

Coversyl Plus™

Comprimidos simples

**Laboratórios Servier do Brasil
LTDA**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

COVERSYL PLUS™

Perindopril erbumina 4mg + indapamida 1,25mg

APRESENTAÇÕES:

Comprimidos simples em embalagem com 30 comprimidos, contendo 4,00mg/1,25mg de perindopril erbumina/indapamida.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de COVERSYL PLUS™ contém:

perindopril erbumina.....	4,00 mg
correspondente a 3,338 mg de perindopril	
indapamida	1,25 mg
excipientes q.s.p	1 comprimido

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

COVERSYL PLUS™ é indicado no tratamento da hipertensão arterial essencial.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Farmacologia clínica:

Os estudos em duplo-cego utilizando métodos que permitem objetivar e quantificar a atividade de COVERSYL® (perindopril) sobre a inibição da enzima de conversão da angiotensina, promovendo a melhora da hipertensão arterial, confirmaram as propriedades farmacológicas deste medicamento no homem.

Clínica:

Os estudos realizados em duplo-cego colocam em evidência a atividade terapêutica de COVERSYL® (perindopril) no tratamento da hipertensão arterial:

- a dose habitual e eficaz na hipertensão arterial de leve a moderada é de 4mg por dia, administrados em tomada única;
- a eficácia mantém-se durante todo o nictêmero. O pico de efeito anti-hipertensivo é obtido 4 a 6 horas após uma tomada única de perindopril;
- a baixa da pressão, com a administração diária de 4mg ocorre, nos pacientes que respondem, da seguinte forma: 65 % do efeito máximo sobre a pressão diastólica é obtido em 11 dias; o efeito máximo se obtém após 1 a 2 meses de tratamento, mantendo-se a seguir sem perda de eficácia;
- a parada do tratamento não é acompanhada de efeito rebote;
- as propriedades vasodilatadoras e restauradoras da elasticidade dos grandes troncos arteriais, tanto quanto a redução da hipertrofia ventricular esquerda, estão confirmadas no homem;
- a associação com um diurético potencializa o efeito anti-hipertensivo.

• Em pacientes com doença cerebrovascular:

Um estudo multicêntrico, internacional, duplo cego, randomizado e controlado com placebo (PROGRESS) avaliou o impacto de um esquema terapêutico de 4 anos (perindopril, sozinho ou em combinação com o diurético indapamida) sobre o risco de recorrência do AVC (acidente vascular cerebral) em pacientes com história de doença cerebrovascular.

O desfecho primário foi AVC.

Após um período de “run in” inicial com COVERSYL® (perindopril) 2mg durante duas semanas uma vez ao dia, 4mg foram administrados por mais duas semanas quando necessário, a dose poderia ser ampliada para até 8mg. Em seguida, 6105 pacientes foram randomizados para placebo (n=3054) ou COVERSYL® (perindopril) sozinho ou associado a indapamida (n=3051). Indapamida foi associada exceto quando o paciente tinha uma indicação formal ou contra-indicação para o uso de diurético.

Estes tratamentos eram prescritos em adição às terapias convencionais já em uso para tratamento do AVC e/ou hipertensão ou qualquer outra patologia associada.

Todos os pacientes randomizados tinham uma história pregressa de doença cerebrovascular (AVC ou Ataque Isquêmico Transitório) nos últimos 5 anos. Não havia critério para inclusão baseado em cifras tensionais: 2916 pacientes eram hipertensos e 3189 eram normotensos.

Após uma média de acompanhamento de 3,9 anos, houve uma redução da pressão arterial (sistólica e diastólica) em média de 9,0/4,0 mmHg e uma redução significativa de 28% (95% CI [17;38], p<0.0001) no risco de recorrência do AVC (tanto isquêmico quanto hemorrágico) foi observada no grupo de pacientes tratados em comparação com o grupo placebo (10,1% vs 13,8%).

Além disso, ainda foram observadas reduções significativas no risco de:

- AVC fatal ou incapacitante (4,0% vs 5,9% correspondendo a 33% de redução de risco);
- Eventos cardiovasculares totais, definidos como morte vascular, infarto do miocárdio não fatal e AVC não fatal (15,0% vs 19,8% correspondendo a 26% de redução de risco);
- Demência relacionada ao AVC (1,4% vs 2,1% correspondendo a uma redução de risco de 34%) e declínio cognitivo severo relacionado ao AVC (1,6% vs 2,8% correspondendo a 45% de redução de risco).

Estes benefícios terapêuticos foram observados independente do fato do paciente ser hipertenso ou não, independente da idade, sexo, subtipo do AVC ou presença de diabetes.

Os resultados do PROGRESS demonstram que esta terapia por cinco anos resultaria em se evitar um AVC para cada 23 pacientes tratados e um evento cardiovascular maior a cada 18 pacientes tratados.

Referências Bibliográficas: PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. European Heart Journal 2003; 24: 475-484.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

COVERSYL PLUS™ é a associação do perindopril erbumina, um inibidor da enzima conversora de angiotensina, e indapamida, um diurético clorosulfamiloado. Suas propriedades farmacológicas são resultado das propriedades de cada um dos compostos considerados separadamente, além daqueles decorrentes da ação sinérgica aditiva dos dois produtos quando combinados.

Mecanismo da ação:

Ligado ao COVERSYL PLUS™:

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

Ligado ao perindopril

O perindopril é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) que converte a angiotensina I em angiotensina II, uma substância vasoconstritora; além disso a enzima estimula a secreção de aldosterona pelo córtex adrenal e estimula a degradação da bradicinina, uma substância vasodilatadora, em heptapeptídeos inativos.

Isto resulta em:

- uma diminuição da secreção de aldosterona;
- uma elevação da atividade renina plasmática, uma vez que a aldosterona não exerce nenhum tipo de feedback negativo;
- uma redução das resistências periféricas totais com uma ação preferencial sobre os plexos vasculares dos músculos e dos rins, sem que esta redução seja acompanhada de retenção de água e sal e nem de taquicardia reflexa, em tratamento crônico.

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

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

O perindopril reduz o trabalho cardíaco:

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

Estudos em pacientes com insuficiência cardíaca têm demonstrado:

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

As provas de esforço são igualmente melhoradas.

Ligado à indapamida

A indapamida é um derivado sulfonamídico contendo um núcleo indólico, farmacologicamente semelhante aos diuréticos tiazídicos. Indapamida inibe a reabsorção do sódio ao nível do segmento cortical de diluição. Ela aumenta a excreção urinária de sódio e cloretos e, em menor escala, a excreção de potássio e magnésio, aumentando a diurese e exercendo uma ação anti-hipertensiva.

Efeitos farmacodinâmicos

- Ligados ao COVERSYL PLUS™:

Nos pacientes hipertensos, independente da idade, COVERSYL PLUS™ exerce um efeito anti-hipertensivo dose-dependente sobre as pressões arteriais diastólica e sistólica, tanto no paciente em posição supina ou em pé.

PICXEL, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, via ecocardiograma, demonstrou os efeitos da combinação perindopril/indapamida em monoterapia de HVE versus enalapril.

No estudo PICXEL, pacientes hipertensos com HVE (definido pelo índice de massa ventricular esquerda (IMVE) >120 g/m² em homens e >100 g/m² em mulheres) foram randomizados durante um ano de tratamento: perindopril 2mg/indapamida 0,625mg ou enalapril 10mg, em uma administração diária. A dose pode ser ajustada de acordo com o controle da pressão sanguínea até perindopril 8mg/indapamida 2,5mg ou enalapril 40mg em uma administração diária. Somente 34% dos pacientes foram tratados com perindopril 2mg/indapamida 0,625mg (versus 20% com enalapril 10mg).

No final do tratamento, IMVE foi significativamente reduzido no grupo perindopril/indapamida (-10,1 g/m²) do que no grupo enalapril (-1,1 g/m²) na população total dos pacientes randomizados. A diferença na variação de IMVE entre os dois grupos foi de -8,3 g/m² (CI 95% (-11,5, -5,0), p<0,0001). Um efeito mais expressivo no IMVE foi atingido com a dose de 8 mg de perindopril e 5 mg de indapamida.

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

- Ligadas ao perindopril:

O perindopril é ativo em todos os estágios da hipertensão arterial: leve, moderada ou grave. A redução nas pressões arteriais sistólica e diastólica é observada tanto no paciente deitado quanto em pé.

A atividade anti-hipertensiva é máxima entre a 4^a e a 6^a hora após a administração de uma dose única e é mantida por no mínimo 24 horas.

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

Nos pacientes que respondem ao tratamento, a normalização da pressão arterial é alcançada após 1 mês de tratamento e é mantida sem desenvolvimento de tolerância.

A interrupção do tratamento não causa hipertensão de rebote.

O perindopril possui propriedades vasodilatadoras, restaura a elasticidade das artérias de grande calibre, corrige as alterações histomorfométricas do sistema arterial e reduz a hipertrofia do ventrículo esquerdo. Quando necessária, a combinação de um inibidor da ECA com um diurético tiazídico resulta em uma sinergia de tipo aditiva. Esta associação também pode diminuir o risco de hipocalcemia relacionada à administração do diurético isoladamente.

- Ligadas à indapamida:

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

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

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

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

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

Dados de estudos clínicos do duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Dois grandes estudos randomizados controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) examinaram o uso da combinação de um inibidor da ECA com um bloqueador do receptor de angiotensina II.

ONTARGET foi um estudo realizado em pacientes com histórico de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhadas de evidência de lesão de órgãos-alvo. VA Nephron-D foi um estudo em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não demonstraram qualquer efeito benéfico significativo na função renal e/ou resultados cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um aumento do risco de hipercalemia, lesão renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com a monoterapia.

Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados também são relevantes para outros inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores de angiotensina II.

Inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina II não devem, portanto, serem utilizados concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) foi um estudo destinado a testar o benefício da adição de alisquireno a uma terapia padrão de um inibidor da ECA ou um bloqueador do receptor da angiotensina II em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença crônica renal, doença cardiovascular, ou ambos. O estudo foi interrompido precocemente devido a um risco aumentado de eventos adversos. Morte cardiovascular e acidente vascular cerebral foram numericamente mais frequentes no grupo de alisquireno do que no grupo placebo e os eventos adversos e os eventos adversos de interesse sérios (hipercalemia, hipotensão e disfunção renal) foram notificados mais frequentemente no grupo de alisquireno do que no grupo placebo.

Uso pediátrico: Nenhum dado está disponível em crianças.

Propriedades farmacocinéticas:

Ligadas ao COVERSYL PLUS™

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

- Ligadas ao perindopril:

Absorção e biodisponibilidade

O perindopril é rapidamente absorvido por via oral e o pico de concentração é atingido em 1 hora. O tempo de meia-vida do perindopril é de 1 hora.

A ingestão de alimentos diminui a transformação em perindoprilato, e conseqüentemente sua biodisponibilidade, por isso o perindopril erbumina deve ser administrado por via oral, em dose diária única pela manhã antes da refeição.

Distribuição

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

Biotransformação

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

Eliminação

O perindoprilato é eliminado pela via urinária e a meia-vida terminal da fração não-ligada é de cerca de 17 horas, resultando em estado estacionário dentro de 4 dias.

Linearidade/não-linearidade

Uma relação linear entre a dose de perindopril administrada e sua exposição no plasma foi demonstrada.

Idosos

A eliminação de perindoprilato é diminuída em idosos, e também em pacientes nos portadores de insuficiência cardíaca ou renal.

Insuficiência renal

O ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal é aconselhável dependendo do grau de insuficiência do paciente (clearance de creatinina).

Em caso de diálise

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

Cirrose

No paciente cirrótico, a cinética do perindopril é modificada: o clearance hepático do perindopril é reduzido à metade. No entanto, a quantidade de perindoprilato formado não é reduzida e por essa razão não há necessidade de se fazer um ajuste na posologia.

• Ligadas à indapamida

Absorção

A indapamida é rápida e totalmente absorvida no trato digestivo.

O pico plasmático máximo é atingido no ser humano em torno da 1ª hora após a administração oral do produto.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é de 79%.

Biotransformação e eliminação

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

Populações especiais

Insuficiência renal

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

Dados de segurança pré-clínicos

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

Estudos pré-clínicos realizados separadamente com perindopril e indapamida não demonstraram nenhum potencial genotóxico, ou cancerígeno. Os estudos de toxicologia de reprodução não mostraram embriotoxicidade ou teratogenicidade e a fertilidade não foi prejudicada.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

COVERSYL PLUS™ não deve ser administrado nos seguintes casos:

- Ligadas ao perindopril:
 - hipersensibilidade ao perindopril, ou a outros inibidores da ECA;
 - histórico de angioedema (edema de Quincke) associado com o uso prévio de um inibidor da ECA (veja item 5);
 - angioedema hereditário/idiopático;
 - segundo e terceiro trimestres de gravidez (veja item 5);
 - uso concomitante com produtos que contenham alisquireno em pacientes com diabetes mellitus ou insuficiência renal (Taxa de Filtração Glomerular - TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (veja itens 3 e 6);
 - uso concomitante com sacubitril/valsartana (veja itens 5 e 6);
 - tratamentos extracorporais que promovam o contato do sangue com superfícies carregadas negativamente (ver item 6);
 - significativa estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria renal em rim funcional único (veja item 5).

- Ligadas à indapamida
 - hipersensibilidade à indapamida ou às sulfonamidas;
 - insuficiência renal grave (clearance da creatinina < 30 mL/min);
 - encefalopatia hepática;
 - insuficiência hepática grave;
 - hipocalemia;
 - durante a amamentação (veja item 5);
 - como regra geral, não é recomendado o uso em associação com medicamentos não antiarrítmicos causadores de “torsades de pointes” (veja item 6).

- Ligadas ao COVERSYL PLUS™
 - hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

Devido à falta de dados terapêuticos disponíveis, COVERSYL PLUS™ não deve ser utilizado em:

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS:

- Ligadas ao COVERSYL PLUS™:

Lítio

O uso de lítio em combinação com COVERSYL PLUS™ não é recomendado (veja item 6).

- Ligadas ao perindopril

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Há evidências de que o uso concomitante de inibidores da ECA, bloqueadores do receptor da angiotensina II ou alisquireno aumenta o risco de hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda). O bloqueio duplo do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II ou alisquireno não é recomendado (veja itens 3 e 6).

Se a terapia do bloqueio duplo é considerada absolutamente necessária, esta apenas deve ocorrer sob supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização cuidadosa e frequente da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Inibidores da ECA e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

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

A combinação de perindopril e medicamentos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio geralmente não é recomendado (veja item 6).

Neutropenia / Agranulocitose/ Trombocitopenia/ Anemia

Neutropenia, agranulocitose, trombocitopenia e anemia foram reportados em pacientes que receberam inibidores da ECA. Em pacientes com função renal normal e nenhum outro fator de complicação, raramente a neutropenia ocorre.

O perindopril deve ser usado com extrema atenção em pacientes com doença vascular do colágeno, terapia imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procainamida, ou uma combinação desses fatores de complicação, especialmente se houver comprometimento da função renal pré-existente. Alguns desses pacientes têm desenvolvido infecções sérias que em alguns casos, não responderam à terapia intensiva com antibióticos. Se perindopril for utilizado nesses pacientes, um monitoramento periódico da contagem das células brancas do sangue é recomendado e os pacientes devem ser orientados a relatar qualquer sinal de infecção (por exemplo, dor de garganta, febre) (veja itens 6 e 9).

Hipertensão renovascular

Existe um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal quando o paciente com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria num único rim funcional é tratado com inibidores da ECA (veja item 4). O tratamento com diuréticos pode ser um fator contributivo. A perda da função renal pode ocorrer com apenas pequenas alterações na creatina sérica, mesmo em pacientes com estenose unilateral da artéria renal.

Hipersensibilidade/Angioedema

Angioedema da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe foram raramente relatados em pacientes tratados com inibidor da ECA, incluindo perindopril (veja item 9). Isto pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. Nesses casos, o tratamento com perindopril deve ser interrompido imediatamente e deve ser iniciada uma monitorização adequada para garantir a resolução completa dos sintomas antes de liberar o paciente. Nos casos em que o inchaço envolve somente a face e lábios, a condição geralmente é resolvida sem tratamento, embora os anti-histamínicos sejam utilizados para aliviar os sintomas.

Angioedema associado a edema de laringe pode ser fatal. Nos casos de edema da língua, glote ou laringe que podem ocasionar obstrução das vias aéreas, deve-se administrar rapidamente terapia apropriada que pode incluir uma solução por via subcutânea de epinefrina 1/1000 (0,3 mL a 0,5 mL) e/ou medidas para garantir a desobstrução dessas vias.

Pacientes negros que utilizaram inibidores da ECA apresentaram uma incidência maior de angioedema em comparação com os demais pacientes.

Pacientes com histórico de angioedema não relacionado à terapia com inibidor da ECA podem apresentar maior risco de angioedema durante o tratamento com inibidor da ECA (veja item 4).

Angioedema intestinal foi raramente reportado em pacientes tratados com inibidores da ECA. Esses pacientes apresentam dor abdominal (com ou sem náuseas ou vômitos). Em alguns casos não houve angioedema facial prévio e os níveis de esterase C-1 estavam normais. O angioedema foi diagnosticado por procedimentos incluindo tomografia abdominal, ultrassonografia ou durante cirurgia e os sintomas desapareceram após a interrupção do tratamento com o inibidor da ECA. O angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial de pacientes em tratamento com inibidores da ECA que apresentem dor abdominal.

A combinação de perindopril com sacubitril/valsartana é contraindicada devido ao aumento do risco de angioedema (veja item 4). Sacubitril/valsartana não deve ser iniciado até 36 horas após administração da última dose de perindopril. Se o

tratamento com sacubitril/valsartana for interrompido, a terapia com perindopril não deve ser iniciada em até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartana (veja itens 4 e 6). O uso concomitante de outros inibidores da neprilisina (por exemplo: racecadotril) e inibidores da ECA também pode aumentar o risco de angioedema (veja item 6). Portanto, é necessária uma avaliação cuidadosa do risco-benefício antes de iniciar o tratamento com inibidores da neprilisina (por exemplo: racecadotril) em pacientes em uso de perindopril.

Uso concomitante de inibidores de mTOR (por exemplo: sirolimo, everolimo, temsirolimo):

Os pacientes que fazem uso concomitante com inibidores da mTOR (por exemplo: sirolimo, everolimo, temsirolimo) podem aumentar o risco angioedema (por exemplo: inchaço das vias aéreas ou língua, com ou sem insuficiência respiratória) (veja item 6).

Reações anafiláticas durante dessensibilização

Raros casos de reações anafiláticas prolongadas com risco de vida foram relatados em pacientes tratados com um inibidor da ECA quando sofreram dessensibilização com veneno de himenópteros (abelhas, vespas). O tratamento com inibidores da ECA deve ser iniciado com precaução em pacientes alérgicos tratados com dessensibilização e deve ser evitado em pacientes que estejam fazendo imunoterapia com veneno.

Essas reações são evitadas quando se interrompe temporariamente, por no mínimo 24 horas antes, o tratamento com inibidor da ECA em pacientes que necessitam tanto deste tratamento quanto de dessensibilização.

Reações Anafiláticas durante aféreses de LDL

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

Pacientes submetidos à hemodiálise

Reações anafiláticas têm sido reportadas em pacientes tratados com um inibidor da ECA e concomitantemente dialisados com membranas de alta permeabilidade (exemplo: NA 69®).

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

Aldosteronismo primário

Pacientes com hiperaldosteronismo primário geralmente não responderão a drogas anti-hipertensivas que atuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Portanto, o uso deste produto não é recomendado.

Gravidez

O tratamento com os inibidores da ECA não deve ser iniciado durante a gravidez. A menos que a terapêutica com esta classe de medicamentos seja considerada essencial, as pacientes que estão planejando engravidar devem modificar o tratamento anti-hipertensivo para um tratamento alternativo, com um perfil de segurança estabelecido para utilização na gravidez. Quando a gravidez for diagnosticada, o tratamento com os inibidores da ECA deve ser interrompido imediatamente e, caso seja apropriado, uma terapia alternativa deve ser iniciada (veja item 4).

• Ligadas à indapamida:

Encefalopatia hepática

Nos casos em que a função hepática está comprometida, os diuréticos tiazídicos e os diuréticos relacionadas com as tiazidas podem causar, principalmente em casos de desequilíbrio eletrolítico, encefalopatia hepática que pode progredir para coma hepático. Neste caso, a administração do diurético deve ser suspensa imediatamente.

Fotossensibilidade

Casos de reações de fotossensibilidade foram relatados com tiazidas e os diuréticos tiazídicos relacionados (veja item 9). Se ocorrer reação de fotossensibilidade durante o tratamento, recomenda-se a interrupção do tratamento. Se o retorno do tratamento com o diurético for considerado necessário, é recomendada a proteção das áreas expostas ao sol ou raios UVA artificiais.

PRECAUÇÕES DE USO:

• Ligadas ao COVERSYL PLUS™:

Insuficiência renal

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

Em certos pacientes hipertensos sem lesões renais aparentes pré-existentes e para os quais os parâmetros laboratoriais sugerem insuficiência renal funcional, o tratamento deve ser interrompido e eventualmente retomado, seja com a posologia reduzida ou pela administração de apenas um dos componentes.

Nestes pacientes, o acompanhamento médico habitual recomenda um monitoramento periódico do potássio e da creatinina, após 2 semanas de tratamento e, em seguida, a cada 2 meses durante o período de estabilidade terapêutica. Foram relatados casos de insuficiência renal, principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca grave ou insuficiência renal subjacente com estenose da artéria renal.

Este medicamento, geralmente não é recomendado em casos de estenose arterial renal bilateral ou em pacientes que tenham apenas um único rim em funcionamento.

Hipotensão e desequilíbrio hidroeletrólítico

Existe um risco de hipotensão súbita em pacientes com depleção sódica pré-existente (principalmente em pacientes com estenose da artéria renal). Portanto, devem ser realizados testes sistemáticos para sinais clínicos de depleção de água e eletrólitos, que podem surgir por ocasião de um episódio intercorrente de diarreia ou vômitos. O monitoramento regular dos eletrólitos plasmáticos deve ser realizado nesses pacientes.

Uma hipotensão acentuada pode necessitar de perfusão intravenosa de solução salina isotônica.

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

Níveis de potássio

A associação de perindopril e indapamida não exclui o aparecimento de uma hipocalemia, especialmente nos pacientes diabéticos ou nos pacientes com insuficiência renal. Tal como acontece com qualquer anti-hipertensivo contendo um diurético, a monitorização regular do potássio plasmático deverá ser efetuada.

Excipientes

COVERSYL PLUS™ contém lactose e, conseqüentemente, não deve ser administrado a pacientes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glicose-galactose.

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

Devido a presença da lactose, este medicamento é contraindicado em casos de galactosemia, síndrome de má absorção de glicose e galactose ou deficiência de lactase.

Efeitos na capacidade de condução de veículos e uso de máquinas

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

Gravidez, fertilidade e lactação

Dado os efeitos dos componentes individuais neste produto combinado sobre gravidez e lactação, COVERSYL PLUS™ não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez. COVERSYL PLUS™ está contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez.

COVERSYL PLUS™ está contra-indicado durante a lactação. Por conseguinte, deve ser tomada uma decisão de interromper a enfermagem ou descontinuar o COVERSYL PLUS™ tendo em conta a importância desta terapia para a mãe.

Os estudos de toxicidade reprodutiva não mostraram efeito sobre a fertilidade em ratos do sexo feminino e masculino. Não se prevê nenhum efeito sobre a fertilidade humana.

Atletas

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

• Ligadas ao perindopril:

Tosse

Uma tosse seca foi relatada em pacientes que fizeram uso de inibidores da ECA. A tosse é caracterizada por ser persistente e pelo seu desaparecimento quando o tratamento é interrompido. A ocorrência desse sintoma deve ser considerada de etiologia iatrogênica. Se o uso de um inibidor da ECA demonstrar ser indispensável, a continuação do tratamento deve ser avaliada.

Crianças e adolescentes

A eficácia e a segurança do perindopril, isolado ou em associação, não foram estabelecidas em crianças e adolescentes.

Risco de hipotensão arterial e/ou insuficiência renal (nos casos de insuficiência cardíaca, depleção de água e eletrólitos e etc).

Uma estimulação importante do sistema renina-angiotensina-aldosterona é observada, principalmente em pacientes com uma depleção de água e eletrólitos importante (dieta hipossódica severa ou tratamento prolongado com diurético), com pressão sanguínea inicialmente baixa, em casos de estenose das artérias renais, de insuficiência cardíaca congestiva ou de cirrose com edema e ascite.

O bloqueio deste sistema por um inibidor da ECA pode provocar, principalmente na primeira administração e durante as duas primeiras semanas do tratamento, uma queda repentina da pressão arterial e/ou um aumento da creatinina plasmática, mostrando uma função renal insuficiente. Ocasionalmente e a qualquer momento durante o tratamento, isso pode ser agudo, embora seja bastante raro.

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

Idosos

A função renal e os níveis sanguíneos de potássio devem ser verificados antes do início do tratamento. A dose inicial deve ser subsequentemente ajustada dependendo da resposta da pressão arterial, especialmente em casos de depleção de água e eletrólitos, para se evitar uma queda brusca da pressão arterial.

Aterosclerose

Devido ao risco existente de hipotensão em todos os pacientes, deve-se tomar um cuidado especial em pacientes com doença cardíaca isquêmica ou insuficiência cerebrovascular, iniciando o tratamento com uma dosagem baixa.

Hipertensão Renovascular:

O tratamento da hipertensão arterial renovascular é a revascularização. Entretanto, inibidores da ECA podem ser benéficos em pacientes que apresentam hipertensão renovascular à espera de correção cirúrgica ou quando a cirurgia não é possível. Se prescrito para pacientes com conhecida ou suspeita estenose da artéria renal, o tratamento deve ser iniciado em um ambiente hospitalar com baixa dose e a função renal e os níveis de potássio devem ser monitorados, uma vez que alguns pacientes desenvolveram uma insuficiência renal funcional que foi revertida quando o tratamento foi interrompido.

Insuficiência cardíaca/insuficiência cardíaca grave

Em pacientes com insuficiência cardíaca grave (estágio IV), o tratamento deve ser iniciado sob estreita supervisão médica e com uma dosagem inicial baixa. Não se deve interromper o tratamento com betabloqueadores em pacientes hipertensos com doença arterial coronária. O inibidor da ECA deve ser adicionado ao betabloqueador.

Diabéticos

Em pacientes com diabetes mellitus insulino-dependente (tendência espontânea ao aumento dos níveis de potássio), o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica com uma dose inicial reduzida.

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

Diferenças étnicas

Assim como acontece outros inibidores da ECA, perindopril é aparentemente menos efetivo na redução da pressão arterial em pacientes negros quando comparado aos demais pacientes. Isto se deve possivelmente à uma maior prevalência dos baixos níveis de renina na população negra.

Intervenção cirúrgica/anestesia

Em caso de anestesia e principalmente quando esta for realizada com agentes hipotensores em potencial, os inibidores da ECA podem causar hipotensão. Quando possível, o tratamento com inibidores da ECA de longa ação, como o perindopril, deve ser interrompido até no mínimo 1 dias antes da intervenção cirúrgica.

Estenose aórtica ou mitral/Cardiomiopatia Hipertrófica

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

Insuficiência hepática:

Os inibidores da ECA têm sido raramente associados ao início da síndrome de icterícia colestática e que possa levar à necrose hepática fulminante e (algumas vezes) a morte. O mecanismo desta síndrome ainda não foi elucidado. Pacientes que estão sob tratamento com inibidores da ECA e que desenvolvem icterícia ou que apresentam elevação das enzimas hepáticas devem interromper o tratamento com inibidores da ECA e receber monitoramento médico apropriado (veja item 9).

Hipercalemia:

O aumento do potássio sérico tem sido observado em certos pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo perindopril. Os fatores de risco para o desenvolvimento de hipercalemia são: insuficiência renal, degradação da função renal, idade (maiores de 70 anos), diabetes mellitus, eventos intercorrentes tais como desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica e uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo: espironolactona, eplerenona, triantereno, amilorida), suplementos de potássio ou sais substitutos contendo potássio ou outros tratamentos que aumentem os níveis séricos de potássio (por exemplo: heparina, cotrimoxazol também conhecido como sulfametoxazol/trimetoprima, outros inibidores da ECA, antagonistas dos receptores da angiotensina II, ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/dia, inibidores da COX-2 e AINEs não seletivos, agentes imunossupressores como ciclosporina ou tacrolimus, trimetoprima). O uso de suplementos de potássio, de diuréticos poupadores de potássio ou sais substitutos contendo potássio em particular em pacientes com insuficiência renal, podem provocar um aumento significativo do potássio sérico. Hipercalemia pode resultar em arritmia grave e algumas vezes fatal. Se o uso concomitante dos agentes descritos acima for realmente necessário, eles devem ser usados com cautela e o monitoramento regular do potássio sérico deve ser realizado. (Veja item 6)

Gravidez

O uso de inibidores da ECA não é recomendado durante o primeiro trimestre da gravidez (Veja item 5). O uso de inibidores da ECA está contraindicado durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez (Veja itens 4 e 5).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; no entanto, um pequeno aumento no risco não pode ser excluído. A menos que a terapêutica com inibidor da ECA seja considerada essencial, as pacientes que planejam engravidar devem modificar para um tratamento anti-hipertensivo alternativo, com um perfil de segurança estabelecido para utilização na gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com inibidores da ECA deve ser interrompido imediatamente e, caso apropriado, uma terapia alternativa deve ser iniciada.

A exposição ao inibidor da ECA durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligoâmnios, ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercalemia).

No caso da exposição ao inibidor da ECA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se monitorização ultrassonográfica da função renal e do crânio.

Crianças cujas mães tenham tomado inibidores da ECA devem ser cuidadosamente observadas quanto a hipotensão (Veja itens 4 e 5).

Lactação

Como não há informação disponível sobre o uso de perindopril durante a amamentação, perindopril não é recomendado e tratamentos alternativos com perfis de segurança melhor estabelecidos durante o aleitamento são preferíveis, especialmente durante a amamentação de um recém-nascido ou prematuro.

- Ligadas à indapamida:

Equilíbrio hidroeletrólítico:

- Níveis de sódio

Estes devem estar controlados antes de se iniciar o tratamento e, depois em intervalos regulares durante o tratamento. A redução dos níveis de sódio pode ser inicialmente assintomática e o teste regular é, portanto, essencial. Os testes devem ser mais frequentes em pacientes idosos e cirróticos (veja item 9 e 10). Qualquer tratamento diurético pode causar hiponatremia, às vezes com consequências muito graves. A hiponatremia com hipovolemia pode ser responsável por causar desidratação e hipotensão ortostática. A perda concomitante de íons de cloreto pode levar à alcalose metabólica compensatória secundária: a incidência e o grau deste efeito são leves.

- Níveis de potássio

A depleção de potássio com hipocalemia constitui o maior risco dos diuréticos tiazídicos e substâncias tiazídicas relacionadas. A hipocalemia pode causar distúrbios musculares. Foram notificados casos de rabdomiólise, principalmente no contexto de hipocalemia grave. O risco de ocorrência de uma hipocalemia ($< 3,4$ mmol/L) deve ser evitado em certos grupos de alto risco, representados pelos idosos e/ou desnutridos e/ou polimedicados, cirróticos com edema e ascite, pacientes coronarianos e os portadores de insuficiência cardíaca.

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

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

Em todos os casos, controles mais frequentes dos níveis de potássio são necessários. A primeira medição do potássio plasmático deve ser feita ao longo da primeira semana após o início do tratamento.

Se forem detectados níveis baixos de potássio, é necessária a correção. Hipocalemia encontrada em associação com baixa concentração sérica de magnésio pode ser refratária ao tratamento, a menos que o magnésio sérico seja corrigido.

- Níveis de cálcio

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

- Magnésio plasmático

Os tiazídicos e diuréticos relacionados, incluindo indapamida, demonstraram aumentar a excreção urinária de magnésio, o que pode resultar em hipomagnesemia (ver seção 6 e 9).

- Glicemia

O monitoramento da glicose é importante em pacientes diabéticos, principalmente quando os níveis de potássio estão baixos.

- Ácido úrico

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

- Função renal e diuréticos

Os diuréticos tiazídicos e diuréticos tiazídicos relacionados são plenamente eficazes quando a função renal está normal ou pouco alterada (níveis de creatinina < 25 mg/L, isto é, 220 μ mol/L para um adulto).

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

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

com: idade expressa em anos
peso em Kg
creatinina plasmática em $\mu\text{mol/L}$.

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

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

Gravidez:

Não existem dados ou a quantidade é limitada (resultado em menos de 300 grávidas) do uso de indapamida em mulheres grávidas. A exposição prolongada a tiazídicos durante o terceiro trimestre de gravidez pode reduzir o volume plasmático materno, bem como o fluxo sanguíneo uteroplacentário, o que pode causar uma isquemia feto-placentária e atraso no crescimento.

Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva.

Como medida preventiva, é preferível evitar o uso de Indapamida durante a gravidez.

Lactação

A indapamida está contra-indicada durante a amamentação.

Não existe informação suficiente sobre a excreção de indapamida/metabolitos no leite humano. Pode ocorrer hipersensibilidade a medicamentos derivados de sulfonamida e hipocalcemia. Um risco para os recém-nascidos / bebês não pode ser excluído.

A indapamida está intimamente relacionada com os diuréticos tiazídicos que foram associados, durante a amamentação, com diminuição ou mesmo supressão da lactação do leite.

Efusão Coroidal, miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado:

Sulfonamida ou medicamentos derivados de sulfonamida, podem causar uma reação idiossincrática, resultando em efusão coroidal com defeito de campo visual, miopia transitória e glaucoma agudo com ângulo fechado. Os sintomas incluem início agudo de diminuição da acuidade visual ou dor ocular e geralmente ocorrem dentro de horas a semanas após o início do tratamento. O glaucoma agudo com ângulo angular não tratado pode levar à perda permanente da visão. O tratamento primário é interromper o consumo do medicamento o mais rápido possível. Tratamentos médicos ou cirúrgicos imediatos podem ser considerados se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para desenvolver glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir um histórico de alergia à sulfonamida ou penicilina.

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

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

• Ligadas ao COVERSYL PLUS™

Associações não recomendadas:

- Lítio:

Foram reportados aumentos reversíveis da concentração sérica de lítio e em níveis tóxicos durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. O uso de perindopril associado com a indapamida e ao lítio não é recomendado, mas se o uso de um inibidor da ECA associado a um diurético for indispensável, deve-se proceder a um acompanhamento rigoroso dos níveis séricos de lítio (veja item 5).

Associações que exigem precauções de uso:

- Baclofeno:

Potencialização do efeito anti-hipertensivo. Monitorar a pressão arterial e adaptar a dosagem anti-hipertensiva, se necessário.

- AINEs (incluindo ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/day):

Quando os inibidores de ECA são administrados simultaneamente com fármacos anti-inflamatórios não esteroides (isto é, ácido acetilsalicílico em regimes de dosagem anti-inflamatória, inibidores de COX-2 e AINEs não seletivos), pode ocorrer a atenuação do efeito anti-hipertensivo. O uso concomitante de inibidores da ECA e AINEs pode levar a um risco aumentado de piora da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda e aumento do potássio sérico, especialmente em pacientes com insuficiência renal pré-existente. A combinação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e deve ser dada atenção ao monitoramento da função renal após o início da terapia concomitante, e periodicamente depois disso.

Associações que devem ser avaliadas cuidadosamente:

- Antidepressivos imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos:

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

- Ligadas ao perindopril

Dados de ensaios clínicos tem demonstrado que o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), através do uso combinado de inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II ou alisquireno está associado a uma maior frequência de eventos adversos, como hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com a utilização de um único agente de SRAA de ação (Veja itens 3, 4 e 5).

- Medicamentos que induzem hipercalemia

Algumas substâncias ativas ou classes terapêuticas podem aumentar a ocorrência de hipercalemia: alisquireno, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA, antagonistas dos receptores da angiotensina II, AINEs, heparinas, agentes imunossupressores como ciclosporina ou tacrolimus, trimetoprima. A combinação dessas drogas aumenta o risco de hipercalemia.

Uso concomitante contraindicado (Veja item 4):

- Alisquireno: Em pacientes diabéticos ou com insuficiência renal, risco de hipercalemia, piora da função renal e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular.

- Tratamentos extracorporais: tratamentos extracorporais que levam o contato de sangue com superfícies carregadas negativamente, como diálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (por exemplo: membranas de poliácilonitrilo) e aférese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano, devido ao aumento do risco de reações anafiláticas graves (veja item 4). Se tal tratamento for necessário, deve-se considerar o uso de um tipo diferente de membrana de diálise ou de uma classe diferente de agente anti-hipertensivo.

- Sacubitril/Valsartana: o uso concomitante de perindopril com sacubitril/valsartana é contra-indicado, pois a inibição concomitante de neprilisina e da ECA pode aumentar o risco de angioedema. Sacubitril/valsartana não deve ser iniciada até 36h após a última dose da terapia com perindopril. A terapia com perindopril não deve ser iniciada até 36h após a última dose de sacubitril/valsartana (veja item 4 e 5).

Uso concomitante não recomendado:

- Alisquireno: Em pacientes que não sejam diabéticos ou com insuficiência renal, risco de hipercalemia, piora da função renal e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular (Veja item 5).

- Terapia concomitante com inibidor de ECA e bloqueador de receptores de angiotensina: Foi relatado na literatura que em pacientes com doença aterosclerótica estabelecida, insuficiência cardíaca ou com diabetes com dano de órgão final, terapia concomitante com inibidor de ECA e bloqueador de receptor de angiotensina está associada a uma maior frequência de hipotensão, síncope, hipercalemia e agravamento da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único agente do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O bloqueio duplo (por exemplo: combinando um inibidor de ECA com um antagonista do receptor de angiotensina II) deve ser limitado a casos definidos individualmente com monitoramento próximo da função renal, níveis de potássio e pressão arterial. (Veja item 5)

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

- Cotrimoxazol (sulfametoxazol/trimetoprima): pacientes que administram concomitante cotrimoxazol (sulfametoxazol/trimetoprima) podem apresentar um risco aumentado de hipercalemia (veja item 5).

- Diuréticos poupadores de potássio (por exemplo: triantereno, amilorida ...), potássio (sais): hipercalemia (potencialmente letal), especialmente em conjunto com insuficiência renal (efeitos hipercalêmicos aditivos). A combinação de perindopril com os medicamentos acima mencionados não é recomendada (Veja item 5). Se o uso concomitante é, no entanto, indicado, eles devem ser usados com precaução e com monitoramento frequente do potássio sérico. Para o uso de espironolactona na insuficiência cardíaca, ver a seção "Uso concomitante que requer cuidados especiais".

Uso concomitante que requer cuidados especiais:

- Agentes antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglicemiantes orais): estudos epidemiológicos sugeriram que a administração concomitante de inibidores da ECA e medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglicemiantes orais) pode causar um aumento do efeito de redução da glicemia com risco de hipoglicemia. Este fenômeno pareceu ser mais provável de ocorrer durante as primeiras semanas de tratamento combinado e em pacientes com insuficiência renal

- Diuréticos não poupadores de potássio: pacientes que fazem uso de diuréticos e especialmente aqueles que estão com volume e/ou sal diminuídos, podem sofrer uma redução excessiva da pressão arterial após o início do tratamento com um inibidor da ECA. A possibilidade de efeitos hipotensivos pode ser reduzida pela descontinuação do diurético, aumentando o volume ou a ingestão de sal antes de iniciar a terapia com baixas e progressivas doses de perindopril.

Na hipertensão arterial, quando a terapia diurética prévia pode ter causado depleção de sal/volume, o diurético deve ser descontinuado antes de iniciar o inibidor da ECA, caso um diurético não poupador de potássio for posteriormente reintroduzido ou o inibidor da ECA, deve ser iniciado com uma baixa dosagem e aumentando progressivamente.

Na insuficiência cardíaca congestiva tratada com diurético, 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 (níveis de creatinina) deve ser monitorada durante as primeiras semanas de terapia com inibidores da ECA.

- Diuréticos poupadores de potássio (esplerenona, espironolactona): com esplerenona ou espironolactona em doses entre 12,5 mg a 50 mg por dia e com baixas doses de inibidores de ECA: no tratamento de insuficiência cardíaca de classe II-IV (NYHA) com fração de ejeção <40%, e previamente tratada com inibidores de ECA e diuréticos de alça, risco de hipercalemia, potencialmente letal, especialmente em caso de não observação das recomendações sobre essa combinação. Antes de iniciar a combinação, verifique a ausência de hipercalemia e insuficiência renal.

Recomenda-se um monitoramento rigoroso da calemia e da creatinemia no primeiro mês do tratamento, uma vez por semana, no início e, mensalmente, posteriormente.

- Racecadodril: os inibidores da ECA (por exemplo: perindopril) são conhecidos por causar angioedema. Este risco pode ser elevado quando usado concomitantemente com racecadotril (um medicamento usado contra diarreia aguda).

- Inibidores de mTOR (por exemplo: sirolimus, everolimus, temsirolimus): Os pacientes que tomam terapêutica concomitante com inibidores de mTOR podem apresentar um maior risco de angioedema (Veja item 5).

Associações que devem ser avaliadas cuidadosamente:

- Agentes anti-hipertensivos e vasodilatadores: o uso concomitante desses agentes pode aumentar os efeitos hipotensivos do perindopril. O uso concomitante com nitroglicerina e outros nitratos, ou outros vasodilatadores, pode reduzir ainda mais a pressão arterial.

- Alopurinol, agentes imunossupressores ou citostáticos, corticoides sistêmicos ou procainamida: a administração concomitante com inibidores da ECA pode aumentar o risco de leucopenia (Veja item 5).

- Anestésicos: Os inibidores da ECA podem levar a um aumento do efeito hipotensor de certos fármacos anestésicos. (Veja item 5).

- Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina): aumento do risco de angioedema, devido à dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) diminuiu a atividade pela gliptina, em pacientes tratados concomitantemente com inibidor de ECA.

- Simpatomiméticos: simpatomiméticos podem reduzir o efeito anti-hipertensivo dos inibidores de ECA.

- Ouro: as reações de nitritoides (sintomas incluem rubor facial, náuseas, vômitos e hipotensão) foram relatadas raramente em pacientes com terapia com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e terapia concomitante de inibidor de ECA incluindo perindopril.

• Ligadas à indapamida

Associações que exigem precauções de uso:

- Medicamentos que induzem o "torsades de pointes": Devido ao risco de hipocalemia, indapamida deve ser administrada com cautela quando combinado com medicamentos que induzem o "torsades de pointes", tais como mas não limitada a:

- Agentes antiarrítmicos classe IA (por exemplo: quinidina, hidroquinidina, disopiramida);
 - Agentes antiarrítmicos classe III (por exemplo: amiodarona, dofetilide, ibutilide, bretílio, sotalol);
 - certos antipsicóticos; fenotiazínicos (por exemplo: clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina); benzamidas (por exemplo: amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), butirofenonas (por exemplo: droperidol, haloperidol); outros antipsicóticos (por exemplo: pimozida); outras substâncias (por exemplo: bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, moxifloxacino, pentamidina, esparfloxacino, vincamicina IV, metadona, astemizol, terfenadina).
- Fazer a prevenção da hipocalcemia e a sua correção se necessário, monitorando o intervalo QT.
- Medicamentos hipocalciantes: anfotericina B (via IV), glicocorticoides e mineralocorticoides (via sistêmica), tetracosactídeos, laxativos estimulantes: Risco aumentado de hipocalcemia (efeito aditivo). Deve-se monitorar os níveis de potássio e, se necessário, proceder à sua correção; deve-se ter uma atenção especial em casos de tratamento com digitálicos. Utilizar laxativos não estimulantes.
 - Preparações digitálicas: A hipocalcemia e/ou hipomagnesemia predis põem aos efeitos tóxicos dos digitálicos. Recomenda-se a monitorização do potássio plasmático, magnésio plasmático e ECG e, se necessário, ajustar o tratamento.
 - Alopurinol: O tratamento concomitante com indapamida pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade a alopurinol.

Associações que devem ser avaliadas cuidadosamente:

- Diuréticos poupadores de potássio (amilorida, espironolactona, triantereno): Embora combinações racionais sejam úteis em alguns pacientes, ainda pode ocorrer hipocalcemia ou hipercalemia (particularmente em pacientes com insuficiência renal ou diabetes). O potássio plasmático e ECG devem ser monitorados e, se necessário, o tratamento revisado.
- Metformina: Risco aumentado de ocorrência de acidose láctica devido à metformina, desencadeada por uma eventual insuficiência renal funcional ligada aos diuréticos e, mais especificamente, aos diuréticos de alça. Não utilizar a metformina quando os níveis sanguíneos de creatinina ultrapassarem 15 mg/L (135 µmol/L) nos homens e 12 mg/L (110 µmol/L) nas mulheres.
- Produtos de contraste iodados: Em caso de desidratação provocada pelos diuréticos, há um risco aumentado de insuficiência renal aguda, particularmente quando da utilização de doses elevadas de produtos de contraste iodados. Deve-se proceder a uma reidratação antes da administração do produto iodado.
- Sais de cálcio: Risco de hipercalemia por diminuição da eliminação urinária do cálcio.
- Ciclosporina, tacrolimo: Risco de aumento dos níveis de creatinina, sem modificação das taxas circulantes de ciclosporina, mesmo na ausência de depleção de sal e água.
- Corticosteroides, tetracosactide (via sistêmica): Redução do efeito anti-hipertensivo (retenção de sal e água devido aos corticosteroides).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Pacientes portadores de insuficiência renal (Veja item 5):

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

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

Idosos (Veja item 5):

A função renal e os níveis sanguíneos de potássio devem ser determinados antes de se iniciar o tratamento.

Pacientes com insuficiência hepática (Veja itens 3, 4 e 5):

Na insuficiência hepática grave, COVERSYL PLUS™ é contraindicado.

Em pacientes com insuficiência hepática moderada, não é necessária alteração da dose.

9. REAÇÕES ADVERSAS

• Resumo do perfil de segurança

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

As reações adversas mais frequentemente notificadas observadas são:

- com perindopril: tonturas, dor de cabeça, parestesia, disgeusia, distúrbios visuais, vertigem, zumbido, hipotensão, tosse, dispneia, dor abdominal, constipação, dispepsia, diarreia, náuseas, vômitos, prurido, erupção cutânea, espasmos musculares e astenia.

- com indapamida: hipocalcemia, reações de hipersensibilidade, principalmente dermatológicas, em indivíduos com predisposição a reações alérgicas e asmáticas e erupções cutâneas maculopapulares.

As seguintes reações adversas foram observadas durante ensaios clínicos e/ou pós-comercialização, usando a seguinte convenção de frequência: muito comum (>1/10); comum (>1/100 e ≤1/10); incomum (>1/1.000 e ≤1/100); rara (>1/10.000, ≤1/1.000); muito rara (≤1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

MedDRA Classe de sistemas de órgãos	Reações Adversas	Frequência	
		Perindopril	Indapamida
Infecções e infestações	Rinite	Muito rara	-
Distúrbios do sistema endócrino	Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético	Rara	-
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Eosinofilia	Incomum*	-
	Agranulocitose (Veja item 5)	Muito rara	Muito rara
	Anemia aplástica	-	Muito rara
	Pancitopenia	Muito rara	-
	Leucopenia	Muito rara	Muito rara

	Neutropenia (Veja item 5)	Muito rara	-
	Anemia hemolítica	Muito rara	Muito rara
	Trombocitopenia (Veja item 5)	Muito rara	Muito rara
Distúrbios do sistema Imune	Hipersensibilidade (reações, especialmente dermatológicas, nos pacientes predispostos às manifestações alérgicas e asmáticas)	-	Comum
	Hipoglicemia (Veja itens 5 e 6)	Incomum*	-
	Hipercalemia, reversível na descontinuação (Veja item 5)	Incomum*	-
	Hiponatremia (Veja item 5)	Incomum*	Incomum
	Hipocloremia	-	Rara
	Hipomagnesemia	-	Rara
	Hipercalcemia	-	Muita rara
	Hipocalemia	-	Comum
Distúrbios Psiquiátricos	Alteração do humor	Incomum	-
	Depressão	Incomum*	-
	Distúrbio do sono	Incomum	-
	Confusão	Muito rara	-
Distúrbios do sistema Nervoso	Tontura	Comum	-
	Dor de cabeça	Comum	Rara
	Parestesia	Comum	Rara
	Disgeusia	Comum	-
	Sonolência	Incomum*	-
	Síncope	Incomum*	Desconhecida
	Possibilidade de acidente vascular cerebral secundário a hipotensão excessiva em pacientes de alto risco (Veja item 5).	Muito rara	-
	Possibilidade de início de encefalopatia hepática em caso de insuficiência hepática (Veja item 4 e 5).	-	Desconhecida
Distúrbios oculares	Distúrbios visuais	Comum	Desconhecida
	Miopia (Veja item 5)	-	Desconhecida
	Glaucoma de ângulo fechado	-	Desconhecida
	Efusão coroidal	-	Desconhecida
	Visão borrada	-	Desconhecida
Distúrbios Auditivos e do labirinto	Vertigem	Comum	Rara
	Zumbido	Comum	-
Distúrbios Cardíacos	Palpitação	Incomum*	-
	Taquicardia	Incomum*	-
	Angina pectoris (Veja item 5)	Muito rara	-
	Arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular, fibrilação atrial)	Muito rara	Muito rara

	Infarto do miocárdio, possivelmente secundária devido a hipotensão excessiva em pacientes de alto risco (Veja item 5).	Muito rara	-
	Torsade de pointes (potencialmente fatal) (Veja itens 4 e 5)	-	Desconhecida
Distúrbios Vasculares	Hipotensão (e efeitos relacionados a hipotensão) (Veja item 5)	Comum	Muito rara
	Vasculite	Incomum*	-
	Rubor (flushing)	Rara*	-
	Fenômeno de Raynaud	Desconhecida	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Tosse (Veja item 5)	Comum	-
	Dispneia	Comum	-
	Broncoespasmo	Incomum	-
	Pneumonia eosinofílica	Muito rara	-
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal	Comum	-
	Constipação	Comum	Rara
	Diarreia	Comum	-
	Dispepsia	Comum	-
	Náusea	Comum	Rara
	Vômitos	Comum	Incomum
	Boca seca	Incomum	Rara
	Pancreatite	Muito rara	Muito rara
Distúrbios Hepatobiliares	Hepatite (Veja item 5)	Muito rara	Desconhecida
	Função hepática anormal	-	Muito rara
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Comum	-
	Erupção cutânea	Comum	-
	Erupção cutânea maculopapular	-	Comum
	Urticaria (Veja item 5)	Incomum	Muito rara
	Angioedema (Veja item 5)	Incomum	Muito rara
	Púrpura	-	Incomum
	Hiperhidrose	Incomum	-
	Fotossensibilidade	Incomum*	Desconhecida
	Penfigóide	Incomum*	-
	Agravação da Psoríase	Rara*	-
	Eritema multiforme	Muito rara	-
	Necrose epidérmica tóxica	-	Muito rara
Síndrome Stevens Johnson	-	Muito rara	
Distúrbios osteomuscular e do tecido conjuntivo	Espasmos musculares	Comum	Desconhecida
	Possível piora do lúpus eritematoso disseminado agudo pré-existente	-	Desconhecida
	Artralgia	Incomum*	-

	Mialgia	Incomum*	Desconhecida
	Fraqueza muscular	-	Desconhecida
	Rabdomiólise	-	Desconhecida
Distúrbios renais e urinários	Insuficiência Renal	Incomum	Muito rara
	Anúria/oligúria	Rara*	-
	Insuficiência renal aguda	Rara	-
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Disfunção erétil	Incomum	Incomum
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Astenia	Comum	-
	Dor no peito	Incomum*	-
	Mal-estar	Incomum*	-
	Edema periférico	Incomum*	-
	Pirexia	Incomum*	-
	Fadiga	-	Rara
Investigações	Ureia plasmática aumentada	Incomum*	-
	Creatinina plasmática aumentada	Incomum*	-
	Bilirrubina plasmática aumentada	Rara	-
	Enzimas hepáticas aumentadas	Rara	Desconhecida
	Diminuição da hemoglobina e hematócrito (Veja item 5)	Muito rara	-
	Aumento da glicemia plasmática	-	Desconhecida
	Aumento do ácido úrico plasmático	-	Desconhecida
	Eletrocardiograma QT prolongado (Veja itens 4 e 5)	-	Desconhecida
Lesões, envenenamento e complicações processuais	Queda	Incomum*	-

*Frequência calculada a partir de dados dos ensaios clínicos para eventos adversos detectados a partir de notificações espontâneas.

Descrição das reações adversas selecionadas:

Durante os estudos de fase II e III comparando indapamida 1,5mg e 2,5mg, a análise do potássio plasmático mostrou um efeito dependente da dose de indapamida:

- Indapamida 1,5 mg: potássio plasmático <3,4 mmol/l foi observado em 10% dos pacientes e <3,2 mmol/l em 4% dos pacientes após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a queda média no potássio plasmático foi 0,23 mmol/l.

- Indapamida 2,5 mg: potássio plasmático <3,4 mmol/l foi observado em 25% dos pacientes e <3,2 mmol/l em 10% dos pacientes após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a queda média no potássio plasmático foi 0,41 mmol/l.

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

A reação adversa mais provável, em caso de superdose, é hipotensão acompanhada de manifestações clínicas tais como: náuseas, vômitos, câibras, tontura, sonolência, estado de confusão mental, oligúria podendo chegar a anúria (devido a hipovolemia). Distúrbios hidroeletrólíticos (hiponatremia, hipocalemia) também podem ocorrer.

Gerenciamento

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

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

O perindoprilato, forma ativa do perindopril, é dialisável (Veja item 3).

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

DIZERES LEGAIS:

MS N° 1.1278.0056

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Fabricado por:

Les Laboratoires Servier Industrie

45520 Gidy - França.

Embalado por :

Laboratórios Servier do Brasil Ltda

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

Rio de Janeiro - RJ - Indústria Brasileira

C.N.P.J. 42.374.207 / 0001 – 76

Registrado e importado por:

Laboratórios Servier do Brasil Ltda

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

Rio de Janeiro - RJ - Indústria Brasileira

C.N.P.J. 42.374.207 / 0001 – 76

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 - 7033431



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/11/2022.

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2013	0286715/13-0	10458 – MEDICAMENT O NOVO – Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Identificação do medicamento; • Composição; • Indicações (item 1); • Resultados de eficácia (item 2); • Características farmacológicas (item 3); • Contraindicações (item 4); • Advertências e precauções de uso (item 5); • Interações medicamentosas e outras formas de interação (item 6); • Cuidados de armazenamento do medicamento (item 7); • Posologia e modo de usar (item 8); • Reações adversas (item 9). 	VPS	<p>4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 8 + SACHE DESSECANTE</p> <p>4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 + SACHE DESSECANTE</p> <p>4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 + SACHE DESSECANTE</p>

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/06/2014	0496090/14-4	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> Dizeres legais 	VPS	4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 8 + SACHE DESSECANTE 4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 + SACHE DESSECANTE 4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 + SACHE DESSECANTE

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/08/2014	0626297/14-0	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Apresentações. 	VPS	4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 8 + SACHE DESSECANTE 4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 + SACHE DESSECANTE 4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 + SACHE DESSECANTE

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/10/2015	0952454/15-1	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Características farmacológicas (item 3); • Contraindicações (item 4); • Advertências e precauções de uso (item 5); • Interações medicamentosas (item 6); • Posologia e modo de usar (item 8); • Reações adversas (item 9); • Dizeres legais. 	VPS	4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 8 + SACHE DESSECANTE 4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 + SACHE DESSECANTE 4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 + SACHE DESSECANTE

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/02/2018	0090070/18-2	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Características farmacológicas (item 3); • Contraindicações (item 4); • Advertências e precauções de uso (item 5); • Interações medicamentosas (item 6); • Reações adversas (item 9); 	VPS	<p>4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 8 + SACHE DESSECANTE</p> <p>4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 + SACHE DESSECANTE</p> <p>4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 + SACHE DESSECANTE</p>

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/03/2018	0176594189	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula					<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicações (item 4); • Advertências e precauções de uso (item 5); • Interações medicamentosas (item 6); • Posologia (item 8 – Complementação de recomendação) • Reações adversas (item 9); 	VPS	4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 8 + SACHE DESSECANTE 4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 + SACHE DESSECANTE 4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 + SACHE DESSECANTE

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/11/2019	2668961198	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> Reações adversas (item 9); 	VP/VPS	4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 8 + SACHE DESSECANTE 4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 + SACHE DESSECANTE 4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 + SACHE DESSECANTE

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/10/2020	3659028/20-2	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> Identificação do medicamento; Apresentações; Composição. 	VP/VPS	4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 8 + SACHE DESSECANTE
							<ul style="list-style-type: none"> Reações adversas (item 9) 	VPS	4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 + SACHE DESSECANTE
									4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 + SACHE DESSECANTE

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/08/2021	3109548/21-6	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Características farmacológicas (item 3); • Contraindicações (item 4); • Advertências e Precauções (item 5); • Interações Medicamentosas (item 6); • Reações Adversas (item 9); • Superdose (item 10). 	VPS	<p>4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 8 + SACHE DESSECANTE</p> <p>4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 + SACHE DESSECANTE</p> <p>4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 + SACHE DESSECANTE</p>

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/11/2022	NA	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Advertências e Precauções (item 5); • Interações Medicamentosas (item 6); • Reações Adversas (item 9); 	VPS	4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 8 + SACHE DESSECANTE 4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 15 + SACHE DESSECANTE 4MG + 1,25MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 30 + SACHE DESSECANTE