

ANEXO I

LISTA DE NOMES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS DOS MEDICAMENTOS, MODO DE ADMINISTRAÇÃO, DETENTORES DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS MEMBROS

Estado Membro	Detentor da Autorização de Introdução no Mercado	Nome comercial	Dosagem	Forma farmacêutica	Modo de administração
Áustria	Servier Austria GmbH	COVERSUM	2 mg	Comprimidos	Uso oral
Áustria	Servier Austria GmbH	COVERSUM	4 mg	Comprimidos	Uso oral
Bélgica	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Uso oral
Bélgica	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Uso oral
Dinamarca	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Uso oral
Dinamarca	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Uso oral
Finlândia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Uso oral
Finlândia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Uso oral
França	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Uso oral
França	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Uso oral
Alemanha	Les Laboratoires Servier	COVERSUM COR	2 mg	Comprimidos	Uso oral
Alemanha	Les Laboratoires Servier	COVERSUM	4 mg	Comprimidos	Uso oral
Grécia	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Uso oral
Grécia	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Uso oral
Islândia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Uso oral
Islândia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Uso oral

Estado Membro	Detentor da Autorização de Introdução no Mercado	Nome comercial	Dosagem	Forma farmacêutica	Modo de administração
Irlanda	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Uso oral
Irlanda	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Uso oral
Itália	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Uso oral
Luxemburgo	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Uso oral
Luxemburgo	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Uso oral
Holanda	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Uso oral
Holanda	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Uso oral
Noruega	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Uso oral
Noruega	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Uso oral
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Uso oral
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Uso oral
Espanha	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Uso oral
Suécia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Uso oral
Suécia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Uso oral
Reino Unido	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Comprimidos	Uso oral
Reino Unido	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Comprimidos	Uso oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE COVERSYL E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (consultar o Anexo I)

Coversyl e denominações associadas contêm perindopril, um potente e bem conhecido inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA), comercializado em França desde 1988 como Coversyl 2 e 4 mg, bem como em toda a União Europeia e em mais 10 países a nível mundial, incluindo os Estados Unidos da América e o Japão. O perindopril está actualmente indicado para o tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca sintomática.

Informação contextual relativa à alteração de tipo II submetida através de PRM

No dossier inicial relativo à alteração de tipo II submetida através de PRM (FR/H/246/01-02/001), o requerente solicitou a seguinte indicação:

“Doença arterial coronária estável: Redução do risco de eventos cardiovasculares em doentes com doença arterial coronária estável”.

Esta redacção baseou-se numa redução do risco relativo (RRR) significativa de 20% (IC 95% [9,4; 28,6] $p=0,0003$) ao nível do parâmetro de avaliação final primário combinado de mortalidade cardiovascular, enfarte do miocárdio (EM) não fatal ou paragem cardíaca com reanimação bem sucedida que se observou no estudo EUROPA. Verificou-se um efeito benéfico do perindopril ao nível de todos os subcomponentes individuais do parâmetro de avaliação final primário combinado. No entanto, apenas a redução de risco referente ao “EM não fatal” foi estatisticamente significativa.

No relatório de Avaliação Final (de 14 de Fevereiro de 2005), a indicação proposta pelo EMR foi limitada a **“Redução do risco de EM recorrente em doentes com história de EM”**, tendo em conta que a redução de risco apenas foi demonstrada ao nível do componente “EM não fatal” do parâmetro de avaliação final primário combinado e que o efeito do perindopril apenas foi claramente comprovado em doentes que tinham sofrido EM previamente.

Posteriormente, em 23 de Fevereiro de 2005, o requerente enviou a todos os Estados-Membros um documento para adopção de uma posição declarando que a indicação proposta pelo EMR não era aceitável e que deveria ser aprovada uma indicação mais alargada que reflectisse a população do estudo, nomeadamente: **“Doença arterial coronária estável: Redução do risco de eventos cardíacos em doentes com uma história de enfarte do miocárdio e/ou revascularização”**.

Esta indicação foi apoiada por diversos EME. No final do PRM verificou-se a existência de um desacordo entre EME no que diz respeito à redacção da indicação que reflecte de forma mais adequada os dados do estudo EUROPA. Uma consulta oficial de arbitragem foi notificada ao CHMP pelos Países Baixos em 17.03.2005. A seguinte LoQ (lista de questões) foi adoptada pelo CHMP em Abril de 2005:

- 1.- O requerente deverá justificar a indicação proposta com base nos resultados do ensaio EUROPA, bem como na literatura relevante publicada relativa a outros IECA, no que diz respeito aos doentes a incluir e aos objectivos da terapêutica. O requerente deverá abordar em particular os doentes com uma história de revascularização e sem história de EM, dado que esta população é heterogénea em termos de gravidade das lesões, de técnicas de revascularização e de tratamentos concomitantes. Os resultados nesta população são menos convincentes e uma maior diferenciação do risco poderá ser necessária para que este grupo de doentes possa ser incluído na indicação.
- 2.- A segunda questão diz respeito à hipótese de os efeitos benéficos incluírem uma redução de eventos cardíacos, além da mera redução do EM. Verificou-se que o efeito era uniforme ao nível dos diferentes componentes do parâmetro de avaliação final primário. No entanto, apenas a prevenção do EM atingiu significância estatística. Foi observado um efeito significativo no que diz respeito à ocorrência de insuficiência cardíaca. Este assunto deverá ser debatido de forma mais detalhada.

Avaliação da Eficácia Clínica

A indicação que está actualmente sob avaliação baseia-se nos resultados do estudo EUROPA, um ensaio concebido para avaliar as características do perindopril no que diz respeito à redução do risco ao nível do parâmetro de avaliação final combinado de mortalidade cardiovascular, EM agudo não fatal e paragem cardíaca com reanimação bem sucedida, em doentes com doença coronária estável e sem evidências de insuficiência cardíaca. Os resultados demonstraram que o tratamento com perindopril uma vez por dia provocou uma redução absoluta significativa ao nível do parâmetro de avaliação final primário. A redução foi estatisticamente significativa no que diz respeito ao EM não fatal, um dos componentes do parâmetro de avaliação final combinado. Quanto aos dois outros componentes, verificou-se uma tendência favorável não significativa do ponto de vista estatístico.

Dado que era esperado que o subgrupo de doentes com uma história de revascularização, mas sem história de EM, fosse heterogéneo em termos de gravidade das lesões, de técnicas de revascularização e de tratamentos concomitantes, foi solicitado ao requerente que abordasse esta questão para justificar a inclusão deste grupo específico de doentes na indicação proposta.

A empresa forneceu dados que revelam que o grau de heterogeneidade desta população não é muito elevado, sendo bastante semelhante ao da restante população incluída no estudo EUROPA, pelo menos em termos de técnicas de revascularização e de tratamentos concomitantes. A percentagem mais elevada de doentes que apresentavam um estreitamento igual ou superior a 70% de uma ou mais artérias principais (82,4% vs 60,5%) deveria reflectir as lesões coronárias graves do grupo de doentes com uma história de revascularização e sem história de EM.

Foi igualmente solicitado ao requente que justificasse a indicação proposta com base na literatura relevante publicada relativa a outros IECA, no que diz respeito aos doentes a incluir e aos objectivos da terapêutica. A comparação entre os diversos estudos apresenta dificuldades, uma vez que estes incluem populações de doentes e parâmetros de avaliação final diferentes. Contudo, o requerente tentou abordar os resultados de dois estudos (PEACE e HOPE) que incluíram doentes com DAC estável e fracção de ejeção normal. Os resultados dos estudos HOPE e PEACE confirmam, aparentemente, os efeitos benéficos do perindopril observados nos doentes com risco médio a elevado de ocorrência de eventos cardíacos que participaram no estudo EUROPA. Os doentes previamente submetidos a revascularização seriam incluídos nestes grupos de doentes.

Foi igualmente solicitado ao requerente que justificasse o efeito benéfico do perindopril para além da mera redução do EM. Embora não se observasse um benefício estatisticamente significativo ao nível de dois dos três componentes do parâmetro de avaliação final composto, devido ao número reduzido de ocorrências, verificou-se uma tendência positiva a favor do perindopril. Também foi observada uniformidade ao nível das variáveis secundárias, verificando-se inclusivamente um efeito significativo relativamente à ocorrência de insuficiência cardíaca na população em geral.

O CHMP considera que a não existência de uma diferença estatisticamente significativa ao nível de dois dos três componentes do parâmetro de avaliação final composto do estudo EUROPA não justifica a limitação da indicação a um único componente, dado que se verifica uma tendência positiva e perfeitamente uniforme relativamente a esses dois componentes. Como as variáveis secundárias apresentam uma uniformidade superior, justifica-se o alargamento da indicação de “redução do EM” para “redução de eventos cardíacos”, um termo que inclui doentes com uma história de EM e/ou revascularização. Esta redacção estaria de acordo com a política geral do CHMP referente a medicamentos cuja eficácia é avaliada através de parâmetros de avaliação final compostos.

Tendo em conta os factos acima referidos, o CHMP conclui que a indicação proposta para Coversyl, *“Doença arterial coronária estável: Redução do risco de eventos cardíacos em doentes com uma história de enfarte do miocárdio e/ou revascularização”*, é adequadamente justificada pelas informações fornecidas.

Conclusão geral relativa à relação benefício/risco

Na sua reunião de 25 a 28 de Julho de 2005, o CHMP avaliou os dados relativos à eficácia apresentados pelos titulares da autorização de introdução no mercado, concluindo que ficou demonstrado que Coversyl e denominações associadas foi eficaz *na redução do risco de eventos cardíacos em doentes com doença arterial coronária estável e com uma história de enfarte do miocárdio e/ou revascularização*.

O CHMP recomendou a aceitação da alteração de tipo II para alargamento da indicação.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Considerando que,

- o CHMP apreciou a consulta efectuada ao abrigo do n.º 12 do artigo 6.º do Regulamento (CE) n.º 1084/2003, relativa a Coversyl e denominações associadas (consultar anexo I),
- o titular da autorização de introdução no mercado introduziu no RCM o texto proposto pelo CHMP:
 - Propõe-se adicionar a seguinte indicação na secção 4.1:
“Doença arterial coronária estável: Redução do risco de eventos cardíacos em doentes com uma história de enfarte do miocárdio e/ou revascularização”.
 - Na Secção 4.2, a posologia foi alterada da seguinte forma:
Doença arterial coronária estável:
O tratamento com COVERSIL deverá ser iniciado com uma dose de 4 mg uma vez por dia, durante duas semanas, aumentando em seguida para 8 mg uma vez por dia, tendo em conta a função renal e desde que a dose de 4 mg seja bem tolerada.
Os doentes idosos devem receber 2 mg uma vez por dia durante a primeira semana. Na semana seguinte, devem receber 4 mg uma vez por dia, aumentando em seguida para 8 mg uma vez por dia, tendo em conta a função renal (consultar a Tabela 1, “Ajuste posológico na insuficiência renal”). A dose apenas deve ser aumentada se a dose anterior mais reduzida for bem tolerada.
 - Foi introduzida uma advertência na Secção 4.4:
Doença arterial coronária estável:
Se durante o primeiro mês de tratamento com perindopril ocorrer um episódio de angina de peito instável (grave ou não), deverá ser efectuada uma avaliação cuidadosa da relação benefício/risco antes da continuação do tratamento.
 - A seguinte descrição dos efeitos adversos observados foi adicionada na secção 4.8:
Ensaio clínico:
Durante o período aleatorizado do estudo EUROPA, apenas foram registados os efeitos adversos graves. Poucos doentes apresentaram efeitos adversos graves: 16 (0,3%) dos 6122 doentes a receber perindopril e 12 (0,2%) dos 6107 doentes que receberam placebo. Com perindopril, foi observada hipotensão em 6 doentes, angioedema em 3 e paragem cardíaca súbita em 1 doente. Um número superior de doentes interrompeu o tratamento devido a tosse, hipotensão ou outro tipo de intolerância no grupo que recebeu perindopril, comparativamente com o grupo placebo (6,0% [n=366] *versus* 2,1% [n=129] respectivamente).
 - A Secção 5.1 foi alterada da seguinte forma, com o objectivo de incluir os resultados do ensaio EUROPA:
Pessoas com doença arterial coronária estável:
O estudo EUROPA consistiu num ensaio multicêntrico, internacional, aleatorizado, efectuado em dupla ocultação e controlado por placebo com a duração de 4 anos.
Doze mil duzentos e dezoito (12218) doentes com idade superior a 18 anos foram aleatorizados para receber perindopril 8 mg (n=6110) ou placebo (n=6108).
A população que participou no estudo apresentava evidências de doença arterial coronária, mas não apresentava sinais clínicos de insuficiência cardíaca. De uma forma geral, 90% dos doentes tinham sofrido anteriormente um enfarte do miocárdio e/ou tinham sido submetidos a revascularização coronária. A maior parte dos doentes recebeu o medicamento do estudo além da terapêutica convencional, incluindo inibidores da agregação plaquetária, agentes para a redução dos lípidos e bloqueadores beta.
O principal critério de eficácia consistiu no parâmetro composto de mortalidade cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e/ou paragem cardíaca com reanimação bem sucedida. O tratamento com perindopril 8 mg uma vez por dia provocou uma redução absoluta

significativa de 1,9% do parâmetro de avaliação final primário (redução do risco relativo de 20%, IC 95% [9,4; 28,6] – $p<0,001$).

Em doentes com uma história de enfarte do miocárdio e/ou revascularização, verificou-se uma redução absoluta de 2,2% do parâmetro de avaliação final primário, em comparação com placebo, o que corresponde a uma RRR de 22,4% (IC 95% [12,0; 31,6] – $p<0,001$).

- não foram observados resultados negativos ao nível da segurança relacionados com o alargamento da indicação.
- consequentemente, o CHMP considerou favorável a relação benefício/risco relativa ao alargamento da indicação acima referido.

O CHMP recomendou a aceitação da alteração das autorizações de introdução no mercado para as quais foi definido o Resumo das Características do Medicamento no Anexo III, relativamente a Coversyl e denominações associadas (consultar anexo I).

ANEXO III
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

<COVERSYL e nomes associados (ver anexo I)>, <dose>, comprimidos

<[Ver Anexo I - A aplicar por via nacional]>

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<COVERSYL e nomes associados > 2 mg:

2 mg de perindopril sal de tert-butilamina, equivalente a 1,669 mg de perindopril

Cada comprimido contém:

2 mg perindopril, sal de tert-butilamina equivalente a 1,669 mg de perindopril

<[A aplicar por via nacional]>

Lista completa de excipientes: ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos.

<[A aplicar por via nacional]>

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

Recomenda-se que o <COVERSYL e nomes associados> seja tomado uma vez por dia, de manhã antes da refeição.

A dose deve ser individualizada de acordo com o perfil do doente (ver 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”) e a resposta da pressão arterial.

Hipertensão:

<COVERSYL e nomes associados> pode ser utilizado em monoterapia ou em associação com outras classes de antihipertensores.

A dose inicial recomendada é de 4 mg administrados uma vez por dia, de manhã.

Nos doentes com um sistema renina-angiotensina-aldosterona fortemente activado (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 mg, devendo instituir-se a terapêutica sob vigilância médica.

A dose pode ser aumentada para 8 mg, uma vez por dia após um mês de tratamento.

Poderá ocorrer hipotensão sintomática após o início da terapêutica com <COVERSYL e nomes associados>; 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 e nomes associados> (ver secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

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

Nos doentes idosos, o tratamento deverá ser iniciado com uma dose de 2 mg a qual poderá ser progressivamente aumentada para 4 mg após 1 mês de tratamento e, em seguida, para 8 mg, se necessário, dependendo da função renal (ver quadro abaixo).

Insuficiência cardíaca sintomática:

Recomenda-se que o tratamento com <COVERSYL e nomes associados>, geralmente associado a um diurético não poupador de potássio e/ou digoxina e/ou um betabloqueante, seja iniciado sob rigorosa vigilância médica, na dose inicial recomendada de 2 mg, administrada de manhã. Esta dose pode ser aumentada em incrementos de 2 mg a intervalos não inferiores a 2 semanas, até 4 mg uma vez por dia, se tolerada. O ajustamento da dose deve ser baseado na resposta clínica individual do doente.

Em doentes com insuficiência cardíaca grave e noutros doentes considerados em alto risco (doentes com insuficiência renal e tendência para alterações electrolíticas, doentes em tratamento simultâneo com diuréticos e/ou vasodilatadores), o tratamento deve ser iniciado sob cuidadosa vigilância (ver 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Nos doentes em risco elevado de hipotensão sintomática, por ex., doentes com depleção salina com ou sem hiponatremia, doentes com hipovolemia ou doentes que tenham sido submetidos a uma terapêutica diurética forte, devem ter estas condições corrigidas, se possível, antes da instituição da terapêutica com <COVERSYL e nomes associados>. Deve proceder-se a uma monitorização rigorosa da pressão arterial, função renal e níveis de potássio sérico, antes e durante o tratamento com <COVERSYL e nomes associados> (ver secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Doença arterial coronária estável:

<COVERSYL e nomes associados> deve ser iniciado com uma dose de 4 mg uma vez por dia durante 2 semanas e depois, dependendo da função renal e desde que a dose de 4 mg seja bem tolerada, aumentado para 8 mg uma vez por dia. Os doentes idosos devem receber 2 mg uma vez por dia durante 1 semana, seguido de 4 mg uma vez por dia na semana seguinte, antes de aumentar a dose para 8 mg uma vez por dia, dependendo da função renal (ver Quadro 1 “Ajustamento posológico na insuficiência renal”). A dose só deve ser aumentada se a dose inferior for bem tolerada.

Ajustamento posológico na insuficiência renal:

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

Quadro 1: Ajustamento posológico na insuficiência renal

Clearance da creatinina (ml/min)	Dose recomendada
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg por dia
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg por dia
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg dia sim dia não
Doentes em hemodiálise*	
$Cl_{CR} < 15$	2 mg no dia da diálise

* O perindoprilato é dialisável a 70 ml/min. Nos doentes em hemodiálise, a dose deve ser tomada após diálise.

Ajustamento posológico na insuficiência hepática:

Não é necessário efectuar qualquer ajustamento posológico em doentes com insuficiência hepática (ver secções 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização” e 5.2 “Propriedades farmacocinéticas”).

Utilização pediátrica:

A eficácia e a segurança da utilização em crianças não foi estabelecida. Assim, não se recomenda a utilização do medicamento em crianças.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade ao perindopril, a qualquer um dos excipientes ou a qualquer outro inibidor da ECA;
- Antecedentes de angioedema associado a uma terapêutica prévia com inibidores da ECA;
- Angioedema hereditário ou idiopático;
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver 4.6 “Gravidez e aleitamento”).

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 ECA 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 “Interacções medicamentosas e outras formas de interacção” e 4.8 “Efeitos indesejáveis”). 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 reflecte na utilização de doses elevadas de diuréticos da ansa, hiponatremia ou insuficiência renal funcional. Nos doentes em risco elevado de hipotensão sintomática, o início da terapêutica e o ajustamento posológico devem ser rigorosamente monitorizados (ver 4.2 “Posologia e modo de administração” e 4.8 “Efeitos indesejáveis”). As mesmas considerações aplicam-se aos doentes com isquémia cardíaca ou doença cerebrovascular, nos quais uma descida excessiva da pressão arterial pode provocar um enfarte do miocárdio ou um acidente vascular cerebral.

Se ocorrer hipotensão o doente deve ser deitado e, se necessário, deve receber por via intravenosa uma perfusão salina normal. Uma resposta hipotensora transitória não é uma contra-indicação para

doses futuras, que podem ser administradas 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 baixa, pode ocorrer uma descida adicional da pressão arterial com <COVERSYL e nomes associados>. 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 e nomes associados>.

Estenose da aorta e da válvula mitral/ cardiomiopatia hipertrófica:

Tal como com outros inibidores da ECA, <COVERSYL e nomes associados> deve ser administrado com precaução a doentes com stenose da válvula mitral e obstrução no efluxo do ventrículo esquerdo tal como stenose da aorta ou cardiomiopatia hipertrófica.

Insuficiência renal:

Em caso de insuficiência 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 4.2 “Posologia e modo de administração”), e a dose de manutenção de acordo com a resposta do doente ao tratamento. A monitorização, periódica, do potássio e da creatinina faz parte da prática médica normal nestes doentes (ver 4.8 “Efeitos indesejáveis”).

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

Nalguns doentes com stenose bilateral da artéria renal ou stenose da artéria em rim único tratados com inibidores da ECA, foram observados aumentos da ureia sanguínea e creatinina sérica, normalmente reversíveis com a descontinuação do tratamento. Este efeito é mais provável em 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 e nomes associados>.

Alguns doentes hipertensos sem doença vascular renal preexistente aparente, apresentaram aumentos da ureia sanguínea e da creatinina sérica, normalmente baixos e transitórios, especialmente quando o <COVERSYL e nomes associados> foi administrado concomitantemente com um diurético. A ocorrência deste efeito é mais provável em doentes com insuficiência renal preexistente. Pode ser necessária a redução da posologia e/ou a descontinuação do diurético e/ou do <COVERSYL e nomes associados>.

Doentes hemodialisados:

Foram referidas reacções do tipo anafilático 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 e nomes associados> em doentes com um transplante renal recente.

Hipersensibilidade/Angioedema:

Foi notificado raramente em doentes tratados com um inibidor da ECA, incluindo o perindopril angioedema da face, das extremidades, dos lábios, das mucosas, da língua, da glote e/ou da laringe (ver 4.8 “Efeitos indesejáveis”). Nestes casos o perindopril deve ser imediatamente interrompido e iniciada monitorização adequada até ao completo desaparecimento dos sintomas.

Quando o edema só atinge a face e os lábios, a evolução é em geral benigna, regredindo sem tratamento, apesar dos antihistamínicos serem 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 e pode provocar uma obstrução das vias aéreas, deve ser rapidamente instituído tratamento de emergência que inclua 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 inibidores da ECA causam uma taxa mais elevada de angioedema em doentes de raça negra do que em doentes de raça não negra.

Os doentes com história de angioedema não associado à terapêutica com um inibidor da ECA, podem ter um risco aumentado de angioedema quando em tratamento com um inibidor da ECA (ver 4.3 contra-indicações).

Reacções do tipo anafilático durante a aferese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL):

Foram relatados, raramente, casos de doentes que sofreram reacções do tipo anafilático, com risco de vida, ao receberem inibidores da ECA durante a aferese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano. Estas reacções foram evitadas com a interrupção temporária da terapêutica com o inibidor da ECA antes de cada aferese.

Reacções anafiláticas durante a dessensibilização:

Doentes que receberam inibidores da ECA durante tratamentos de dessensibilização (ex.: com veneno de himenópteros) sofreram reacções do tipo anafilático. Nos mesmos doentes, estas reacções foram evitadas quando os inibidores da ECA foram interrompidos temporariamente, no entanto reapareceram após readministração inadvertida.

Insuficiência hepática:

Os inibidores da ECA têm sido associados raramente a um síndrome que começa com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante e (por vezes) morte. O mecanismo deste síndrome não está esclarecido. Os doentes medicados com inibidores da ECA que desenvolvam icterícia ou elevação marcada das enzimas hepáticas devem descontinuar o tratamento com o inibidor da ECA e fazer seguimento médico apropriado (ver 4.8 Efeitos indesejáveis).

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 factores 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 factores de risco, especialmente em caso de insuficiência renal preexistente. Alguns destes doentes desenvolveram infecções graves, as quais nalguns casos não responderam a terapêutica antibiótica intensiva. Se o perindopril for usado nestes doentes, recomenda-se a monitorização periódica do hemograma (série branca) e os doentes devem ser instruídos na detecção de qualquer sinal precoce de infecção.

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 renina baixa 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, é persistente e desaparece com a descontinuação 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 com potencial hipotensor, o < COVERSYL e nomes associados > 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.

Hipercaliémia:

Foi observado em alguns doentes tratados com inibidores da ECA, incluindo perindopril, aumentos do potássio sérico. Os doentes em risco de hipercaliémia incluem os que têm insuficiência renal, diabetes mellitus não controlada, ou os que utilizam concomitantemente diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio e ainda os doentes a tomar simultaneamente outros medicamentos associados ao aumento do potássio sérico (ex.: heparina). Se o uso concomitante dos medicamentos acima mencionados for considerado apropriado, recomenda-se uma monitorização regular do potássio sérico.

Doentes diabéticos:

Em doentes diabéticos tratados com antidiabéticos orais ou insulina, o controlo da glicémia deve ser rigorosamente monitorizado durante o primeiro mês de tratamento com um inibidor da ECA (ver 4.5 “Interacções medicamentosas e outras formas de interacção”, Antidiabéticos).

Lítio:

A combinação de lítio e perindopril não é geralmente recomendada (ver 4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção)

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

A combinação de perindopril com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio não é geralmente recomendada (ver 4.5 “Interacções medicamentosas e outras formas de interacção”).

Gravidez e Aleitamento:

(Ver secção 4.3 “Contra-indicações” e secção 4.6 “Gravidez e aleitamento”).

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Diuréticos:

Em doentes a fazer diuréticos e especialmente nos que têm depleção de volume e/ou de sal, pode ocorrer uma excessiva redução da pressão arterial após o início da terapêutica com um inibidor da ECA. A possibilidade de efeitos hipotensores pode ser reduzida pela descontinuação do diurético, aumento da volémia ou pela toma de sal antes do início da terapêutica que deve ser iniciada com doses baixas e aumento progressivo de perindopril.

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

Apesar de normalmente os níveis de potássio permanecerem dentro dos limites normais, pode ocorrer hipercaliémia em alguns doentes tratados com perindopril. Diuréticos poupadores de potássio (espirolactona, triantereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a aumentos significativos no potássio sérico. Assim a combinação de perindopril com os fármacos acima mencionados não é recomendada (ver secção 4.4). Se a utilização concomitante for indicada devido a hipocaliémia demonstrada devem ser usados com precaução e sob monitorização frequente dos níveis de potássio.

Lítio:

Foram notificados durante a administração concomitante de lítio e inibidores da ECA aumentos reversíveis das concentrações séricas e toxicidade do lítio. O uso concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar o risco de toxicidade por lítio e agravar o risco já aumentado de toxicidade do lítio quando associado aos inibidores da ECA. A utilização de perindopril com lítio não é recomendada,

mas se a associação for necessária, deve ser feita uma cuidadosa monitorização dos níveis séricos do lítio (ver 4.4)

Anti-inflamatórios não esteroides (AINE) incluindo aspirina $\geq$ 3g/dia:

A administração de anti inflamatórios não esteroides pode reduzir o efeito anti-hipertensor dos inibidores da ECA. Para além disso, os AINE e os inibidores da ECA exercem um efeito aditivo no aumento do potássio sérico que pode resultar numa deterioração da função renal. Estes efeitos são, normalmente, reversíveis. Pode ocorrer raramente insuficiência renal aguda, especialmente em doentes com a função renal comprometida tal como nos doentes idosos ou desidratados.

Anti hipertensores e vasodilatadores:

A utilização 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.

Antidiabéticos:

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

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, betabloqueantes, nitratos:

O perindopril pode ser utilizado concomitantemente com ácido acetilsalicílico (quando usado como trombolítico) outros trombolíticos, betabloqueantes e /ou nitratos.

Antidepressores tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos:

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

Simpaticomiméticos:

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

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez:

<COVERSYL e nomes associados> não deve ser usado durante o primeiro trimestre da gravidez. Quando uma gravidez é planeada ou está confirmada, a transferência para um tratamento alternativo deve ser iniciada o mais cedo possível. Não foram realizados em humanos estudos controlados com inibidor da ECA, mas num número limitado de casos com exposição durante o primeiro trimestre não parece terem existido malformações consistente com fetotoxicidade humana, conforme abaixo descrito.

O perindopril está contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez.

A exposição prolongada a um inibidor da ECA durante o segundo e terceiro trimestres induz fetotoxicidade humana (diminuição da função renal, oligoâmnios, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver 5.3 “Dados de segurança pré-clínica”).

Se a exposição ao perindopril tiver ocorrido a partir do segundo trimestre da gravidez, recomenda-se uma avaliação da função renal e do crânio, por ultra-sonografia.

Aleitamento:

Não se dispõe de dados sobre a excreção do perindopril no leite humano. Deste modo, não se recomenda a utilização de <COVERSYL e nomes associados> em mulheres que amamentam.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Durante a condução de veículos ou utilização de máquinas deve ser tido em consideração que podem ocorrer ocasionalmente tonturas ou cansaço.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados durante tratamentos com perindopril e classificados com a seguinte frequência:

Muito frequentes (>1/10); frequentes (>1/100, <1/10); pouco frequentes (>1/1000, <1/100); raros (>1/10000, <1/1000); muito raros (<1/10000), incluindo comunicações isoladas.

Perturbações do foro psiquiátrico:

Pouco frequentes: alterações do humor ou perturbações do sono

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: dor de cabeça, tontura, vertigem, parestesia

Muito raro: confusão

Afecções oculares:

Frequentes: distúrbios da visão

Afecções do ouvido e do labirinto:

Frequentes: zumbidos

Cardiopatias e vasculopatias:

Frequentes: hipotensão e efeitos relacionados com hipotensão

Muito raro: arritmia, angina de peito, enfarte do miocárdio e AVC, possivelmente secundário a excessiva hipotensão em doentes de alto risco (ver 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Frequentes: tosse, dispneia

Pouco frequentes: broncoespasmo

Muito raro: pneumonia eosinofila, rinite

Doenças gastrointestinais:

Frequentes: náuseas, vômitos, desconforto abdominal, disgeusia, dispepsia, diarreia, obstipação

Pouco frequentes : secura de boca

Muito raro: pancreatite

Afecções hepatobiliares:

Muito raros: hepatite citolítica ou colestática (ver 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: rash, prurido

Pouco frequentes: angioedema da face, extremidades, lábios, mucosas, língua, glote e/ou laringe, urticária (ver 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Muito raros: eritema multiforme

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Frequentes: câibras musculares.

Doenças renais e urinárias:

Pouco frequentes: insuficiência renal

Muito raros: falência renal aguda

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Pouco frequentes: impotência

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Frequentes: astenia

Pouco frequentes: sudorese

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Foram notificados raramente diminuição na hemoglobina e hematócrito, trombocitopenia, leucopenia/neutropenia e casos de agranulocitose ou pancitopenia. Em doentes com deficiência congénita de G-6PDH, foram notificados muito raramente casos de anemia hemolítica (ver 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Exames complementares de diagnóstico:

Pode ocorrer, especialmente em presença de insuficiência renal, falência cardíaca grave e hipertensão renovascular, aumento dos valores da ureia sanguínea e da creatinina plasmática e hipercaliémia reversível com a descontinuação do tratamento. Foi notificado raramente aumento das enzimas hepáticas e da bilirubina.

Ensaio clínico:

Durante o período aleatório do estudo EUROPA só foram recolhidos os eventos adversos graves. Poucos doentes sofreram eventos 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 (6,0% (n=366)) do que com placebo (2,1% (n=129)).

4.9 Sobredosagem

Os dados disponíveis sobre a sobredosagem no Homem são limitados. Os sintomas associados a uma sobredosagem com inibidores da ECA podem incluir hipotensão, choque circulatório, alterações electrolíticas, falência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, vertigens, ansiedade e tosse.

O tratamento recomendado para a sobredosagem é a administração por perfusão intravenosa de uma solução salina normal. Se ocorrer hipotensão o doente deve ser colocado em posição de choque. Se disponível, pode também ser considerado o tratamento por perfusão de angiotensina II e/ou catecolaminas por via intravenosa. O perindopril pode ser removido da circulação geral por hemodiálise (ver 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”, doentes hemodialisados). Recomenda-se terapêutica pacemaker em caso de bradicardia resistente à terapia. Os sinais vitais, electrolitos no soro e concentrações de creatinina devem ser monitorizados permanentemente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC: C09A A04

O perindopril é um inibidor do 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 inactivo. A inibição da ECA resulta numa redução da angiotensina II no plasma, que conduz ao aumento da actividade 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 inactiva a bradicinina, a inibição da ECA

também resulta numa actividade aumentada dos sistemas caliceíno-cinina circulantes e locais (activando também o sistema prostaglandina). É possível que este mecanismo contribua para a acção hipotensora dos inibidores da ECA e seja parcialmente responsável por alguns dos seus efeitos secundários (por ex.: a tosse).

O perindopril actua através do seu metabolito activo, o perindoprilato. Os outros metabolitos não exercem um efeito inibitório da actividade da ECA *in vitro*.

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 actividade 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 efeito “rebound”.

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 inibidor da ECA a uma tiazida também diminui o risco de hipocaliémia induzida pelo tratamento diurético.

Insuficiência cardíaca:

<COVERSYL e nomes associados> reduz o trabalho cardíaco por uma diminuição na pré 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 mg de <COVERSYL e nomes associados> 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 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 antilipídicos e beta-bloqueadores.

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 8 mg uma vez por dia resultou numa significativa redução absoluta no “endpoint” 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 “endpoint” primário em comparação com o placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral, a absorção do perindopril é rápida e a concentração plasmática máxima atinge-se em 1 hora. A biodisponibilidade é de 65 a 70 %.

Cerca de 20% da quantidade total de perindopril absorvido é transformado em perindoprilato, o metabolito activo. Além do perindoprilato activo o perindopril dá origem a cinco metabolitos, todos inactivos. O tempo de semi-vida plasmático do perindopril é de 1 hora. A concentração plasmática máxima do perindoprilato é atingida em 3 a 4 horas.

Como a ingestão de alimentos diminui a transformação em perindoprilato, e portanto a sua biodisponibilidade, <COVERSYL e nomes associados> deve ser administrado por via oral, numa única toma diária, de manhã antes duma refeição.

O volume da distribuição é cerca de 0,2 l/kg para o perindoprilato livre. A ligação às proteínas é pouco importante, (a ligação do perindoprilato à enzima de conversão da angiotensina é inferior a 30%), mas está dependente da concentração plasmática.

O perindoprilato é eliminado por via urinária e a semi-vida da sua fracção livre é aproximadamente 3 a 5 horas. A dissociação da ligação do perindoprilato à enzima de conversão da angiotensina conduz a uma semi-vida de eliminação "efectiva" de 25 horas, conduzindo ao estado estacionário em 4 dias.

Não se observou acumulação do perindopril após administração repetida.

A eliminação do perindoprilato está diminuída nos indivíduos idosos, nos doentes com insuficiência cardíaca ou insuficiência renal. O ajustamento posológico em doentes com insuficiência renal é desejável em função do grau de insuficiência renal (depuração da creatinina).

A depuração do perindoprilato por diálise é de 70 ml/mn.

A cinética do perindopril é modificada em doentes com cirrose: a depuração hepática da molécula original é reduzida para metade. Contudo a quantidade de perindoprilato formado não é reduzida e, deste modo, não é necessário ajustamento posológico (ver também secções 4.2 “Posologia e modo de administração” e 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

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 (ratinhos, ratos, coelhos e macacos) não demonstraram sinais de embriotoxicidade ou teratogenicidade. Contudo, os inibidores da ECA, 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.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos Excipientes

<[A aplicar por via nacional]>

6.2 Incompatibilidades

<[A aplicar por via nacional]>

6.3 Prazo de validade

<[A aplicar por via nacional]>

6.4 Precauções especiais de conservação

<[A aplicar por via nacional]>

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

<[A aplicar por via nacional]>

6.6 Instruções de utilização, manipulação e eliminação

<[A aplicar por via nacional]>

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[Ver anexo I - a aplicar por via nacional]>

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

<[A aplicar por via nacional]>

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

<[A aplicar por via nacional]>

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

<COVERSYL e nomes associados (ver anexo I)>, <dose>, comprimidos

<[Ver Anexo I - A aplicar por via nacional]>

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<COVERSYL e nomes associados > 4 mg:

4 mg de perindopril sal de tert-butilamina, equivalente a 3,338 mg de perindopril

Cada comprimido contém:

4 mg perindopril, sal de tert-butilamina equivalente a 3,338 mg de perindopril

<[A aplicar por via nacional]>

Lista completa de excipientes: ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos.

<[A aplicar por via nacional]>

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

Recomenda-se que o <COVERSYL e nomes associados> seja tomado uma vez por dia, de manhã antes da refeição.

A dose deve ser individualizada de acordo com o perfil do doente (ver 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”) e a resposta da pressão arterial.

Hipertensão:

<COVERSYL e nomes associados> pode ser utilizado em monoterapia ou em associação com outras classes de antihipertensores.

A dose inicial recomendada é de 4 mg administrados uma vez por dia, de manhã.

Nos doentes com um sistema renina-angiotensina-aldosterona fortemente activado (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 mg, devendo instituir-se a terapêutica sob vigilância médica.

A dose pode ser aumentada para 8 mg, uma vez por dia após um mês de tratamento.

Poderá ocorrer hipotensão sintomática após o início da terapêutica com <COVERSYL e nomes associados>; 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 e nomes associados> (ver secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

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

Nos doentes idosos, o tratamento deverá ser iniciado com uma dose de 2 mg a qual poderá ser progressivamente aumentada para 4 mg após 1 mês de tratamento e, em seguida, para 8 mg, se necessário, dependendo da função renal (ver quadro abaixo).

Insuficiência cardíaca sintomática:

Recomenda-se que o tratamento com <COVERSYL e nomes associados>, geralmente associado a um diurético não poupador de potássio e/ou digoxina e/ou um betabloqueante, seja iniciado sob rigorosa vigilância médica, na dose inicial recomendada de 2 mg, administrada de manhã. Esta dose pode ser aumentada em incrementos de 2 mg a intervalos não inferiores a 2 semanas, até 4 mg uma vez por dia, se tolerada. O ajustamento da dose deve ser baseado na resposta clínica individual do doente.

Em doentes com insuficiência cardíaca grave e noutros doentes considerados em alto risco (doentes com insuficiência renal e tendência para alterações electrolíticas, doentes em tratamento simultâneo com diuréticos e/ou vasodilatadores), o tratamento deve ser iniciado sob cuidadosa vigilância (ver 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Nos doentes em risco elevado de hipotensão sintomática, por ex., doentes com depleção salina com ou sem hiponatremia, doentes com hipovolemia ou doentes que tenham sido submetidos a uma terapêutica diurética forte, devem ter estas condições corrigidas, se possível, antes da instituição da terapêutica com <COVERSYL e nomes associados>. Deve proceder-se a uma monitorização rigorosa da pressão arterial, função renal e níveis de potássio sérico, antes e durante o tratamento com <COVERSYL e nomes associados> (ver secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Doença arterial coronária estável:

<COVERSYL e nomes associados> deve ser iniciado com uma dose de 4 mg uma vez por dia durante 2 semanas e depois, dependendo da função renal, e desde que a dose de 4 mg seja bem tolerada, aumentado para 8 mg uma vez por dia. Os doentes idosos devem receber 2 mg uma vez por dia durante 1 semana, seguido de 4 mg uma vez por dia na semana seguinte, antes de aumentar a dose para 8 mg uma vez por dia, dependendo da função renal (ver Quadro 1 “Ajustamento posológico na insuficiência renal”). A dose só deve ser aumentada se a dose inferior for bem tolerada.

Ajustamento posológico na insuficiência renal:

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

Quadro 1: Ajustamento posológico na insuficiência renal

Clearance da creatinina (ml/min)	Dose recomendada
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg por dia
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg por dia
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg dia sim dia não
Doentes em hemodiálise*	
$Cl_{CR} < 15$	2 mg no dia da diálise

* O perindoprilato é dialisável a 70 ml/min. Nos doentes em hemodiálise, a dose deve ser tomada após diálise.

Ajustamento posológico na insuficiência hepática:

Não é necessário efectuar qualquer ajustamento posológico em doentes com insuficiência hepática (ver secções 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização” e 5.2 “Propriedades farmacocinéticas”).

Utilização pediátrica:

A eficácia e a segurança da utilização em crianças não foi estabelecida. Assim, não se recomenda a utilização do medicamento em crianças.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade ao perindopril, a qualquer um dos excipientes ou a qualquer outro inibidor da ECA;
- Antecedentes de angioedema associado a uma terapêutica prévia com inibidores da ECA;
- Angioedema hereditário ou idiopático;
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver 4.6 “Gravidez e aleitamento”).

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 ECA 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 “Interacções medicamentosas e outras formas de interacção” e 4.8 “Efeitos indesejáveis”). 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 reflecte na utilização de doses elevadas de diuréticos da ansa, hiponatremia ou insuficiência renal funcional. Nos doentes em risco elevado de hipotensão sintomática, o início da terapêutica e o ajustamento posológico devem ser rigorosamente monitorizados (ver 4.2 “Posologia e modo de administração” e 4.8 “Efeitos indesejáveis”). As mesmas considerações aplicam-se aos doentes com isquémia cardíaca ou doença cerebro-vascular, nos quais uma descida excessiva da pressão arterial pode provocar um enfarte do miocárdio ou um acidente vascular cerebral.

Se ocorrer hipotensão o doente deve ser deitado e, se necessário, deve receber por via intravenosa uma perfusão salina normal. Uma resposta hipotensora transitória não é uma contra-indicação para doses futuras, que podem ser administradas 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 baixa, pode ocorrer uma descida adicional da pressão arterial com <COVERSYL e nomes associados>. 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 e nomes associados>.

Estenose da aorta e da válvula mitral/ cardiomiopatia hipertrófica:

Tal como com outros inibidores da ECA, <COVERSYL e nomes associados> deve ser administrado com precaução a doentes com estenose da válvula mitral e obstrução no efluxo do ventrículo esquerdo tal como estenose da aorta ou cardiomiopatia hipertrófica.

Insuficiência renal:

Em caso de insuficiência 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 4.2 “Posologia e modo de administração”), e a dose de manutenção de acordo com a resposta do doente ao tratamento. A monitorização, periódica, do potássio e da creatinina faz parte da prática médica normal nestes doentes (ver 4.8 “Efeitos indesejáveis”).

Em doentes com insuficiência cardíaca sintomática, a hipotensão na sequência do início da terapêutica com inibidores da ECA 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 inibidores da ECA, foram observados aumentos da ureia sanguínea e creatinina sérica, normalmente reversíveis com a descontinuação do tratamento. Este efeito é mais provável em 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 e nomes associados>.

Alguns doentes hipertensos sem doença vascular renal preexistente aparente, apresentaram aumentos da ureia sanguínea e da creatinina sérica, normalmente baixos e transitórios, especialmente quando o <COVERSYL e nomes associados> foi administrado concomitantemente com um diurético. A ocorrência deste efeito é mais provável em doentes com insuficiência renal preexistente. Pode ser necessária a redução da posologia e/ou a descontinuação do diurético e/ou do <COVERSYL e nomes associados>.

Doentes hemodialisados:

Foram referidas reacções do tipo anafiláctico 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 e nomes associados> em doentes com um transplante renal recente.

Hipersensibilidade/Angioedema:

Foi notificado raramente em doentes tratados com um inibidor da ECA, incluindo o perindopril angioedema da face, das extremidades, dos lábios, das mucosas, da língua, da glote e/ou da laringe (ver 4.8 “Efeitos indesejáveis”). Nestes casos o perindopril deve ser imediatamente interrompido e iniciada monitorização adequada até ao completo desaparecimento dos sintomas.

Quando o edema só atinge a face e os lábios, a evolução é em geral benigna, regredindo sem tratamento, apesar dos antihistamínicos serem 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 e pode provocar uma obstrução das vias aéreas, deve ser rapidamente instituído tratamento de

emergência que inclua 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 inibidores da ECA causam uma taxa mais elevada de angioedema em doentes de raça negra do que em doentes de raça não negra.

Os doentes com história de angioedema não associado à terapêutica com um inibidor da ECA, podem ter um risco aumentado de angioedema quando em tratamento com um inibidor da ECA (ver 4.3 contra-indicações).

Reacções do tipo anafiláctico durante a aferese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL):

Foram relatados, raramente, casos de doentes que sofreram reacções do tipo anafiláctico, com risco de vida, ao receberem inibidores da ECA durante a aferese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano. Estas reacções foram evitadas com a interrupção temporária da terapêutica com o inibidor da ECA antes de cada aferese.

Reacções anafilácticas durante a dessensibilização:

Doentes que receberam inibidores da ECA durante tratamentos de dessensibilização (p. ex.: com veneno de himenópteros) sofreram reacções do tipo anafiláctico. Nos mesmos doentes, estas reacções foram evitadas quando os inibidores da ECA foram interrompidos temporariamente, no entanto reapareceram após readministração inadvertida.

Insuficiência hepática:

Os inibidores da ECA têm sido associados raramente a um síndrome que começa com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante e (por vezes) morte. O mecanismo deste síndrome não está esclarecido. Os doentes medicados com inibidores da ECA que desenvolvam icterícia ou elevação marcada das enzimas hepáticas devem descontinuar o tratamento com o inibidor da ECA e fazer seguimento médico apropriado (ver 4.8 Efeitos indesejáveis).

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 factores 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 factores de risco, especialmente em caso de insuficiência renal preexistente. Alguns destes doentes desenvolveram infecções graves, as quais nalguns casos não responderam a terapêutica antibiótica intensiva. Se o perindopril for usado nestes doentes, recomenda-se a monitorização periódica do hemograma (série branca) e os doentes devem ser instruídos na detecção de qualquer sinal precoce de infecção.

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 renina baixa 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, é persistente e desaparece com a descontinuação 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 com potencial hipotensor, o <COVERSYL e nomes associados> 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.

Hipercaliémia:

Foi observado em alguns doentes tratados com inibidores da ECA, incluindo perindopril, aumentos do potássio sérico. Os doentes em risco de hipercaliémia incluem os que têm insuficiência renal, diabetes mellitus não controlada, ou os que utilizam concomitantemente diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio e ainda os doentes a tomar simultaneamente outros medicamentos associados ao aumento do potássio sérico (ex.: heparina). Se o uso concomitante dos medicamentos acima mencionados for considerado apropriado, recomenda-se uma monitorização regular do potássio sérico.

Doentes diabéticos:

Em doentes diabéticos tratados com antidiabéticos orais ou insulina, o controlo da glicémia deve ser rigorosamente monitorizado durante o primeiro mês de tratamento com um inibidor da ECA (ver 4.5 “Interacções medicamentosas e outras formas de interacção”, Antidiabéticos).

Lítio:

A combinação de lítio e perindopril não é geralmente recomendada (ver 4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção)

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

A combinação de perindopril com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio não é geralmente recomendada (ver 4.5 “Interacções medicamentosas e outras formas de interacção”).

Gravidez e Aleitamento:

(Ver secção 4.3 “Contra-indicações” e secção 4.6 “Gravidez e aleitamento”).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Diuréticos:

Em doentes a fazer diuréticos e especialmente nos que têm depleção de volume e/ou de sal, pode ocorrer uma excessiva redução da pressão arterial após o início da terapêutica com um inibidor da ECA. A possibilidade de efeitos hipotensores pode ser reduzida pela descontinuação do diurético, aumento da volémia ou pela toma de sal antes do início da terapêutica que deve ser iniciada com doses baixas e aumento progressivo de perindopril.

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

Apesar de normalmente os níveis de potássio permanecerem dentro dos limites normais, pode ocorrer hipercaliémia em alguns doentes tratados com perindopril. Diuréticos poupadores de potássio (espirolactona, triantereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a aumentos significativos no potássio sérico. Assim a combinação de perindopril com os fármacos acima mencionados não é recomendada (ver secção 4.4). Se a utilização concomitante for indicada devido a hipocaliémia demonstrada devem ser usados com precaução e sob monitorização frequente dos níveis de potássio.

Lítio:

Foram notificados durante a administração concomitante de lítio e inibidores da ECA aumentos reversíveis das concentrações séricas e toxicidade do lítio. O uso concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar o risco de toxicidade por lítio e agravar o risco já aumentado de toxicidade do lítio quando associado aos inibidores da ECA. A utilização de perindopril com lítio não é recomendada, mas se a associação for necessária, deve ser feita uma cuidadosa monitorização dos níveis séricos do lítio (ver 4.4)

Anti-inflamatórios não esteroides (AINE) incluindo aspirina $\geq 3\text{g/dia}$:

A administração de anti inflamatórios não esteroides pode reduzir o efeito anti-hipertensor dos inibidores da ECA. Para além disso, os AINE e os inibidores da ECA exercem um efeito aditivo no aumento do potássio sérico que pode resultar numa deterioração da função renal. Estes efeitos são, normalmente, reversíveis. Pode ocorrer raramente insuficiência renal aguda, especialmente em doentes com a função renal comprometida tal como nos doentes idosos ou desidratados.

Anti hipertensores e vasodilatadores:

A utilização 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.

Antidiabéticos:

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

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, betabloqueantes, nitratos:

O perindopril pode ser utilizado concomitantemente com ácido acetilsalicílico (quando usado como trombolítico) outros trombolíticos, betabloqueantes e /ou nitratos.

Antidepressores tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos:

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

Simpaticomiméticos:

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

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez:

<COVERSYL e nomes associados> não deve ser usado durante o primeiro trimestre da gravidez. Quando uma gravidez é planeada ou está confirmada, a transferência para um tratamento alternativo deve ser iniciada o mais cedo possível. Não foram realizados em humanos estudos controlados com inibidor da ECA, mas num número limitado de casos com exposição durante o primeiro trimestre não parece terem existido malformações consistente com fetotoxicidade humana, conforme abaixo descrito.

O perindopril está contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez.

A exposição prolongada a um inibidor da ECA durante o segundo e terceiro trimestres induz fetotoxicidade humana (diminuição da função renal, oligoâmnios, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver 5.3 “Dados de segurança pré-clínica”).

Se a exposição ao perindopril tiver ocorrido a partir do segundo trimestre da gravidez, recomenda-se uma avaliação da função renal e do crânio, por ultra-sonografia.

Aleitamento:

Não se dispõe de dados sobre a excreção do perindopril no leite humano. Deste modo, não se recomenda a utilização de <COVERSYL e nomes associados> em mulheres que amamentam.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Durante a condução de veículos ou utilização de máquinas deve ser tido em consideração que podem ocorrer ocasionalmente tonturas ou cansaço.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados durante tratamentos com perindopril e classificados com a seguinte frequência:

Muito frequentes ($>1/10$); frequentes ($>1/100$, $<1/10$); pouco frequentes ($>1/1000$, $<1/100$); raros ($>1/10000$, $<1/1000$); muito raros ($<1/10000$), incluindo comunicações isoladas.

Perturbações do foro psiquiátrico:

Pouco frequentes: alterações do humor ou perturbações do sono

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: dor de cabeça, tontura, vertigem, parestesia

Muito raro: confusão

Afecções oculares:

Frequentes: distúrbios da visão

Afecções do ouvido e do labirinto:

Frequentes: zumbidos

Cardiopatias e vasculopatias:

Frequentes: hipotensão e efeitos relacionados com hipotensão

Muito raro: arritmia, angina de peito, enfarte do miocárdio e AVC, possivelmente secundário a excessiva hipotensão em doentes de alto risco (ver 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Frequentes: tosse, dispneia

Pouco frequentes: broncoespasmo

Muito raro: pneumonia eosinófila, rinite

Doenças gastrointestinais:

Frequentes: náuseas, vômitos, desconforto abdominal, disgueusia, dispepsia, diarreia, obstipação

Pouco frequentes : secura de boca

Muito raro: pancreatite

Afecções hepato-biliares:

Muito raros: hepatite citolítica ou colestática (ver 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: rash, prurido

Pouco frequentes: angioedema da face, extremidades, lábios, mucosas, língua, glote e/ou laringe, urticária (ver 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Muito raros: eritema multiforme

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Frequentes: câibras musculares.

Doenças renais e urinárias:

Pouco frequentes: insuficiência renal

Muito raros: falência renal aguda

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Pouco frequentes: impotência

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Frequentes: astenia

Pouco frequentes: sudção

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Foram notificados raramente diminuição na hemoglobina e hematócrito, trombocitopenia, leucopenia/neutropenia e casos de agranulocitose ou pancitopenia. Em doentes com deficiência congénita de G-6PDH, foram notificados muito raramente casos de anemia hemolítica (ver 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Exames complementares de diagnóstico:

Pode ocorrer, especialmente em presença de insuficiência renal, falência cardíaca grave e hipertensão renovascular, aumento dos valores da ureia sanguínea e da creatinina plasmática e hipercaliémia reversível com a descontinuação do tratamento. Foi notificado raramente aumento das enzimas hepáticas e da bilirubina.

Ensaaios clínicos:

Durante o período aleatório do estudo EUROPA só foram recolhidos os eventos adversos graves. Poucos doentes sofreram eventos 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 (6,0% (n=366)) do que com placebo (2,1% (n=129)).

4.9 Sobredosagem

Os dados disponíveis sobre a sobredosagem no Homem são limitados. Os sintomas associados a uma sobredosagem com inibidores da ECA podem incluir hipotensão, choque circulatório, alterações electrolíticas, falência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, vertigens, ansiedade e tosse.

O tratamento recomendado para a sobredosagem é a administração por perfusão intravenosa de uma solução salina normal. Se ocorrer hipotensão o doente deve ser colocado em posição de choque. Se disponível, pode também ser considerado o tratamento por perfusão de angiotensina II e/ou catecolaminas por via intravenosa. O perindopril pode ser removido da circulação geral por hemodiálise (ver 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”, doentes hemodialisados). Recomenda-se terapêutica pacemaker em caso de bradicardia resistente à terapia. Os sinais vitais, electrolitos no soro e concentrações de creatinina devem ser monitorizados permanentemente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC:C09A A04

O perindopril é um inibidor do 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 inactivo. A inibição da ECA resulta numa redução da angiotensina II no plasma, que conduz ao aumento da actividade 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 inactiva a bradicinina, a inibição da ECA também resulta numa actividade aumentada dos sistemas caliceíno-cinina circulantes e locais (activando também o sistema prostaglandina). É possível que este mecanismo contribua para a acção

hipotensora dos inibidores da ECA e seja parcialmente responsável por alguns dos seus efeitos secundários (por ex.: a tosse).

O perindopril actua através do seu metabolito activo, o perindoprilato. Os outros metabolitos não exercem um efeito inibitório da actividade da ECA *in vitro*.

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 actividade 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 efeito “rebound”.

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 inibidor da ECA a uma tiazida também diminui o risco de hipocaliémia induzida pelo tratamento diurético.

Insuficiência cardíaca:

<COVERSYL e nomes associados> reduz o trabalho cardíaco por uma diminuição na pré 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 mg de <COVERSYL e nomes associados> 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 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 antilipídicos e beta-bloqueadores.

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 8 mg uma vez por dia resultou numa significativa redução absoluta no “end-point” 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 “end-point” primário em comparação com o placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral, a absorção do perindopril é rápida e a concentração plasmática máxima atinge-se em 1 hora. A biodisponibilidade é de 65 a 70 %.

Cerca de 20% da quantidade total de perindopril absorvido é transformado em perindoprilato, o metabolito activo. Além do perindoprilato activo o perindopril dá origem a cinco metabolitos, todos inactivos. O tempo de semi-vida plasmático do perindopril é de 1 hora. A concentração plasmática máxima do perindoprilato é atingida em 3 a 4 horas.

Como a ingestão de alimentos diminui a transformação em perindoprilato, e portanto a sua biodisponibilidade, <COVERSYL e nomes associados> deve ser administrado por via oral, numa única toma diária, de manhã antes duma refeição.

O volume da distribuição é cerca de 0,2 l/kg para o perindoprilato livre. A ligação às proteínas é pouco importante, (a ligação do perindoprilato à enzima de conversão da angiotensina é inferior a 30%), mas está dependente da concentração plasmática.

O perindoprilato é eliminado por via urinária e a semi-vida da sua fracção livre é aproximadamente 3 a 5 horas. A dissociação da ligação do perindoprilato à enzima de conversão da angiotensina conduz a uma semi-vida de eliminação "efectiva" de 25 horas, conduzindo ao estado estacionário em 4 dias.

Não se observou acumulação do perindopril após administração repetida.

A eliminação do perindoprilato está diminuída nos indivíduos idosos, nos doentes com insuficiência cardíaca ou insuficiência renal. O ajustamento posológico em doentes com insuficiência renal é desejável em função do grau de insuficiência renal (depuração da creatinina).

A depuração do perindoprilato por diálise é de 70 ml/mn.

A cinética do perindopril é modificada em doentes com cirrose: a depuração hepática da molécula original é reduzida para metade. Contudo a quantidade de perindoprilato formado não é reduzida e, deste modo, não é necessário ajustamento posológico (ver também secções 4.2 “Posologia e modo de administração” e 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

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 (ratinhos, ratos, coelhos e macacos) não demonstraram sinais de embriotoxicidade ou teratogenicidade. Contudo, os inibidores da ECA, 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.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos Excipientes

<[A aplicar por via nacional]>

6.2 Incompatibilidades

<[A aplicar por via nacional]>

6.3 Prazo de validade

<[A aplicar por via nacional]>

6.5 Precauções especiais de conservação

<[A aplicar por via nacional]>

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

<[A aplicar por via nacional]>

6.6 Instruções de utilização, manipulação e eliminação

<[A aplicar por via nacional]>

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[Ver anexo I - a aplicar por via nacional]>

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

<[A aplicar por via nacional]>

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

<[A aplicar por via nacional]>

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO