

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Saval 20 mg + 10 mg comprimidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 20 mg de lisinopril (sob a forma de di-hidrato) e 10 mg de amlodipina (sob a forma de besilato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimido biconvexo, redondo, branco ou quase branco, com a gravação "CF3" num lado e sem gravação no outro lado. Diâmetro aproximado 11 mm.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos.

Saval é indicado como terapêutica de substituição de doentes adultos com a tensão arterial adequadamente controlada com lisinopril e amlodipina administrados simultaneamente no mesmo nível de doses.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

A dose recomendada é de um comprimido por dia. A dose diária máxima é de um comprimido.

Em geral, preparações de associações de dose fixa não são adequadas para o início de terapêutica.

Saval é indicado apenas em doentes nos quais a dose de manutenção ótima de lisinopril e amlodipina foi titulada, respetivamente, para 20 mg e 10 mg.

Caso seja necessário o ajuste posológico, pode considerar-se a titulação da dose com os componentes individuais.

##### Populações especiais

##### Compromisso renal

Para obter a dose inicial e a dose de manutenção ótimas em doentes com compromisso renal, os doentes devem ser titulados individualmente utilizando a associação livre de lisinopril e amlodipina.

A monitorização da função renal e dos níveis séricos de potássio e sódio deve prosseguir durante a terapêutica com Saval. No caso de deterioração da função renal, Saval deve ser suspenso e substituído por uma terapêutica com componentes individuais adequadamente ajustados. A amlodipina não é dialisável.

#### Compromisso hepático

Não foram estabelecidas recomendações posológicas em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado; por conseguinte, a dose deve ser selecionada com precaução e deve ser iniciada no limite inferior do intervalo de doses (ver secções 4.4 e 5.2). Para obter a dose inicial e a dose de manutenção ótimas em doentes com compromisso hepático, os doentes devem ser titulados individualmente utilizando a associação livre de lisinopril e amlodipina.

A farmacocinética da amlodipina não foi estudada no compromisso hepático grave. A amlodipina deve ser iniciada na dose mais baixa e titulada lentamente em doentes com alteração grave da função hepática.

#### População pediátrica (<18 anos)

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

#### Idosos (> 65 anos)

Os doentes idosos devem ser tratados com precaução.

Em estudos clínicos não se observou qualquer alteração do perfil de eficácia ou segurança da amlodipina ou do lisinopril relacionada com a idade. Para obter a dose de manutenção ótima em doentes idosos, deve efetuar-se a titulação individual utilizando a associação livre de lisinopril e amlodipina.

#### Modo de administração

Para administração oral.

Como os alimentos não afetam a absorção da preparação, Saval pode ser tomado independentemente das refeições, ou seja, antes, durante ou depois das refeições.

### 4.3 Contraindicações

Relacionadas com o lisinopril:

- Hipersensibilidade ao lisinopril ou a qualquer outro inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA).
- Antecedentes de angioedema associado a terapêutica anterior com um inibidor da ECA.
- Angioedema hereditário ou idiopático.
- 2o e 3o trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- O uso concomitante de Saval com medicamentos contendo aliscireno é contra-indicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.5 e 5.1)

Relacionadas com a amlodipina:

- Hipersensibilidade à amlodipina ou a qualquer outro derivado da di-hidropiridina.
- Hipotensão grave.

- Choque (incluindo choque cardiogénico).
- Obstrução da via de ejeção do ventrículo esquerdo (estenose aórtica de grau elevado)
- Insuficiência cardíaca com instabilidade hemodinâmica após enfarte agudo do miocárdio

Relacionadas com Saval:

Todas as contraindicações acima especificadas relacionadas com cada componente individual também estão relacionadas com a associação fixa de Saval.

- Hipersensibilidade a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

As advertências respeitantes a cada componente individual abaixo especificadas devem ser consideradas na utilização da associação fixa de Saval.

Relacionadas com o lisinopril:

Hipotensão sintomática

Observa-se raramente hipotensão sintomática em doentes hipertensos sem complicações. Em doentes hipertensos medicados com lisinopril é mais provável que ocorra hipotensão em doentes com depleção de volume causada, por exemplo, por terapêutica diurética, restrição dietética de sal, diálise, diarreia ou vômitos, ou que tenham uma hipertensão grave dependente da renina (ver secções 4.5 e 4.8). Em doentes com insuficiência cardíaca com ou sem insuficiência renal associada, observou-se hipotensão sintomática. Esta é mais provável que ocorra em doentes com graus mais graves de insuficiência cardíaca, como refletido pela utilização de doses elevadas de diuréticos da ansa, hiponatremia ou compromisso renal funcional. Em doentes com risco acrescido de hipotensão sintomática, o início da terapêutica e o ajuste da dose devem ser rigorosamente monitorizados. Aplicam-se considerações semelhantes a doentes com doença isquémica cardíaca ou vascular cerebral, nos quais uma queda excessiva da tensão arterial poderá resultar num enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado na posição de decúbito e, se necessário, deverá ser-lhe administrada uma perfusão intravenosa de solução salina normal. Uma resposta hipotensora transitória não é uma contraindicação a doses adicionais que, normalmente, podem ser administradas sem problemas assim que a tensão arterial tiver subido após expansão do volume.

Em alguns doentes com insuficiência cardíaca que têm uma tensão arterial normal ou baixa, pode ocorrer uma diminuição adicional da tensão arterial com o lisinopril. Este efeito é de prever e geralmente não constitui um motivo para descontinuar o tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática, pode ser necessário diminuir a dose de lisinopril ou descontinuar o lisinopril.

Hipotensão no enfarte agudo do miocárdio

O tratamento com lisinopril não deve ser iniciado em doentes com enfarte agudo do miocárdio, que estão em risco de deterioração hemodinâmica grave adicional após tratamento com um vasodilatador. Estes são doentes com tensão arterial sistólica igual ou inferior a 100 mmHg ou doentes em choque cardiogénico. Durante os três primeiros dias após o enfarte, a dose deve ser diminuída se a tensão arterial sistólica for igual ou inferior a 120 mmHg. As doses de manutenção devem ser diminuídas para 5 mg ou temporariamente para 2,5 mg se a tensão arterial sistólica for igual ou

inferior a 100 mmHg. Se a hipotensão persistir (tensão arterial sistólica menos de 90 mmHg durante mais de 1 hora), então o lisinopril deve ser suspenso.

Estenose das válvulas aórtica e mitral/cardiomiopatia hipertrófica: Como com outros inibidores da ECA, o lisinopril deve ser administrado com precaução em doentes com estenose da válvula mitral e obstrução da ejeção do ventrículo esquerdo como estenose aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica.

#### Compromisso renal:

Em casos de compromisso da função renal (depuração da creatinina < 80 mL/min), a posologia inicial do lisinopril deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina do doente e, subseqüentemente, em função da resposta do doente ao tratamento. A monitorização de rotina do potássio e da creatinina constitui parte integrante da prática clínica normal nestes doentes.

Em doentes com insuficiência cardíaca, a hipotensão após o início da terapêutica com inibidores da ECA pode conduzir a uma deterioração adicional da função renal. Nesta situação foi notificada insuficiência renal aguda, geralmente reversível.

Em alguns doentes com estenose bilateral das artérias renais ou com estenose da artéria no caso de rim único, que foram tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, observaram-se aumentos da ureia sanguínea e da creatinina sérica, geralmente reversíveis após descontinuação da terapêutica. Estes aumentos são especialmente prováveis em doentes com insuficiência renal. Se também estiver presente hipertensão renovascular, existe um risco acrescido de hipotensão grave e insuficiência renal. Nestes doentes, o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica rigorosa com doses baixas e titulação cuidadosa da dose. Uma vez que o tratamento com diuréticos pode constituir um factor contribuinte para a situação anteriormente referida, a sua administração deve ser suspensa, procedendo-se à monitorização da função renal durante as primeiras semanas da terapêutica com lisinopril.

Alguns doentes hipertensos sem doença vascular renal pré-existente aparente desenvolveram aumentos da ureia sanguínea e da creatinina sérica, geralmente pequenos e transitórios, em especial quando o lisinopril foi administrado concomitantemente com um diurético. É mais provável que esta situação ocorra em doentes com compromisso renal pré-existente. Poderá ser necessária a diminuição da posologia e/ou a descontinuação do diurético e/ou do lisinopril.

No enfarte agudo do miocárdio, o tratamento com lisinopril não deve ser iniciado em doentes com evidência de disfunção renal, definida como uma concentração da creatinina sérica superior a 177 micromoles/L e/ou uma proteinúria superior a 500 mg/24 horas. No caso de se desenvolver disfunção renal durante o tratamento com lisinopril (concentração da creatinina sérica superior a 265 micromoles/L ou uma duplicação do valor obtido antes do tratamento), o médico deverá considerar a suspensão de lisinopril.

#### Hipersensibilidade/angioedema

Casos de angioedema da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe foram notificados raramente em doentes tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, incluindo o lisinopril. Estes podem ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica. Nestes casos, o lisinopril deve ser imediatamente descontinuado e deve instituir-se o tratamento e monitorização apropriados a fim de assegurar a resolução completa dos sintomas antes de ser dada alta aos doentes. Mesmo nos casos em que ocorre edema apenas da língua, sem dificuldade

respiratória, os doentes podem necessitar de observação prolongada, dado que o tratamento com anti-histamínicos e corticosteroides pode não ser suficiente.

Foram notificados, muito raramente, casos de morte devido a angioedema associado a edema da laringe ou a edema da língua. Os doentes com envolvimento da língua, glote ou laringe poderão apresentar obstrução das vias respiratórias, especialmente no caso de doentes com antecedentes de cirurgia das vias respiratórias. Nestes casos deverá administrar-se imediatamente terapêutica de emergência. Esta pode incluir a administração de adrenalina e/ou a manutenção de uma via respiratória patente. O doente deve ser mantido sob supervisão médica rigorosa até à resolução completa e sustida dos sintomas.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina causam uma taxa mais elevada de angioedema em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças.

Doentes com antecedentes de angioedema não associado a uma terapêutica com inibidor da ECA podem estar em risco acrescido de angioedema, enquanto estiverem a ser medicados com um inibidor da ECA (ver secção 4.3).

Uso concomitante de inibidores de mTOR (p. ex., sirolímus, everolímus, temsirolímus)

Os doentes que tomam concomitantemente inibidores de mTOR (p. ex., sirolímus, everolímus, temsirolímus) a terapêutica pode aumentar o risco de angioedema (p. ex., inchaço das vias aéreas ou língua, com ou sem insuficiência respiratória) (consultar a secção 4.5).

Reações anafilactóides em doentes em hemodiálise: Foram notificadas reações anafilactóides em doentes hemodialisados com membranas de fluxo elevado (p. ex., AN 69) e tratados concomitantemente com um inibidor da ECA. Nestes doentes deve considerar-se a utilização de um tipo diferente de membrana de diálise ou uma classe diferente de medicamento anti-hipertensor.

Reações anafilactóides durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL)  
Em casos raros, doentes medicados com inibidores da ECA durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com sulfato de dextrano tiveram reações anafilactóides potencialmente fatais. Estas reações foram evitadas com a suspensão temporária da terapêutica com o inibidor da ECA antes de cada aférese.

Dessensibilização

Os doentes medicados com inibidores da ECA tiveram reações anafilactóides persistentes durante o tratamento de dessensibilização (p. ex., veneno de Hymenoptera). Nos mesmos doentes, estas reações foram evitadas quando os inibidores da ECA foram temporariamente suspensos, mas reapareceram após a readministração inadvertida do medicamento.

Insuficiência hepática

Os inibidores da ECA foram associados, muito raramente, a uma síndrome que se inicia com icterícia colestática e que progride para necrose hepática fulminante e, por vezes, morte. O mecanismo desta síndrome não é conhecido. Os doentes medicados com lisinopril que desenvolvam icterícia ou elevações acentuadas das enzimas hepáticas, devem interromper o lisinopril e ser submetidos a um seguimento médico apropriado.

Neutropenia/agranulocitose

Foram notificados casos de neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia em doentes submetidos a tratamento com inibidores da ECA. A neutropenia ocorre raramente em doentes com função renal normal e sem quaisquer outros fatores de complicação. A neutropenia e a agranulocitose são reversíveis após a descontinuação do tratamento com o inibidor da ECA.

O lisinopril deve ser utilizado com extrema precaução em doentes com doença vascular do colagénio, ou submetidos a terapêutica imunossupressora, a tratamento com alopurinol ou procainamida ou com uma combinação destes fatores de complicação, especialmente nos casos de compromisso da função renal pré-existente. Alguns destes doentes desenvolveram infecções graves que, em alguns casos, não responderam a antibioterapia intensa. Se o lisinopril for utilizado nestes doentes, é aconselhável uma monitorização periódica das contagens de leucócitos, e os doentes devem ser informados que têm de comunicar imediatamente qualquer sinal de infeção.

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

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

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

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

#### Raça

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina causam uma taxa mais elevada de angioedema em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças.

Como com outros inibidores da ECA, o lisinopril pode ser menos eficaz em diminuir a tensão arterial em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças, possivelmente devido a uma prevalência mais elevada de estados com renina reduzida na população hipertensa negra.

#### Tosse

Foi notificada tosse com a utilização de inibidores da ECA. A tosse caracteriza-se por ser não produtiva, persistente e resolve-se após descontinuação da terapêutica. A tosse induzida pelos inibidores 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 agentes que produzem hipotensão, o lisinopril pode bloquear a formação de angiotensina II secundária a uma libertação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão que se considera ser causada por este mecanismo, a mesma pode ser corrigida por expansão do volume.

#### Hipercaliemia

Foram observadas elevações do potássio sérico em alguns doentes tratados com inibidores da ECA, incluindo o lisinopril. Os doentes em risco de desenvolverem hipercaliemia incluem os que têm insuficiência renal, diabetes mellitus, os que utilizam concomitantemente diuréticos poupadores de potássio (p.ex., espironolactona, triamtereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio, ou os doentes que tomam outros medicamentos associados a aumentos do potássio sérico (p. ex., heparina, cotrimoxazol também conhecido como o trimetoprim/sulfametoxazol). Se a utilização concomitante dos agentes supracitados for considerada apropriada, recomenda-se que seja efetuada a monitorização regular do nível do potássio sérico (ver secção 4.5).

#### Doentes diabéticos

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

#### Lítio

A associação de lítio e lisinopril não é geralmente recomendada (ver secção 4.5).

#### Gravidez

Os inibidores da ECA não devem ser iniciados durante a gravidez. A menos que a continuação da terapêutica com o inibidor da ECA seja considerada essencial, o tratamento das doentes que planeiam engravidar deve ser alterado para outros tratamentos anti-hipertensores que tenham um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez. Quando é diagnosticada uma gravidez, o tratamento com inibidores da ECA deve ser imediatamente interrompido e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

#### Relacionadas com a amlodipina:

A segurança e eficácia da amlodipina em crises hipertensivas não foram ainda estabelecidas.

#### Insuficiência cardíaca

Os doentes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com precaução. Num estudo a longo prazo, controlado com placebo, em doentes com insuficiência cardíaca grave (classes III e IV da NYHA), a incidência notificada de edema pulmonar foi mais elevada no grupo tratado com amlodipina do que no grupo do placebo (ver secção 5.1).

Os bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo a amlodipina, devem ser utilizados com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, porque podem aumentar o risco futuro de acontecimentos cardiovasculares e de mortalidade.

#### Compromisso hepático

A semivida da amlodipina está prolongada e os valores da AUC estão mais elevados em doentes com alteração da função hepática, não tendo sido estabelecidas recomendações posológicas. Por conseguinte, a amlodipina deve ser iniciada com a dose mais baixa do intervalo de doses, sendo necessário tomar precauções no início do tratamento e durante o aumento da dose. Em doentes com alteração grave da função hepática podem ser necessárias uma titulação lenta da dose e monitorização cuidadosa.

#### Idosos

Em idosos, o aumento da dose deve ser efetuado com precaução (ver secções 4.2 e 5.2).

#### Compromisso renal

A amlodipina pode ser utilizada nestes doentes em doses normais. As alterações das concentrações plasmáticas da amlodipina não estão correlacionadas com o grau de alteração da função renal. A amlodipina não é dialisável.

### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

#### Interações relacionadas com o lisinopril

##### Agentes anti-hipertensores

Quando lisinopril é combinado com outros agentes anti-hipertensores (p.ex. trinitrato de glicerilo e outros nitratos, ou outros vasodilatadores), poderá reduzir ainda mais a pressão arterial.

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

##### Medicamentos que podem aumentar o risco de angioedema

O tratamento concomitante de inibidores da ECA com inibidores de mTOR (p.ex. temsirolimus, sirolimus, everolimus) ou inibidores da endopeptidase neutral (p.ex. racecadotril) ou ativadores do plasminogénio tecidual, pode aumentar o risco de angioedema.

##### Diuréticos

Quando um diurético é adicionado à terapêutica de um doente medicado com lisinopril, o efeito anti-hipertensor é geralmente aditivo.

Os doentes já medicados com diuréticos e especialmente aqueles em que a terapêutica diurética foi recentemente instituída podem, ocasionalmente, ter uma diminuição excessiva da tensão arterial quando se adiciona o lisinopril. A possibilidade de hipotensão sintomática com lisinopril pode ser minimizada interrompendo o diurético antes do início do tratamento com lisinopril (ver secções 4.4 e 4.2).

Suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio ou substitutos do sal contendo potássio e outros medicamentos que possam aumentar os níveis do potássio sérico

Embora nos ensaios clínicos o potássio sérico tenha permanecido geralmente dentro dos limites normais, ocorreu hipercalemia em alguns doentes. A utilização de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio ou substitutos do sal contendo potássio e outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico, especialmente em doentes com alteração da função renal, pode causar um aumento significativo do potássio sérico. A monitorização do potássio deve ser realizada conforme apropriado (ver secção 4.4). Se o lisinopril for administrado com um

diurético expoliador de potássio, a hipocaliemia induzida pelo diurético pode ser atenuada.

#### Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. A utilização concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar o risco de toxicidade do lítio e intensificar a sua toxicidade, já aumentada pelos inibidores da ECA. A utilização de lisinopril com lítio não é recomendada, mas se esta associação provar ser necessária, deverá efetuar-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio (ver secção 4.4).

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) incluindo o ácido acetilsalicílico numa dose  $\geq 3$  g/dia

Quando os inibidores da ECA são administrados simultaneamente com medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (i.e., ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e AINEs não-seletivos), pode ocorrer uma atenuação do efeito anti-hipertensor. O uso concomitante de inibidores da ECA e AINEs pode conduzir a um risco mais elevado de agravamento da função renal, incluindo possível falha renal aguda e a um aumento no potássio sérico, especialmente em doentes com história de fraca função renal. Estes efeitos são geralmente reversíveis. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente em idosos. Os doentes devem ser hidratados adequadamente e a monitorização da função renal deverá ser tida em consideração após o início da terapêutica concomitante e posteriormente em intervalos periódicos.

#### Ouro

Foram notificadas reações nitritóides (sintomas de vasodilatação incluindo rubores, náuseas, tonturas e hipotensão) após administração de ouro injetável (por exemplo, aurotiomalato de sódio) em doentes submetidos a terapêutica com inibidores da ECA.

#### Antidepressores tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos

A utilização concomitante de certos medicamentos anestésicos, antidepressores tricíclicos e antipsicóticos com inibidores da ECA pode resultar numa diminuição adicional da tensão arterial (ver secção 4.4).

#### Simpaticomiméticos

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

#### Antidiabéticos

Estudos epidemiológicos sugeriram que a administração concomitante de inibidores da ECA e medicamentos antidiabéticos (insulinas, hipoglicemiantes orais), pode causar um aumento do efeito de diminuição da glucose sanguínea com risco de hipoglicemia. A ocorrência deste fenómeno pareceu ser mais provável durante as primeiras semanas do tratamento associado e nos doentes com insuficiência renal.

#### Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Os doentes que tomam concomitantemente cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) podem ter risco acrescido de hipercalemia (consultar a secção 4.4).

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, bloqueadores beta, nitratos  
O lisinopril pode ser utilizado concomitantemente com ácido acetilsalicílico (em doses cardiológicas), trombolíticos, bloqueadores beta e/ou nitratos.

Interações relacionadas com a amlodipina

Efeitos de outros medicamentos sobre a amlodipina

Inibidores da CYP3A4

A utilização concomitante de amlodipina com inibidores potentes ou moderados da CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamilo e diltiazem) pode dar origem a um aumento significativo da exposição à amlodipina, resultando num risco aumentado de hipotensão. A tradução clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. A monitorização clínica é recomendada e o ajuste posológico poderá, portanto, ser necessário.

A claritromicina é um inibidor da CYP3A4. Existe um risco aumentado de hipotensão em doentes a receber claritromicina com amlodipina. É recomendada a observação cuidadosa dos doentes quando a amlodipina é administrada concomitantemente com claritromicina.

Indutores da CYP3A4

Com a coadministração de indutores conhecidos da CYP3A4, a concentração plasmática da amlodipina pode variar. Assim, a tensão arterial deve ser monitorizada e deve ser considerada a adequação da dose durante e após a medicação concomitante, em particular, com indutores fortes da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, hipericão [*Hypericum perforatum*]).

Não se recomenda a administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja porque a biodisponibilidade pode aumentar em alguns doentes, resultando num aumento dos efeitos de diminuição da tensão arterial.

Dantroleno (perfusão)

Em animais, observaram-se fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercalemia, após administração de verapamilo e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercalemia, recomenda-se que a coadministração de bloqueadores dos canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes suscetíveis a hipertermia maligna e no tratamento da hipertermia maligna.

Efeitos da amlodipina sobre outros medicamentos

O efeito de diminuição da tensão arterial da amlodipina contribui para os efeitos de diminuição da tensão arterial de outros medicamentos com propriedades anti-hipertensoras.

Tacrolímus

Quando administrado concomitantemente com amlodipina, existe um risco de concentração sanguínea aumentada de tacrolímus. No entanto, o mecanismo

farmacocinético desta interação não é completamente conhecido. De forma a evitar a toxicidade do tacrolímus, a administração de amlodipina em doentes tratados com tacrolímus necessita de uma monitorização dos níveis sanguíneos de tacrolímus e um ajuste na dosagem do tacrolímus, quando apropriado.

#### Inibidores de mTOR

Inibidores de mTOR, tais como sirolímus, temsirolímus e everolímus são substratos da CYP3A. A amlodipina é um fraco inibidor da CYP3A. Com o uso concomitante de inibidores mTOR, a amlodipina pode aumentar a exposição dos inibidores mTOR.

#### Ciclosporina

Não foram efetuados estudos de interação com ciclosporina e amlodipina em voluntários saudáveis ou outras populações, com a exceção dos doentes submetidos a transplante renal, nos quais foram observados aumentos variáveis da concentração mínima de ciclosporina (média 0% - 40%). Deve ser considerada a monitorização dos níveis de ciclosporina em doentes submetidos a transplante renal e a tomar amlodipina, e a redução das doses de ciclosporina, conforme necessário.

Sinvastatina: A co-administração de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% da exposição à sinvastatina em comparação com a sinvastatina só. Limitar a dose de sinvastatina em doentes a fazerem amlodipina para 20 mg por dia.

Em estudos de interação clínica, a amlodipina não alterou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina ou varfarina.

### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

#### Gravidez

A utilização de Saval não é recomendada durante o primeiro trimestre da gravidez e é contraíndicada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez.

Não existe experiência com a utilização de lisinopril e amlodipina em mulheres grávidas com base em estudos clínicos devidamente controlados. Contudo, a utilização das duas substâncias ativas durante a gravidez ou não é recomendada ou é contraíndicada (para informações específicas sobre as substâncias, ver abaixo).

Quando é diagnosticada uma gravidez, o tratamento com Saval deve ser imediatamente interrompido e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa (ver secção 4.4).

Saval não deve ser iniciado durante a gravidez. A menos que a continuação da terapêutica com Saval seja considerada essencial, o tratamento das doentes que planeiam engravidar deve ser alterado para outros tratamentos anti-hipertensores com um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez.

#### Relacionada com o lisinopril

A utilização de inibidores da ECA não é recomendada durante o primeiro trimestre da gravidez (ver secção 4.4).

A utilização de inibidores da ECA é contraíndicada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não foi conclusiva; contudo, não se pode excluir um pequeno aumento do risco. A menos que a continuação da terapêutica com o inibidor da ECA seja considerada essencial, o tratamento das doentes que planeiam engravidar deve ser alterado para outros tratamentos anti-hipertensores que tenham um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez. Quando é diagnosticada uma gravidez, o tratamento com inibidores da ECA deve ser imediatamente interrompido e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa.

Sabe-se que a exposição à terapêutica com inibidores da ECA durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez induz fetotoxicidade humana (diminuição da função renal, oligohidrânio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.). Se a exposição ao inibidor da ECA tiver ocorrido a partir do segundo trimestre da gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Os lactentes cujas mães tomaram inibidores da ECA devem ser rigorosamente observados quanto a hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Relacionada com a amlodipina

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi ainda estabelecida. Em estudos em animais, observou-se toxicidade reprodutiva em doses elevadas (ver secção 5.3).

A utilização durante a gravidez só é recomendada quando não existe uma alternativa mais segura e quando a doença propriamente dita acarreta um maior risco para a mãe e para o feto.

Amamentação

Não está disponível informação relativa à utilização de lisinopril durante a amamentação- A amlodipina é excretada no leite materno. A proporção da dose materna que é recebida pelo lactente foi calculada com uma amplitude interquartil de 3%-7%, com um máximo de 15%. O efeito da amlodipina nos lactentes é desconhecido.

Saval não é recomendado sendo preferíveis tratamentos alternativos com melhores perfis de segurança durante a amamentação, especialmente durante a amamentação de um recém-nascido ou de um prematuro.

Fertilidade

Não existe experiência no que respeita ao efeito de lisinopril e amlodipina sobre a fertilidade com base em estudos clínicos devidamente controlados.

Relacionada com a amlodipina

Foram notificadas alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores dos canais de cálcio. Os dados clínicos são insuficientes no que respeita ao efeito potencial da amlodipina sobre a fertilidade. Num estudo em ratos foram detetados efeitos adversos sobre a fertilidade dos machos (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Relacionados com o lisinopril

Durante a condução e utilização de máquinas deve ter-se em consideração que podem ocorrer ocasionalmente tonturas ou cansaço.

Relacionados com a amlodipina

A amlodipina pode ter uma influência ligeira a moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se doentes medicados com amlodipina tiverem tonturas, cefaleias, fadiga ou náuseas, a capacidade de reação pode estar alterada. Recomenda-se precaução especialmente no início do tratamento.

De acordo com o acima mencionado, Saval pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (especialmente durante o período inicial de tratamento).

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Durante um estudo clínico controlado (n=195), a incidência de reações adversas em indivíduos medicados concomitantemente com as duas substâncias ativas não foi mais elevada do que em doentes em monoterapia. As reações adversas foram consistentes com as notificadas anteriormente com a amlodipina e/ou com o lisinopril. As reações adversas foram geralmente ligeiras, transitórias e raramente necessitaram de descontinuação do tratamento. As reações adversas mais frequentes com a associação foram cefaleias (8%), tosse (5%) e tonturas (3%).

As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As seguintes reações adversas medicamentosas (RAMs) foram notificadas durante o tratamento com lisinopril e amlodipina administrados independentemente:

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	RAMs com lisinopril	RAMs com amlodipina
Doenças do sangue e do sistema linfático	Raros	Diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito	
	Muito raros	Depressão da medula óssea, agranulocitose (ver secção 4.4), leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia, linfadenopatia	Leucocitopenia, Trombocitopenia

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	RAMs com lisinopril	RAMs com amlodipina
Doenças do sistema imunitário	Muito raros	Doença autoimune	Reações alérgicas
	Desconhecidos	Reação anafilática/anafilatóide	
Doenças endócrinas	Raros	Síndrome da secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIHAD)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito raros	Hipoglicemia	Hiperglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Humor alterado, perturbações do sono, alucinações	Insónia, alterações do humor (incluindo ansiedade), depressão
	Raros	Confusão mental	Confusão
	Desconhecido	Sintomas depressivos	
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas, cefaleias	Sonolência, tonturas, cefaleias (especialmente no início do tratamento)
	Pouco frequentes	Vertigens, parestesia, disgeusia	Síncope, tremores, disgeusia, hipoestesia, parestesia
	Raros	Perturbações olfativas	
	Muito raros		Hipertonia, neuropatia periférica
	Desconhecido	Síncope	Distúrbio extrapiramidal
Afeções oculares	Frequentes		Perturbações visuais (incluindo diplopia)
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes		Acufeno
Cardiopatias	Frequentes		Palpitações
	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio, possivelmente	Arritmias (incluindo bradicardia,

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	RAMs com lisinopril	RAMs com amlodipina
		secundário a hipotensão excessiva em doentes em alto risco (ver secção 4.4), taquicardia, palpitações	taquicardia ventricular e fibrilhação auricular)
	Muito raros		Enfarte do miocárdio
Vasculopatias	Frequentes	Efeitos ortostáticos (incluindo hipotensão)	Rubor
	Pouco frequentes	Acidente vascular cerebral, possivelmente secundário a hipotensão excessiva em doentes em alto risco (ver secção 4.4), fenómeno de Raynaud	Hipotensão
	Muito raros		Vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Tosse	Dispneia
	Pouco frequentes	Rinite	Tosse, rinite
	Muito raros	Broncospasmo, alveolite alérgica/pneumonia eosinofílica, sinusite	
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia, vômitos	Dor abdominal, Náuseas, Dispepsia, Alteração dos hábitos intestinais (diarreia e obstipação)
	Pouco frequentes	Dor abdominal, náuseas, indigestão	Vômitos, xerostomia
	Raros	Xerostomia	
	Muito raros	Pancreatite, angioedema intestinal	Pancreatite, gastrite, hiperplasia

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	RAMs com lisinopril	RAMs com amlodipina gengival
Afeções hepatobiliares	Muito raros	Hepatite – tanto hepatocelular como colestática, icterícia e insuficiência hepática (ver secção 4.4)	Hepatite, icterícia, aumento das enzimas hepáticas**
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Exantema cutâneo, prurido	Alopecia, púrpura, descoloração cutânea, hiperhidrose, prurido, exantema cutâneo, exantema, urticária
	Raros	Psoríase, urticária, alopecia, hipersensibilidade/ edema angioneurótico: edema angioneurótico da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe (ver secção 4.4)	
	Muito raros	Necrólise Epidérmica Tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pênfigo, sudorese,, pseudolinfoma cutâneo*	Angioedema, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidade
	Desconhecido		Necrólise epidérmica tóxica
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes		Inchaço dos tornozelos, câibras musculares
	Pouco frequentes		Artralgia, mialgia, lombalgia
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Disfunção renal	
	Pouco frequentes		Perturbações da micção, noctúria,

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	RAMs com lisinopril	RAMs com amlodipina
			aumento da frequência urinária
	Raros	Insuficiência renal aguda, uremia	
	Muito raros	Oligúria/anúria	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Impotência	Impotência, ginecomastia
	Raros	Ginecomastia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes		Edema
	Frequentes		Fadiga, astenia
	Pouco frequentes	Fadiga, astenia	Dor no peito, dor, mal-estar
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequentes	Aumento da ureia sanguínea, aumento da creatinina sérica, hipercaliemia, aumento das enzimas hepáticas	Aumento de peso, diminuição de peso
	Raros	Aumento da bilirrubina sérica, hiponatremia	

\* Pode ocorrer um complexo de sintomas que pode incluir um ou mais dos seguintes: febre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpos antinucleares positivos (ANA), velocidade de sedimentação eritrocitária elevada, eosinofilia, leucocitose, exantema cutâneo, fotossensibilidade ou outras manifestações dermatológicas.

\*\* Principalmente consistente com colestase.

Os dados de segurança de ensaios clínicos sugerem que o lisinopril é geralmente bem tolerado em doentes pediátricos hipertensos, e que o perfil de segurança nesta faixa etária é comparável ao verificado em adultos.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

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

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Não existem dados sobre sobredosagem com Saval no ser humano.

Relacionados com a sobredosagem com lisinopril

Existem dados limitados sobre sobredosagem no ser humano. Os sintomas associados a sobredosagem com inibidores da ECA podem incluir hipotensão, choque circulatório, perturbações eletrolíticas, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse.

O tratamento recomendado da sobredosagem é a perfusão intravenosa de solução salina normal. Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado em posição de choque. Se disponível, também se pode considerar o tratamento com angiotensina II por perfusão e/ou catecolaminas por via intravenosa. Se a ingestão for recente, tomar medidas para eliminar o lisinopril (p. ex., emese, lavagem gástrica, administração de absorventes e de sulfato de sódio). O lisinopril pode ser removido da circulação geral por hemodiálise (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização). Deve ter-se em consideração a terapêutica por aplicação de um pacemaker na bradicardia resistente ao tratamento. Os sinais vitais e as concentrações séricas de eletrólitos e creatinina devem ser monitorizados.

Relacionados com a sobredosagem com amlodipina

No ser humano, a experiência com sobredosagem intencional é limitada.

Sintomas:

Os dados disponíveis sugerem que uma sobredosagem importante pode causar vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Foi notificada hipotensão sistémica, acentuada e provavelmente prolongada, incluindo choque com evolução fatal.

Tratamento:

A hipotensão clinicamente importante, devida a sobredosagem com amlodipina, exige suporte cardiovascular activo incluindo a monitorização frequente da função cardíaca e respiratória, elevação das extremidades e atenção ao volume de fluidos circulantes e ao débito urinário.

A administração de um vasoconstritor poderá ser útil para restabelecer o tónus vascular e a tensão arterial, desde que a sua utilização não seja contra-indicada. A administração intravenosa de gluconato de cálcio poderá ser benéfica na reversão dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.

A lavagem gástrica pode ser útil em alguns casos. Em voluntários saudáveis, demonstrou-se que a utilização de carvão activado até 2 horas após a ingestão de 10 mg de amlodipina diminui a velocidade de absorção da amlodipina.

Como a amlodipina tem uma elevada ligação às proteínas, é pouco provável que a diálise seja benéfica.

A sobredosagem com Saval pode resultar em vasodilatação periférica excessiva com hipotensão acentuada, choque circulatório, perturbações eletrolíticas, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse. Recomenda-se o tratamento sintomático (colocação do doente em posição de decúbito, monitorização, e, quando necessário, suporte das funções cardíaca e respiratória, tensão arterial, equilíbrio hidro-eletrolítico e concentrações da creatinina). No caso de hipotensão grave, as extremidades inferiores devem ser elevadas e, nos casos em que administração intravenosa de fluidos não produz a resposta suficiente, pode ser necessário o tratamento de suporte associado à administração de vasopressores periféricos, a menos que contraindicado. Se disponível, também se pode considerar o tratamento com angiotensina II em perfusão. A administração intravenosa de gluconato de cálcio pode ser benéfica na reversão dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.

O lisinopril pode ser removido da circulação sistémica por hemodiálise. Durante a diálise deve evitar-se a utilização de membranas de poliacrilonitrilo de fluxo elevado.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico:

3.4.2.1 – Aparelho cardiovascular, Anti-hipertensores, Modificadores do eixo renina angiotensina, Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

3.4.3 – Aparelho cardiovascular, Anti-hipertensores, Bloqueadores da entrada do cálcio

3.5.1 Aparelho Cardiovascular. Vasodilatadores. Antianginosos  
código ATC: C09BB03

Saval é uma associação de dose fixa contendo as substâncias ativas lisinopril e amlodipina.

Lisinopril

Mecanismo de ação

O lisinopril é um inibidor da peptidil-dipeptidase. Inibe a enzima de conversão da angiotensina (ECA) que catalisa a conversão de angiotensina I no péptido vasoconstritor angiotensina II.

A angiotensina II também estimula a seleção de aldosterona pelo cortex suprarrenal. A inibição da ECA provoca uma redução das concentrações angiotensina II, o que conduz a uma diminuição da atividade vasopressora e a redução da secreção de aldosterona. Esta última redução poderá resultar num aumento da concentração de potássio sérico.

Efeitos farmacodinâmicos

Embora se pense que o mecanismo de ação do lisinopril na redução da pressão arterial se deva principalmente à supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o lisinopril tem um efeito anti-hipertensivo mesmo em doentes hipertensos com baixos níveis de renina. A ECA é idêntica à quininase II, uma enzima que degrada a bradiquinina. Continua por elucidar se o aumento dos níveis

de bradiquinina, um potente vasodilatador peptídico, desempenha um papel nos efeitos terapêuticos de lisinopril.

#### Eficácia e segurança clínicas

O efeito de lisinopril sobre a mortalidade e morbidade na insuficiência cardíaca tem sido estudados por comparação de uma dose alta (32,5 mg ou 35 mg, uma vez por dia) com uma dose baixa (2,5 mg ou 5 mg, uma vez por dia). Num estudo realizado em 3164 doentes, com um período mediano de acompanhamento de 46 meses para os doentes sobreviventes, a dose mais elevada de lisinopril produziu uma redução do risco de 12% no parâmetro de avaliação final combinado de mortalidade por todas as causas e hospitalização por todas as causas ( $p=0,002$ ) e uma redução do risco de 8% na mortalidade por todas as causas e hospitalização por causa cardiovascular ( $p=0,036$ ), quando comparado com a dose mais baixa. As reduções de risco observadas foram de 8% ( $p=0,128$ ) para a mortalidade por todas as causas e de 10% ( $p=0,073$ ) para a mortalidade cardiovascular. Numa análise "post hoc", o número de hospitalizações por insuficiência cardíaca registou uma redução de 24% ( $p=0,002$ ) nos doentes tratados com doses elevadas de lisinopril, quando comparado com o grupo tratado com as doses baixas. Os benefícios sintomáticos foram semelhantes aos observados nos doentes tratados com doses altas e doses baixas de lisinopril.

Os resultados do estudo demonstraram que o perfil global de efeitos secundários para os doentes tratados com doses elevadas ou reduzidas de lisinopril foi semelhante quer em natureza que em número. Os efeitos previsíveis da inibição da ECA, tais como a hipotensão ou função renal alterada, foram tratados e raramente conduziram a interrupção do tratamento. A tosse foi menos frequente em doentes tratados com doses altas de lisinopril em comparação com a dose baixa.

No ensaio GISSI-3, em que se utilizou um desenho fatorial de 2x2 para comparar os efeitos de lisinopril e de gliceril trinitrato administrados em monoterapia ou em associação durante 6 semanas, versus controlo, num total de 19394 indivíduos, nos doentes que receberam tratamento no intervalo de 24 horas após um enfarte agudo do miocárdio, lisinopril produziu uma redução estatisticamente significativa do risco de mortalidade de 11% versus o controlo ( $2p=0,03$ ). A redução do risco com gliceril trinitrato não foi significativa, embora a combinação de lisinopril e gliceril trinitrato tenha produzido uma redução significativa na mortalidade de 17% versus o controlo ( $2p=0,02$ ). Nos subgrupos de idosos (idade > 70 anos) e doentes do sexo feminino, pre-definido como subgrupos de doentes em elevado risco de mortalidade, observaram-se benefícios significativos no parâmetro de avaliação final combinado de mortalidade e função cardíaca. O parâmetro de avaliação final combinado para todos os doentes, bem como os subgrupos de alto risco demonstraram igualmente, decorridos 6 meses, benefícios significativos para os doentes tratados com lisinopril ou com lisinopril e gliceril trinitrato durasse 6 semanas, o que indica um efeito profilático para lisinopril. Tal como seria de esperar com um tratamento vasodilatador, o tratamento com lisinopril apresentou-se associado a um aumento das incidências de hipotensão e disfunção renal, embora estes efeitos não se encontrassem associados a um aumento proporcional da mortalidade.

Num ensaio multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, que comparou o lisinopril com um bloqueador dos canais de cálcio em 335 doentes hipertensos com diabetes mellitus Tipo 2 e com nefropatia incipiente caracterizada por microalbuminúria, o lisinopril administrado em doses de 10 mg a 20 mg uma vez por

dia durante 12 meses, diminuiu a tensão arterial sistólica/diastólica em 13/10 mmHg e a taxa de excreção urinária de albumina em 40%. Quando se comparou com o bloqueador dos canais de cálcio, que produziu uma diminuição semelhante da tensão arterial, os doentes tratados com lisinopril apresentaram uma diminuição significativamente superior da taxa de excreção urinária de albumina, demonstrando que a ação inibidora da ECA do lisinopril, para além da sua ação anti-hipertensora, diminuiu a microalbuminúria através de um mecanismo direto sobre os tecidos renais.

O tratamento com lisinopril não afeta o controlo glicémico, conforme demonstrado pela ausência de efeito significativo sobre os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c).

#### Fármacos com ação no sistema renina-angiotensina (SRA)

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

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

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

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

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

#### População pediátrica

Num ensaio clínico envolvendo 115 doentes pediátricos com hipertensão, com idades entre 6 e 16 anos, os doentes com peso inferior a 50 kg receberam 0,625 mg, 2,5 mg ou 20 mg de lisinopril uma vez por dia, e os doentes com 50 kg ou mais receberam 1,25 mg, 5 mg ou 40 mg de lisinopril uma vez por dia.

Após 2 semanas, o lisinopril administrado uma vez por dia reduziu a tensão arterial de uma forma dose dependente, com uma eficácia anti-hipertensora consistente demonstrada com doses superiores a 1,25 mg.

Este efeito foi confirmado na fase de descontinuação da terapêutica, onde a tensão diastólica aumentou cerca de 9 mmHg mais em doentes aleatorizados com placebo do que em doentes que foram aleatorizados para ficar nas doses médias e altas de lisinopril. O efeito anti-hipertensor dose dependente do lisinopril foi consistente em diversos sub-grupos demográficos: idade, estadio Tanner, sexo e raça.

#### Amlodipina

A amlodipina é um inibidor do influxo dos íons cálcio do grupo di-hidropiridina (bloqueador dos canais lentos de cálcio ou antagonista dos íons cálcio) e inibe o influxo transmembranar de íons cálcio no músculo cardíaco e músculo liso vascular. O mecanismo da ação anti-hipertensora da amlodipina resulta de um efeito relaxante direto sobre o músculo liso vascular. Não está completamente esclarecido o mecanismo segundo o qual a amlodipina alivia a angina mas sabe-se que a amlodipina reduz a carga isquémica total pelas duas ações seguintes:

- A amlodipina dilata as arteríolas periféricas e reduz assim a resistência periférica total (pós-carga) contra a qual se processa o trabalho cardíaco. Como a frequência cardíaca permanece estável, o consumo energético e as necessidades de oxigénio do miocárdio são reduzidos.

- O mecanismo de ação da amlodipina provavelmente também envolve a dilatação das principais artérias e arteríolas coronárias, tanto nas regiões normais como nas regiões isquémicas. Esta dilatação aumenta a quantidade de oxigénio dispensada ao miocárdio nos doentes com espasmo das artérias coronárias (angina de Prinzmetal ou angina variante).

Em doentes com hipertensão, a administração de uma dose única diária obtém diminuições clinicamente significativas da tensão arterial, tanto na posição de decúbito como de pé, durante todo o período de 24 horas. Devido ao início de ação lento, a hipotensão aguda não é uma característica da administração da amlodipina.

Nos doentes com angina, uma única administração diária de amlodipina aumenta o tempo de exercício total, o tempo para aparecimento de angina, o tempo para aparecimento de depressão do segmento ST de 1 mm, e diminui tanto a frequência dos ataques de angina como o consumo de nitroglicerina.

A amlodipina não foi associada a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos e é adequada para utilização em doentes com asma, diabetes e gota.

#### Insuficiência cardíaca

Estudos hemodinâmicos e ensaios clínicos controlados que utilizaram o esforço, em doentes com insuficiência cardíaca das classes II-IV da NYHA mostraram que a amlodipina não causa deterioração clínica, avaliada pela tolerância ao esforço, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo controlado com placebo (PRAISE) concebido para avaliar doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA, tratados com digoxina, diuréticos e inibidores da ECA, mostrou que a amlodipina não aumentou o risco de mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas, nos doentes com insuficiência cardíaca.

Num estudo de acompanhamento, de longo prazo e controlado por placebo (PRAISE-2) sobre a utilização da amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA, sem sintomas clínicos ou sinais objetivos sugestivos de doença isquémica subjacente, com doses estáveis de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), digitálicos e diuréticos, a amlodipina não exerceu efeito sobre a mortalidade cardiovascular total. Nesta mesma população, a amlodipina foi associada a um maior número de relatos de edema pulmonar.

Ensaio com um tratamento anti-hipertensor e hipolipemiante para prevenção de ataques cardíacos (ALLHAT)

Foi realizado um estudo de morbidade e mortalidade, aleatorizado, com dupla ocultação, denominado The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) para comparar terapêuticas medicamentosas mais recentes: a amlodipina na dose de 2,5-10 mg/dia (bloqueador dos canais de cálcio) ou lisinopril na dose de 10-40 mg/dia (inibidor da ECA) como terapêuticas de primeira linha, com a terapêutica com um diurético tiazídico, a clorotalidona na dose de 12,5-25 mg/dia, na hipertensão ligeira a moderada.

Foram aleatorizados um total de 33.357 doentes hipertensos com 55 anos ou mais que foram seguidos durante uma média de 4,9 anos. Os doentes tinham pelo menos um fator de risco adicional para doença coronária, incluindo: enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral anteriores (> 6 meses antes do recrutamento) ou outra doença cardiovascular aterosclerótica documentada (no total 51,5 %), diabetes tipo 2 (36,1%), C-HDL < 35 mg/dL (11,6%), hipertrofia ventricular esquerda diagnosticada por eletrocardiograma ou ecocardiografia (20,9%), hábitos tabágicos correntes (21,9%).

O critério de avaliação primário consistiu numa combinação de doença coronária fatal e enfarte do miocárdio não fatal. Não se observaram diferenças significativas no critério de avaliação primário entre a terapêutica com amlodipina e a terapêutica com clorotalidona: RR: 0,98, IC 95% [0,90-1,07], p=0,65. Entre os parâmetros de avaliação secundários, a incidência de insuficiência cardíaca (componente do desfecho de um parâmetro de avaliação cardiovascular composto) foi significativamente superior no grupo da amlodipina quando comparado com o grupo da clorotalidona (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, IC 95% [1,25-1,52] p<0,001). Contudo, não se observaram diferenças significativas na mortalidade por todas as causas entre a terapêutica com amlodipina e a terapêutica com clorotalidona: RR: 0,96, IC 95% [0,89-1,02], p=0,20.

População pediátrica (com 6 ou mais anos de idade)

Num estudo que incluiu 268 crianças com 6 a 17 anos de idade predominantemente com hipertensão secundária, a comparação das doses de 2,5 mg e de 5 mg de amlodipina com placebo, revelou que as duas doses diminuíram significativamente mais a tensão arterial sistólica do que o placebo. A diferença entre as duas doses não foi estatisticamente significativa.

Os efeitos a longo prazo da amlodipina no crescimento, puberdade e desenvolvimento geral não foram estudados. A eficácia a longo prazo da terapêutica com amlodipina na infância para diminuir a morbidade e mortalidade cardiovasculares na idade adulta também não foi estabelecida.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

## Lisinopril

O lisinopril é um inibidor da ECA, oralmente ativo, que não contém sulfidril.

### Absorção

Após administração oral de lisinopril, as concentrações séricas máximas ocorrem num período de cerca de 7 horas, embora se observe uma tendência para um ligeiro atraso no tempo necessário para atingir as concentrações séricas máximas em doentes com enfarte agudo do miocárdio. Com base na recuperação urinária, a extensão da absorção média do lisinopril é de, aproximadamente, 25%, com uma variabilidade interindividual de 6 - 60% em todas as doses estudadas (5 - 80 mg). A biodisponibilidade absoluta diminui para aproximadamente 16% em doentes com insuficiência cardíaca. A absorção do lisinopril não é afetada pela presença de alimentos.

### Distribuição

O lisinopril não parece estar ligado a outras proteínas séricas além da enzima de conversão da angiotensina (ECA) circulante. Estudos efetuados em ratos indicam que o lisinopril não atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica.

### Eliminação

O lisinopril não é sujeito a qualquer metabolismo e é inteiramente excretado na urina sob a forma inalterada. Após administração de doses múltiplas, o lisinopril tem uma semivida de acumulação efetiva de 12,6 horas. A depuração do lisinopril é de aproximadamente 50 mL/min em indivíduos saudáveis. As concentrações séricas, ao diminuírem, apresentam uma fase terminal prolongada, que não contribui para acumulação da substância ativa. Esta fase terminal representa provavelmente uma saturação das ligações à ECA e não é proporcional à dose.

### Características farmacocinéticas em populações especiais

#### Compromisso hepático

A alteração da função hepática em doentes cirróticos produziu uma diminuição da absorção de lisinopril (cerca de 30% como determinado pela recuperação urinária), mas resultou num aumento da exposição (de aproximadamente 50%) em comparação com indivíduos saudáveis, devido a uma diminuição da depuração.

#### Compromisso renal

A função renal alterada diminui a eliminação de lisinopril, que é excretado pelos rins, embora esta diminuição seja clinicamente importante apenas quando a velocidade de filtração glomerular é inferior a 30 mL/min. Na insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina 30 a 80 mL/min), a AUC média aumentou em apenas 13%, enquanto na insuficiência renal grave foi observado um aumento de 4,5 vezes da AUC média (depuração da creatinina 5-30 mL/min). O lisinopril pode ser removido por diálise. Durante um período de 4 horas de hemodiálise, as concentrações plasmáticas de lisinopril diminuíram em média 60%, com uma depuração por diálise entre 40 e 55 mL/min.

#### Insuficiência cardíaca

Os doentes com insuficiência cardíaca têm uma exposição ao lisinopril superior à observada em indivíduos saudáveis (um aumento médio da AUC de 125%), embora, com base na reabsorção urinária de lisinopril, se observe uma diminuição da absorção de aproximadamente 16% em comparação com indivíduos saudáveis.

#### População pediátrica

O perfil farmacocinético do lisinopril foi estudado em 29 doentes pediátricos hipertensos, com idades entre os 6 e 16 anos, com uma VFG superior a 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Após doses entre 0,1 mg e 0,2 mg/kg, as concentrações plasmáticas máximas de lisinopril no estado de equilíbrio ocorreram em 6 horas e a extensão de absorção com base na reabsorção urinária foi de cerca de 28%. Estes valores são semelhantes aos obtidos anteriormente em adultos.

Neste estudo, os valores da AUC e C<sub>max</sub> em crianças foram consistentes com os observados em adultos.

#### Idosos

Os doentes de idade mais avançada apresentam níveis sanguíneos mais elevados e níveis mais elevados da área sob a curva da concentração plasmática-tempo (aumento de aproximadamente 60%), quando comparados com os indivíduos mais jovens.

#### Amlodipina

Absorção, distribuição e ligação às proteínas plasmáticas

Após a administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida, atingindo-se níveis sanguíneos máximos 6-12 horas após a administração da dose. A biodisponibilidade absoluta foi calculada entre 64% e 80%.

O volume de distribuição é de aproximadamente 21 L/kg. Estudos in vitro demonstraram que aproximadamente 97,5% da amlodipina circulante está ligada às proteínas plasmáticas.

A biodisponibilidade da amlodipina não é afetada pela ingestão de alimentos.

#### Biotransformação e eliminação

A semivida de eliminação plasmática terminal é de cerca de 35-50 horas e é consistente com a administração de uma dose diária. A amlodipina é extensivamente metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos sendo 10% do composto de origem e 60% dos metabolitos excretados na urina.

#### Características farmacocinéticas em populações especiais

##### Compromisso hepático

Os dados clínicos disponíveis sobre a administração da amlodipina em doentes com alteração da função hepática são muito limitados. Doentes com insuficiência hepática apresentam uma depuração da amlodipina diminuída resultando numa semivida mais prolongada e num aumento da AUC de aproximadamente 40-60%.

##### Idosos

O tempo até se atingirem as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina é semelhante em doentes idosos e em doentes mais jovens. Em doentes idosos, a depuração da amlodipina tende a diminuir com os aumentos resultantes da AUC e da semivida de eliminação.

Os aumentos da AUC e da semivida de eliminação em doentes com insuficiência cardíaca congestiva foram os previstos para o grupo etário de doentes estudado.

#### População pediátrica

Um estudo farmacocinético populacional foi conduzido em 74 crianças hipertensas com idades entre 1 e 17 anos (com 34 doentes com 6 a 12 anos de idade e

28 doentes com 13 a 17 anos de idade) medicadas com amlodipina em doses de 1,25 mg a 20 mg administradas uma vez ou duas vezes por dia. Em crianças com 6 a 12 anos de idade e em adolescentes com 13 a 17 anos de idade, a depuração oral (Cl/F) normal foi respetivamente de 22,5 e 27,4 L/h no sexo masculino e respetivamente de 16,4 e 21,3 L/h no sexo feminino. Observou-se uma grande variabilidade da exposição entre indivíduos. Os dados comunicados em crianças com menos de 6 anos são limitados.

#### Associação de dose fixa

Não foram descritas interações farmacocinéticas entre as substâncias ativas de Saval. Os parâmetros farmacocinéticos (AUC, Cmax, tmax, semivida) não foram diferentes dos observados após administração separada dos componentes individuais.

A absorção gastrointestinal de Saval não é influenciada pelos alimentos.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não se realizaram estudos não clínicos com a associação de lisinopril-amlodipina.

#### Lisinopril

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia geral, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Demonstrou-se que os inibidores da ECA, como classe, induzem efeitos adversos sobre o desenvolvimento fetal tardio, resultando em morte fetal e efeitos congénitos, que afetam em particular o crânio. Também foi notificada fetotoxicidade, atraso do crescimento intrauterino e patência do canal arterial. Pensa-se que estas anomalias do desenvolvimento são, em parte, consequência de uma ação direta dos inibidores da ECA sobre o sistema renina-angiotensina do feto e, em parte, devidas a uma isquemia resultante da hipotensão materna e de diminuições do fluxo sanguíneo feto-placentário e da distribuição de oxigénio/nutrientes para o feto.

#### Amlodipina

##### Toxicologia reprodutiva

Estudos reprodutivos em ratos e ratinhos revelaram atraso na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias em doses aproximadamente 50 vezes superiores à dose máxima recomendada no ser humano, com base em mg/kg.

##### Compromisso da fertilidade

Não se observaram efeitos sobre a fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas durante 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes\* a dose humana máxima recomendada de 10 mg/dia numa base de mg/m<sup>2</sup>). Num outro estudo, em que ratos macho foram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias numa dose comparável com a dose humana numa base de mg/kg, detetou-se uma diminuição dos níveis plasmáticos de hormona estimuladora de folículos e de testosterona, assim como diminuição da densidade dos espermatozoides e do número de espermátides maduras e de células de Sertoli.

#### Carcinogénese, mutagénese

Ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta durante dois anos, em concentrações calculadas para fornecerem níveis de dose diária de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/dia não revelaram qualquer evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para ratinhos semelhante à dose clínica máxima recomendada de 10 mg/dia numa base de mg/m<sup>2</sup>, e para os ratos o dobro\* desta dose) aproximou-se da dose máxima tolerada em ratinhos mas não em ratos.

Estudos de mutagenicidade não revelaram efeitos relacionados com a substância ativa tanto a nível dos genes como dos cromossomas.

\* Com base num peso do doente de 50 kg.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina  
Carboximetilamido sódico (tipo A)  
Estearato de magnésio

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 e 100 comprimidos em blisters brancos de PVC/PE/PVDC-Alu numa embalagem exterior.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tecnimede-Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande, nº 2  
Abrunheira  
2710-089 Sintra  
Portugal

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

N.º de registo: 5594601 - 28 comprimidos, 20 m g+ 10 mg, blister PVC/PE/PVDC-Alu

N.º de registo: 5594619 - 30 comprimidos, 20 m g+ 10 mg, blister de PVC/PE/PVDC-Alu

N.º de registo: 5594627 - 50 comprimidos, 20 m g+ 10 mg, blister de PVC/PE/PVDC-Alu

N.º de registo: 5594635 - 56 comprimidos, 20 m g+ 10 mg, blister de PVC/PE/PVDC-Alu

N.º de registo: 5594643 - 60 comprimidos, 20 m g+ 10 mg, blister de PVC/PE/PVDC-Alu

N.º de registo: 5594650 - 90 comprimidos, 20 m g+ 10 mg, blister de PVC/PE/PVDC-Alu

N.º de registo: 5594668 - 98 comprimidos, 20 m g+ 10 mg, blister de PVC/PE/PVDC-Alu

N.º de registo: 5594676 - 100 comprimidos, 20 m g+ 10 mg, blister de PVC/PE/PVDC-Alu

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

Data da primeira autorização: 17 de março de 2014

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO: