após 2 semanas para 5 mg uma vez por dia, se tolerada. O ajuste da dose deve ser baseado na resposta clínica individual do doente.

Em doentes com insuficiência cardíaca grave e noutros doentes considerados de alto risco (doentes com a função renal comprometida e tendência para alterações eletrolíticas, doentes em tratamento simultâneo com diuréticos e/ou fármacos vasodilatadores), o tratamento deve ser iniciado sob cuidadosa vigilância (ver secção 4.4).

Nos doentes com risco elevado de hipotensão sintomática, por ex., doentes com depleção salina com ou sem hiponatremia, doentes com hipovolemia ou doentes que tenham estado a fazer uma terapêutica diurética forte, devem ter estas situações corrigidas, se possível, antes da instituição da terapêutica com Coversyl. Deve proceder-se a uma monitorização rigorosa da pressão arterial, função renal e níveis séricos de potássio, antes e durante o tratamento com Coversyl (ver secção 4.4).

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 uma 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 “Ajuste posológico no compromisso renal”). A dose só deve ser aumentada se a dose inferior for bem tolerada.

População especial

Compromisso renal

A posologia em doentes com compromisso renal deve basear-se na depuração da creatinina, como descrita no quadro 1:

Quadro 1: Ajuste 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.

Compromisso hepático

Não é necessário efetuar qualquer ajuste 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 de idade 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.

O comprimido deve se colocado na língua para desintegração e engolido com saliva.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a qualquer outro inibidor da ECA (enzima de conversão da angiotensina);
- Antecedentes de angioedema associado a uma terapêutica prévia com inibidores da ECA (ver secção 4.4);
- Angioedema hereditário ou idiopático;
- Segundo e terceiro trimestres de 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 <60ml/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 inibidores da ECA podem causar uma diminuição acentuada 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, como 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 ajuste 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 suspensão do tratamento com Coversyl.

Estenose aórtica e da válvula mitral/cardiomiopatia hipertrófica

Como com outros inibidores da ECA, Coversyl deve ser administrado com precaução a doentes com estenose da válvula mitral e obstrução do escoamento do ventrículo esquerdo tal como estenose aórtica 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 está incluída na prática clínica normal nestes doentes (ver secção 4.8). Em doentes com insuficiência cardíaca sintomática, a hipotensão na sequência do início da terapêutica com inibidores da ECA pode provocar prejuízo adicional na função renal. Tem sido descrita, nesta situação, insuficiência renal aguda habitualmente reversível.

Nalguns doentes 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, habitualmente reversíveis com a suspensão 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 aumentos posológicos cuidadosos. Uma vez que o tratamento com diuréticos pode contribuir para os efeitos acima mencionados,

estes devem ser suspensos 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 no sangue 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 suspensão 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 inibidor da ECA. 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 inibidor da ECA, 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. As situações em que o edema apenas atingiu a face e lábios foram geralmente resolvidas 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 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 inibidor da ECA, podem ter um risco aumentado de angioedema quando tratados com um inibidor da ECA (ver secção 4.3).

Foram notificados, raramente, casos de angioedema intestinal em doentes tratados com inibidores da ECA. 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 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 doentes que tomem inibidores da ECA 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 inibidores da ECA durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano. Estas reações foram evitadas com a interrupção temporária da terapêutica com o inibidor da ECA antes de cada aférese.

Reações anafiláticas durante a dessensibilização

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

Insuficiência hepática

Os inibidores da ECA têm sido associados raramente a uma síndrome que se inicia com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante e (por vezes) morte. O mecanismo desta síndrome não está esclarecido. Os doentes medicados com inibidores da ECA que desenvolvam icterícia ou elevação marcada das enzimas hepáticas devem suspender o tratamento com o inibidor da ECA e receber acompanhamento médico apropriado (ver secção 4.8).

Neutropenia/Agranulocitose/Trombocitopenia/Anemia

Foram notificados em doentes tratados com inibidores da ECA 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 houver compromisso da função renal preexistente. Alguns destes doentes desenvolveram infeções graves, que em alguns casos 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 inibidores da ECA causam uma taxa mais elevada de angioedema em doentes de raça negra do que em doentes de raça não negra.

Tal como com outros inibidores da ECA, 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 inibidores da ECA. Caracteristicamente, a tosse é não-produtiva, persistente e desaparece com a suspensão do tratamento. A tosse induzida por um inibidor da ECA 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.

Hipercalemia

Foram observados aumentos no potássio sérico em alguns doentes tratados com inibidores da ECA, incluindo perindopril. Os inibidores da ECA podem causar hipercalemia, porque inibem a libertação de aldosterona. Geralmente, o efeito não é significativo em doentes com função renal normal. Os fatores de risco para desenvolver hipercalemia 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 sérico do potássio (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 sérico significativo do potássio. A hipercalemia 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 dos níveis séricos do potássio (ver secção 4.5).

Doentes diabéticos

Em doentes diabéticos tratados com fármacos antidiabéticos orais ou insulina, a glicemia deve ser rigorosamente monitorizada durante o primeiro mês de tratamento com um inibidor da ECA (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 o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso

combinado de inibidores da ECA, 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 inibidores daIECA 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 inibidores da ECA não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com inibidor da ECA 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 inibidores da ECA 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 lactose ou malabsorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

Contém uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial em indivíduos com fenilcetonúria.

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 inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais com hipotensão, hipercaliemia 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: sirolímus, everolímus, temsirolímus) e gliptinas (ex: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) pode levar a um aumento do risco de angioedema (ver secção 4.4).

Medicamentos que induzem hipercaliemia

Embora o potássio sérico permaneça geralmente dentro dos limites normais, pode ocorrer hipercaliemia em alguns doentes tratados com Coversyl. Alguns medicamentos ou classes terapêuticas podem aumentar a ocorrência de hipercaliemia: aliscireno, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio (por ex: espironolactona, triamtereno ou amilorida), inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II, Anti-inflamatórios não esteroides (AINE), 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

Nos doentes diabéticos ou com compromisso renal existe um risco aumentado de hipercaliemia, agravamento da função renal e morbidade e mortalidade cardiovasculares.

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

Nos doentes não diabéticos ou sem compromisso renal existe um risco aumentado de hipercaliemia, agravamento da função renal e morbidade e mortalidade cardiovasculares.

Terapêutica concomitante com inibidores da ECAe Antagonistas dos recetores da angiotensina (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 Inibidores da ECA 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 Inibidor da ECA com um ARA II) deve ser limitado a casos individuais, com monitorização rigorosa da função renal, dos níveis de potássio e da 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 fatal), especialmente em associação com compromisso renal (efeitos hipercaliémicos aditivos).

A combinação de perindopril com os fármacos acima mencionados não é recomendada (ver secção 4.4). No entanto, se a sua utilização concomitante for indicada, esta deve ser efetuada com precaução e sob monitorização frequente dos níveis séricos de potássio. 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 inibidores da ECA. 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, fármacos hipoglicemiantes orais)

Estudos epidemiológicos sugerem que a administração concomitante de inibidores da ECA e medicamentos antidiabéticos (insulinas, fármacos 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. Se necessário, monitorizar a pressão arterial e adaptar a dosagem do anti-hipertensor.

Diuréticos não poupadores de potássio

Uma diminuição excessiva da pressão arterial após o início da terapêutica com um inibidor da ECA poderá ser sentida por doentes a tomarem diuréticos, especialmente aqueles que diminuem o volume e/ou sal. A possibilidade de efeitos hipotensores pode ser reduzida através da suspensão do diurético, do aumento do volume ou da ingestão de sal antes do início da terapêutica com dosagens 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 inibidor da ECA, neste caso um diurético não poupador de potássio pode ser posteriormente reintroduzido, ou o inibidor da ECA deve ser iniciado com uma dosagem baixa e aumentando progressivamente. Na insuficiência cardíaca congestiva tratada com diuréticos, o inibidor da 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 (nível de creatinina) deve ser monitorizada durante as primeiras semanas de tratamento com inibidor da ECA.

Diuréticos poupadores de potássio (eplerenona, espironolactona)

Eplerenona ou espironolactona em doses 12,5 mg–50 mg por dia e com dose baixas de inibidores da ECA:

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

Antes de iniciar a combinação, verificar a ausência de hipercaliemia 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 inibidores da ECA são tomados simultaneamente com anti-inflamatórios não esteroides (por ex: ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e AINE não seletivos) pode ocorrer uma atenuação do efeito anti-hipertensor. O uso concomitante

de AINE e os inibidores da ECA pode originar um aumento do risco de agravamento da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda e um aumento sérico do potássio, especialmente em doentes com compromisso da função renal preexistente. Esta combinação deve ser administrada com precaução, 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 alguma precaução

Medicamentos anti-hipertensores e vasodilatadores

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

Antidepressores tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos

O uso concomitante de certos medicamentos anestésicos, antidepressores tricíclicos e antipsicóticos com inibidores da ECA pode provocar uma redução acrescida da pressão arterial (ver secção 4.4).

Simpaticomiméticos

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

Ouro:

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A administração de inibidores da ECA não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4.). A administração de inibidores da ECA 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 inibidores da ECA 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 inibidor da ECA 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 inibidor da ECA 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 inibidores da ECA 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 medicamento 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 inibidores da ECA:

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, câibra 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 órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Eosinofilia	Pouco frequente*
	Agranulocitose ou pancitopenia	Muito raro
	Hemoglobina diminuída e hematócrito diminuído	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 suspensão (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
	Boca seca	Pouco frequente
	Pancreatite	Muito rara
Afeções hepatobiliares	Hepatite citolítica ou colestática (ver secção 4.4)	Muito rara
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	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 frequente
	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 geral	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	Queda	Pouco frequente*

* Frequência calculada a partir das notificações espontâneas de 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 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 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 liberação 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 calicefina-cinina circulantes e locais (ativando também o sistema prostaglandina). É possível que este mecanismo contribua para a ação hipotensora dos inibidores da ECA 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 *in vitro* inibitório da atividade da ECA.

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 efeito na frequência cardíaca.

Em regra, o fluxo sanguíneo renal aumenta, enquanto 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.

Foram confirmadas no ser humano 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 inibidor da ECA a uma tiazida também diminui o risco de hipocaliemia induzida pelo tratamento diurético.

Insuficiência cardíaca

Perindopril reduz o trabalho cardíaco por uma diminuição na pré-carga e pós-carga.

Os estudos realizados em doentes 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.

Foi demonstrado em estudos comparativos que a primeira administração de 2,5 mg de perindopril arginina em doentes com insuficiência cardíaca ligeira a moderada não esteve associada a qualquer redução significativa da pressão arterial em comparação com o placebo.

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 tert-butilamina 8 mg (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) (n=6110) ou placebo (n=6108).

A população em estudo apresentava doença arterial coronária sem evidência de sinais clínicos de insuficiência cardíaca. No geral, 90% dos doentes tiveram um enfarte do miocárdio prévio e/ou uma revascularização coronária prévia. A maioria dos doentes recebeu a medicação em estudo além da terapêutica convencional incluindo inibidores plaquetários, fármacos antidislipídêmicos 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.

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

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*”) e VA NEPHRON-D (“*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA 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 órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e /ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA 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 inibidor da ECA 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 resultados adversos. A morte cardiovascular e o 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 mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com 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 crónica 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 (ratos, ratinhos, coelhos e macacos) não demonstraram sinais de embriotoxicidade ou teratogenicidade. Contudo, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, enquanto classe, têm demonstrado provocar efeitos adversos no desenvolvimento fetal, provocando morte fetal e efeitos congénitos 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

Estearato de magnésio (E470B)

Sílica coloidal anidra (E551)

Mistura atomizada de lactose-amido (lactose mono-hidratada 85%, amido de milho 15%)

Aspartamo (E951)

Acessulfamo potássico (E950)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente:

5, 10, 14, 20, 30 ou 50 comprimidos em recipiente de polipropileno para comprimidos, equipado com um doseador de saída de comprimidos em polietileno de baixa densidade e tampa de polietileno de baixa densidade contendo um gel excicante, branco.

Tamanho das embalagens: 1x5, 1x10, 1x14, 1x20, 1x30, 1x50 comprimidos

2x30 ou 2x50 comprimidos

3x30 comprimidos

4x30 comprimidos

10x50comprimidos

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: 5285614 – 14 comprimidos orodispersíveis, 5 mg, recipiente de PP
Nº de registo: 5285622 – 30 comprimidos orodispersíveis, 5 mg, recipiente de PP

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

Data da primeira autorização: 23 de abril de 2010
Data da última renovação: 10 de novembro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

03/2023