

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Perindopril Tensoliber 4 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Perindopril Tensoliber 4 mg comprimidos

Cada comprimido contém 4 mg de perindopril sob a forma de sal de tert-butilamina, equivalente a 3,338 mg de perindopril.

Excipientes com efeito conhecido:

Lactose mono-hidratada – 62,78 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimidos brancos, em forma de cápsula, com uma dimensão aproximada de 8 x 4 mm, e com ranhura de ambos os lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Na hipertensão:

Tratamento da hipertensão.

Na insuficiência cardíaca:

Tratamento da insuficiência cardíaca sintomática.

Doença arterial coronária estável:

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

Hipertensão:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Insuficiência cardíaca sintomática:

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

Em doentes com insuficiência cardíaca grave e noutros doentes considerados em alto risco (doentes com compromisso da função renal e tendência para alterações eletrolíticas, doentes em tratamento simultâneo com diuréticos e/ou agentes vasodilatadores), o tratamento deve ser iniciado sob cuidadosa vigilância (ver secção 4.4). Nos doentes em risco elevado de hipotensão sintomática, por ex., doentes com depleção salina com ou sem hiponatremia, doentes com hipovolemia ou doentes que tenham sido submetidos a uma terapêutica diurética forte, devem ter estas condições corrigidas, se possível, antes da instituição da terapêutica com Perindopril Tensoliber. Deve proceder-se a uma monitorização rigorosa da pressão arterial, função renal e níveis de potássio sérico, antes e durante o tratamento com Perindopril Tensoliber (ver secção 4.4).

Doença arterial coronária estável:

Perindopril Tensoliber deve ser iniciado com uma dose de 4 mg uma vez por dia durante 2 semanas e depois, dependendo da função renal e, desde que a dose de 4 mg seja bem tolerada, aumentado para 8 mg, uma vez por dia.

Os doentes idosos devem receber 2 mg, uma vez por dia, durante 1 semana, seguido de 4 mg uma vez por dia na semana seguinte, antes de aumentar a dose para 8 mg uma vez por dia, dependendo da função renal (ver Quadro 1 “Ajustamento posológico no compromisso renal”). A dose só deve ser aumentada se a dose inferior for bem tolerada.

População especial:

Doentes com compromisso renal

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

Quadro 1: Ajustamento posológico no compromisso renal

Depuração da creatinina (ml/min)	Dose recomendada
$CICR \geq 60$	4 mg por dia
$30 < CICR < 60$	2 mg por dia
$15 < CICR < 30$	2 mg dia sim, dia não
Doentes em hemodiálise*	
$CICR < 15$	2 mg no dia da diálise

* O perindoprilato é dialisável a 70 ml/min.

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

Doentes com compromisso hepático

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

População pediátrica

A eficácia e segurança da utilização em crianças e adolescentes (com menos de 18 anos) não foram estabelecidas. Assim, não se recomenda a utilização do medicamento em crianças e adolescentes.

Modo de administração

Via oral.

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

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a qualquer outro IECA (inibidor da enzima de conversão da angiotensina). Antecedentes de angioedema associado a uma terapêutica prévia com IECAs.

Angioedema hereditário ou idiopático.

Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

Uso concomitante com aliscireno em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG <60ml/min/1,73m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doença arterial coronária estável

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

Hipotensão

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

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

Se ocorrer hipotensão o doente deve ser deitado de costas e, se necessário, deve receber por via intravenosa uma perfusão de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0.9%). Uma resposta hipotensora transitória não é uma contraindicação para doses futuras, que podem ser administradas normalmente sem dificuldade logo que a pressão arterial tenha aumentado após expansão do volume.

Em alguns doentes com insuficiência cardíaca congestiva e com pressão arterial normal ou baixa, pode ocorrer uma descida adicional da pressão arterial com Perindopril Tensoliber. Este efeito é previsível e não é, normalmente, motivo para interromper o tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática, pode ser necessária a redução da dose ou a interrupção do tratamento com Perindopril Tensoliber.

Estenose da aorta e da válvula mitral/cardiomiopatia hipertrófica

Como com outros IECAs, Perindopril Tensoliber deve ser administrado com precaução a doentes com stenose da válvula mitral e obstrução do efluxo do ventrículo esquerdo, tal como stenose da aorta ou cardiomiopatia hipertrófica.

Compromisso renal

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

Em doentes com insuficiência cardíaca sintomática, a hipotensão na sequência do início da terapêutica com IECAs pode provocar danos adicionais na função renal.

Tem sido descrita, nesta situação, insuficiência renal aguda normalmente reversível.

Nalguns doentes com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria em rim único tratados com IECAs, foram observados aumentos da ureia sanguínea e creatinina sérica, normalmente reversíveis com a descontinuação do tratamento. Este efeito é mais provável em doentes com insuficiência renal. Se estiver também presente uma hipertensão renovascular existe um risco aumentado de hipotensão grave e insuficiência renal. Nestes doentes o tratamento deve começar sob rigorosa vigilância médica com doses baixas e cuidadosos aumentos posológicos. Uma vez que o tratamento com diuréticos pode contribuir para os efeitos acima mencionados, estes devem ser descontinuados e a função renal deve ser monitorizada durante as primeiras semanas de tratamento com Perindopril Tensoliber. Alguns doentes hipertensos sem doença vascular renal preexistente aparente, apresentaram aumentos da ureia sanguínea e da creatinina sérica, normalmente ligeiros e transitórios, especialmente quando o perindopril foi administrado concomitantemente com um diurético. A ocorrência deste efeito é mais provável em doentes com compromisso renal preexistente. Pode ser necessária a redução da posologia e/ou a descontinuação do diurético e/ou do Perindopril Tensoliber.

Doentes hemodialisados

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

Transplante renal

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

Hipersensibilidade/Angioedema

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

O angioedema associado a um edema da laringe pode ser fatal. Quando atinge a língua, a glote ou a laringe, podendo provocar uma obstrução das vias respiratórias, deve ser administrado rapidamente um tratamento de emergência que inclua a administração de

uma solução de adrenalina e/ou a manutenção da ventilação do doente. O doente deve permanecer sob vigilância médica rigorosa até à completa resolução dos sintomas.

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

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

O uso concomitante de inibidores de mTOR (por exemplo, sirolímus, everolímus, temsirolímus). Os doentes tratados concomitantemente com inibidores da mTOR (por exemplo, sirolímus, everolímus, temsirolímus) podem ter um risco aumentado de angioedema (por exemplo, inchaço das vias respiratórias ou língua, com ou sem insuficiência respiratória) (ver secção 4.5).

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

Reações anafiláticas durante a dessensibilização

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

Insuficiência hepática

Os IECAs têm sido associados raramente a uma síndrome que começa com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante e (por vezes) morte. O mecanismo desta síndrome não está esclarecido. Os doentes medicados com IECAs que desenvolvam icterícia ou elevação marcada das enzimas hepáticas devem descontinuar o tratamento com o IECA e fazer seguimento médico apropriado (ver secção 4.8).

Neutropenia/agranulocitose/trombocitopenia/anemia

Foram notificados em doentes tratados com IECAs casos de neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia. Em doentes com função renal normal e sem outros fatores de risco, raramente ocorre neutropenia. O perindopril deve ser usado com precaução extrema nos doentes com doença vascular colagénica, terapêutica imunossupressora,

tratamento com alopurinol ou procainamida ou com uma combinação destes fatores de risco, especialmente se pré-existir compromisso da função renal. Alguns destes doentes desenvolveram infeções graves, que momentaneamente não responderam à terapêutica antibiótica intensiva. Se o perindopril for usado nestes doentes, recomenda-se a monitorização periódica do número de glóbulos brancos e os doentes devem ser instruídos para notificar qualquer sinal de infeção (p.ex: dores de garganta, febre).

Raça

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

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

Tosse

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

Cirurgia/Anestesia

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

Hipercaliemia

Foi observado em alguns doentes tratados com IECAs, incluindo perindopril, aumentos do potássio sérico. Os fatores de risco para desenvolver hipercaliemia incluem a insuficiência renal, agravamento da função renal, idade (>70 anos), diabetes mellitus, eventos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica e uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (ex.: espironolactona, eplerenona, triamtereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio; ou doentes a tomar simultaneamente outros medicamentos associados ao aumento do potássio sérico (ex.: heparina). O uso de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, ou substitutos do sal contendo potássio, particularmente em doentes com compromisso da função renal pode provocar um aumento significativo do potássio sérico. A hipercaliemia pode causar graves arritmias, por vezes fatais. Se o uso concomitante dos medicamentos acima mencionados for considerado apropriado, estes devem ser usados com precaução e com uma monitorização regular do potássio sérico (ver secção 4.5).

Doentes diabéticos

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

Lítio

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

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

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

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

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

Gravidez

Os IECAs não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com IECA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com IECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada uma terapêutica alternativa (ver secção 4.3 e 4.6).

Excipientes

Perindopril Tensoliber 4 mg Comprimidos, contem lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais 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 induzem hipercaliemia

Alguns medicamentos ou classes terapêuticas podem aumentar a ocorrência de hipercaliemia: aliscireno, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II, AINEs, heparinas, medicamentos imunossuppressores tal como ciclosporina ou tacrolímus, trimetoprim. A associação destes medicamentos aumenta o risco de hipercaliemia.

Utilização concomitante contraindicada (ver secções 4.3):

Aliscireno:

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

Utilização concomitante não recomendada (ver secção 4.4):

Aliscireno:

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

Terapêutica concomitante com IECA e ARA

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

Estramustina:

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

Diuréticos poupadores de potássio (por ex. triamtereno, amilorida), sais de potássio: hipercaliemia (potencialmente letal), especialmente em associação com compromisso renal (efeitos hipercaliêmicos aditivos). A combinação de perindopril com os fármacos acima mencionados não é recomendada (ver secção 4.4). No entanto, se a utilização concomitante for indicada, devem ser usados com precaução e sob monitorização frequente dos níveis de potássio sérico. Para utilizar a espironolactona na insuficiência cardíaca, ver abaixo.

Lítio

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

Utilização concomitante que requer cuidado especial:

Medicamentos antidiabéticos (insulinas, hipoglicemiantes orais):

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

Baclofeno:

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

Diuréticos não poupadores de potássio:

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

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

Em doentes com insuficiência cardíaca congestiva tratados com diuréticos, o IECA deve ser iniciado com uma dosagem muito baixa, possivelmente após a redução da dosagem do diurético não poupador de potássio associado.

Em todos os casos, a função renal (nível de creatinina) tem de ser monitorizada durante as primeiras semanas de tratamento com IECA.

Diuréticos poupadores de potássio (eplerenona, espironolactona):

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

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

Antes de iniciar a associação, verificar a ausência de hipercaliemia e compromisso renal. A monitorização rigorosa da caliemia e da creatinemia é recomendada no primeiro mês de tratamento, inicialmente uma vez por semana e depois mensalmente.

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

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

Utilização concomitante que requer algum cuidado:

Anti-hipertensores e vasodilatadores:

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

Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):

Risco aumentado de angioedema, devido à diminuição da atividade do dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) pela gliptina em doentes tratados concomitantemente com um IECA.

Antidepressores tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos:

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

Simpaticomiméticos

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

Racecadotril

Os inibidores da ECA (por exemplo perindopril) são conhecidos por causar angioedema. Este risco pode estar aumentado quando utilizado concomitantemente com racecadotril (um medicamento usado no tratamento da diarreia aguda).

Inibidores da mTOR (por exemplo, sirolímus, everolímus, temsirolímus)

Os doentes tratados concomitantemente com inibidores da mTOR podem ter um risco aumentado de angioedema (ver secção 4.4)

Ouro

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. A não ser que a manutenção do tratamento com IECA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar, a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com IECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição ao IECA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrânio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.). No caso da exposição ao IECA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Recém-nascidos cujas mães estiveram expostas a IECA devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

Amamentação

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

Fertilidade:

Não houve efeito na atividade reprodutiva ou na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Tabela com a lista de reações adversas

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

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

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

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

mediastino	Pneumonia eosinofílica	Muito raro
	Rinite	Muito raro
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal	Frequente
	Obstipação	Frequente
	Diarreia	Frequente
	Disgeusia	Frequente
	Dispepsia	Frequente
	Náuseas	Frequente
	Vómitos	Frequente
	Xerostomia	Pouco frequente
	Pancreatite	Muito raro
Afeções hepatobiliares	Hepatite citolítica ou colestática (ver secção 4.4)	Muito raro
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Prurido	Frequente
	Erupção cutânea	Frequente
	Urticária (ver secção 4.4)	Pouco frequentes
	Angioedema da face, extremidades, lábios, mucosas, língua, glote e/ou laringe (ver secção 4.4)	Pouco frequentes
	Agravamento da psoríase	Raro
	Reações de fotossensibilidade	Pouco frequente*
	Penfigóide	Pouco frequente*
	Hiperhidrose	Pouco frequente
	Eritema multiforme	Muito raro
Afeções Musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Cãibras musculares	Frequente
	Artralgia	Pouco frequente*
	Mialgia	Pouco frequente*
Doenças renais e urinárias	Insuficiência renal	Pouco frequente
	Insuficiência renal aguda	Raro
	Anúria/Oligúria	Raro
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Disfunção erétil	Pouco frequente
Perturbações gerais e alterações no local de	Astenia	Frequente
	Dor torácica	Pouco frequente*
	Mal-estar	Pouco frequente*
	Edema periférico	Pouco

administração		frequente*
	Pirexia	Pouco frequente*
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da uremia	Pouco frequente*
	Aumento da creatinemia	Pouco frequente*
	Aumento da bilirrubinemia	Raro
	Aumento das enzimas hepáticas	Raro
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Quedas	Pouco frequente*
Doenças endócrinas	Síndrome de Secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH)	Raro

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

Ensaio clínicos:

Durante o período aleatório do estudo EUROPA só foram recolhidos os eventos adversos graves. Poucos doentes sofreram eventos adversos graves: 16 (0,3%) dos 6122 doentes tratados com perindopril e 12 (0,2%) dos 6107 doentes tratados com placebo.

Nos doentes tratados com perindopril, foi observada hipotensão em 6 doentes, angioedema em 3 doentes e paragem cardíaca súbita num doente. Foram excluídos mais doentes devido a tosse, hipotensão ou outra intolerância tratados com perindopril (6,0% (n=366)) do que com placebo (2,1% (n=129)).

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

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

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os dados disponíveis sobre a sobredosagem no Homem são limitados. Os sintomas associados a uma sobredosagem com IECAs podem incluir hipotensão, choque circulatório, alterações eletrolíticas, falência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse. O tratamento recomendado para a sobredosagem é a administração por perfusão intravenosa de uma solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0.9%). Se ocorrer hipotensão o doente deve ser colocado em posição de choque. Se disponível, pode também ser considerado o tratamento por perfusão com angiotensina II e/ou catecolaminas por via intravenosa. O perindopril pode ser removido da circulação geral por hemodiálise (ver secção 4.4). Recomenda-se terapêutica pacemaker em caso de bradicardia resistente à terapia. Os sinais vitais, eletrólitos no soro e concentrações de creatinina devem ser monitorizados permanentemente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Código ATC: C09A A04

Mecanismo de ação

O perindopril é um inibidor da enzima que converte a angiotensina I em angiotensina II (Enzima de Conversão da Angiotensina - ECA). A enzima de conversão ou cinase é uma exopeptidase, que permite a conversão da angiotensina I na substância vasoconstritora, angiotensina II, provocando simultaneamente a degradação da substância vasodilatadora bradicinina num heptapéptido inativo. A inibição da ECA resulta numa redução da angiotensina II no plasma, que conduz ao aumento da atividade da renina plasmática (por inibição do feedback negativo sobre a libertação de renina) e à redução da secreção de aldosterona. Uma vez que a ECA inativa a bradicinina, a inibição da ECA também resulta numa atividade aumentada dos sistemas caliceíno-cinina circulantes e locais (ativando também o sistema prostaglandina).

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

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

Eficácia e segurança clínicas

Hipertensão

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

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

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

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

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

A interrupção do tratamento não provoca reagudização.

O perindopril reduz a hipertrofia ventricular esquerda.

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

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

Insuficiência cardíaca:

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

Os estudos realizados em doentes com insuficiência cardíaca demonstraram:

- diminuição das pressões de enchimento ventricular esquerda e direita,
- redução da resistência vascular periférica total,
- aumento do débito cardíaco e melhoria do índice cardíaco.

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

Doentes com doença arterial coronária estável:

O estudo EUROPA foi um estudo clínico multicêntrico, internacional, aleatório, com dupla ocultação e controlado por placebo que teve uma duração de 4 anos. Doze mil duzentos e dezoito (12218) doentes com idades superiores a 18 anos foram aleatorizados: para perindopril 8 mg (n=6110) ou placebo (n=6108). A população em estudo

apresentava doença arterial coronária sem evidência de sinais clínicos de insuficiência cardíaca (90% dos doentes tiveram um enfarte prévio do miocárdio e/ou uma revascularização coronária prévia). A maioria dos doentes recebeu a medicação em estudo além da terapêutica convencional incluindo inibidores plaquetários, agentes antilipidêmicos e beta bloqueantes. O principal critério de eficácia foi o composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e/ou paragem cardíaca com reanimação bem-sucedida. O tratamento com perindopril ter-butilamina 8 mg uma vez por dia resultou numa significativa redução absoluta no objetivo primário de 1,9%, (redução do risco relativo de 20%, 95%IC [9,4; 28,6] - $p < 0,001$). Em doentes com história de enfarte do miocárdio e/ou revascularização, foi observada uma redução absoluta de 2,2% correspondente a uma RRR de 22,4% (95%IC [12,0;31,6] - $p < 0,001$) no objetivo primário em comparação com o placebo.

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.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

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

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

Distribuição

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

Eliminação

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

População especial

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

Os estudos de toxicidade reprodutiva (ratinhos, ratos, coelhos e macacos) não demonstraram sinais de embriotoxicidade ou teratogenicidade. Contudo, os IECAs,

enquanto classe, têm demonstrado provocar efeitos adversos no desenvolvimento fetal, provocando morte fetal e efeitos congênitos em roedores e coelhos: foram observadas lesões renais e um aumento na mortalidade peri e pós-natal. A fertilidade não foi comprometida, quer no rato macho, quer na fêmea.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada,
Celulose microcristalina,
Sílica coloidal anidra,
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 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de Poliamida-Alu-PVC/Alu.

Embalagens de 14, 30, 60, 100 e 500 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pentafarma - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.

APROVADO EM 30-09-2022 INFARMED

Rua da Tapada Grande, 2
Abrunheira
2710-089 Sintra

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5008404 - 14 Comprimidos, 4 mg, Blister de Poliamida-Alu-PVC/Alu
Nº de registo: 5008412 - 30 Comprimidos, 4mg, Blister de Poliamida-Alu-PVC/Alu
Nº de registo: 5008420 - 60 Comprimidos, 4 mg, Blister de Poliamida-Alu-PVC/Alu
Nº de registo: 5008438 - 100 Comprimidos, 4 mg, Blister de Poliamida-Alu-PVC/Alu
Nº de registo: 5008446 - 500 Comprimidos, 4 mg, Blister de Poliamida-Alu-PVC/Alu

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

Data da primeira autorização: 30 de novembro de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO