

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Perindopril + Amlodipina Farmoz 4 mg + 5 mg comprimidos
Perindopril + Amlodipina Farmoz 4 mg + 10 mg comprimidos
Perindopril + Amlodipina Farmoz 8 mg + 5 mg comprimidos
Perindopril + Amlodipina Farmoz 8 mg + 10 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Perindopril + Amlodipina Farmoz, 4 mg + 5 mg: Cada comprimido contém 4 mg de tert-butilamina de perindopril (equivalentes a 3,34 mg de perindopril) e 5 mg de amlodipina (equivalentes a 6,935 mg de besilato de amlodipina).

Perindopril + Amlodipina Farmoz, 4 mg + 10 mg: Cada comprimido contém 4 mg de tert-butilamina de perindopril (equivalentes a 3,34 mg de perindopril) e 10 mg de amlodipina (equivalentes a 13,87 mg de besilato de amlodipina).

Perindopril + Amlodipina Farmoz, 8 mg + 5 mg: Cada comprimido contém 8 mg de tert-butilamina de perindopril (equivalentes a 6,68 mg de perindopril) e 5 mg de amlodipina (equivalentes a 6,935 mg de besilato de amlodipina).

Perindopril + Amlodipina Farmoz, 8 mg + 10 mg: Cada comprimido contém 8 mg de tert-butilamina de perindopril (equivalentes a 6,68 mg de perindopril) e 10 mg de amlodipina (equivalentes a 13,87 mg de besilato de amlodipina).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Perindopril + Amlodipina Farmoz, 4 mg + 5 mg: comprimidos brancos a quase brancos, redondos, ligeiramente biconvexos, com arestas biseladas, gravados com a marca U 1 num dos lados do comprimido.

Perindopril + Amlodipina Farmoz, 4 mg + 10 mg: comprimidos brancos a quase brancos, oblongos, biconvexos, com ranhura num dos lados. O comprimido é gravado com a marca U num dos lados e a marca 2 no outro lado da linha de quebra.

Perindopril + Amlodipina Farmoz, 8 mg + 5 mg: comprimidos brancos a quase brancos, redondos, biconvexos, com arestas biseladas, gravados com a marca U 3 num dos lados do comprimido.

Perindopril + Amlodipina Farmoz, 8 mg + 10 mg: comprimidos brancos a quase brancos, redondos, biconvexos, com arestas biseladas e ranhura num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Perindopril + Amlodipina Farmoz está indicado como terapêutica de substituição para o tratamento da hipertensão arterial essencial e/ou doença coronária arterial estável, em doentes já controlados com perindopril e amlodipina administrados em simultâneo e com o mesmo nível de dosagem.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A associação fixa não é recomendada para terapêutica inicial. Se for necessário alterar a posologia, a dose de Perindopril + Amlodipina Farmoz pode ser modificada ou pode ser considerada a titulação individual com os componentes isolados.

Populações especiais

Doentes com compromisso renal e idosos (ver secções 4.4 e 5.2)

A eliminação do perindoprilato está diminuída nos idosos e nos doentes com insuficiência renal. Assim, o seguimento médico habitual inclui frequente monitorização da creatinina e potássio.

Perindopril + Amlodipina Farmoz pode ser administrado em doentes com Clcr \geq 60ml/min, e não é recomendado para doentes com Clcr $<$ 60ml/min. Nestes doentes, recomenda-se uma titulação individual da dose com os componentes isolados. A amlodipina utilizada em doses similares nos doentes idosos ou jovens é igualmente bem tolerada. Recomenda-se o tratamento com doses normais nos idosos, mas o aumento da dosagem deve ser feito com cuidado. Alterações nas concentrações plasmáticas de amlodipina não estão relacionadas com o grau de compromisso renal. A amlodipina não é dialisável.

Doentes com compromisso hepático (ver secções 4.4 e 5.2)

Não foram estabelecidas recomendações de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado; assim sendo, a seleção da dose deve ser cuidadosa e deve começar pela dose mais baixa do intervalo de doses (ver secção 4.4 e 5.2). Para encontrar a dose inicial e de manutenção ideal nos doentes com compromisso hepático, os doentes devem ser titulados individualmente utilizando a combinação livre de amlodipina e perindopril. A farmacocinética da amlodipina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave. Nos doentes com compromisso hepático grave, a amlodipina deve ser iniciada na dose mais baixa e titulada lentamente.

População pediátrica

Perindopril + Amlodipina Farmoz não deve ser utilizado em crianças e adolescentes uma vez que a eficácia e tolerância do perindopril e amlodipina em associação, ainda não estão estabelecidas em crianças e adolescentes.

Modo de administração

Via oral.

Um comprimido por dia, numa toma única, de preferência de manhã e antes duma refeição.

4.3 Contraindicações

Relacionadas com perindopril:

Hipersensibilidade ao perindopril ou a qualquer outro IECA;
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).

Relacionadas com amlodipina:

Hipotensão grave;
Hipersensibilidade à amlodipina ou derivados das dihidropiridinas,
Choque, incluindo choque cardiogénico;
Obstrução do infundíbulo de saída do ventrículo esquerdo (por ex. grau de estenose aórtica elevado);
Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio.

Relacionadas com Perindopril + Amlodipina Farmoz:

Todas as contra-indicações acima referidas para cada um dos componentes, devem ser aplicadas também à associação fixa Perindopril + Amlodipina Farmoz.

Hipersensibilidade a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

O uso concomitante de Perindopril + Amlodipina Farmoz com medicamentos contendo aliscireno é contra-indicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Todas as advertências abaixo referidas para cada um dos componentes, devem ser aplicadas também à associação fixa Perindopril + Amlodipina Farmoz.

Relacionadas com perindopril:

Advertências especiais

Hipersensibilidade/Angioedema:

Foi reportado raramente em doentes tratados com um IECA, incluindo o perindopril, angioedema da face, extremidades, lábios, mucosas, língua, glote e/ou laringe (ver secção 4.8). Isto pode acontecer em qualquer altura durante o tratamento. Nestes casos, o Perindopril + Amlodipina Farmoz deve ser imediatamente interrompido e iniciada monitorização adequada até ao completo desaparecimento dos sintomas. Quando o edema só atinge a face e os lábios, a evolução é em geral benigna, regredindo sem tratamento, apesar dos anti-histamínicos serem úteis no alívio dos sintomas.

O angioedema associado a um edema da laringe pode ser fatal. Quando há envolvimento da língua, glote ou laringe, que possa provocar uma obstrução das vias aéreas, deve ser rapidamente instituído tratamento de emergência. Este pode incluir a administração de adrenalina e/ou a manutenção das vias aéreas livres. O doente

deve permanecer sob vigilância médica rigorosa até à completa resolução dos sintomas.

Os doentes com história de angioedema não associado à terapêutica com um inibidor da ECA, podem ter um risco aumentado de angioedema durante o tratamento comum IECA (ver secção 4.3).

Foi reportado raramente angioedema intestinal em doentes tratados com IECAs. Estes doentes apresentam dor abdominal (com ou sem náuseas ou vômitos); nalguns casos não existia prévio angioedema facial e os níveis da estearase C-1 eram normais. O angioedema foi diagnosticado por métodos incluindo TAC abdominal, ultrassonografia ou por cirurgia e os sintomas desapareceram após interrupção do IECA. O angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial dos doentes com IECAs e que apresentem dor abdominal (ver secção 4.8).

Reações anafiláticas 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 do tipo anafilático. Nos mesmos doentes, estas reações foram evitadas quando os IECAs foram interrompidos temporariamente, no entanto reapareceram após readministração inadvertida.

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 em caso de compromisso da função renal preexistente. Alguns destes doentes desenvolveram infeções graves, que momentaneamente não responderam a terapêutica antibiótica intensiva. Se o perindopril for usado nestes doentes, recomenda-se a monitorização periódica dos níveis de glóbulos brancos no sangue e os doentes devem ser instruídos a comunicar qualquer sinal de infeção (ex. garganta inflamada, febre).

Gravidez:

Os IECAs não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser 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 terapêutica alternativa (ver secções 4.3. e 4.6.).

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,

hipercaliémia 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.

Precauções de utilização

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). Nos doentes com risco elevado de hipotensão sintomática, a pressão arterial, função renal e potássio sérico devem ser rigorosamente monitorizados durante o tratamento com Perindopril + Amlodipina Farmoz. As mesmas considerações aplicam-se aos doentes com cardiopatia isquémica 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 colocado em decúbito 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 contra-indicação para doses adicionais, que podem ser administradas sem dificuldade logo que a pressão arterial tenha aumentado após expansão do volume.

Estenose valvular aórtica e mitral/ cardiomiopatia hipertrófica:

Como com outros IECAs, o perindopril deve ser administrado com precaução a doentes com estenose da válvula mitral e com obstrução da câmara de saída do ventrículo esquerdo tal como na estenose aórtica ou na cardiomiopatia hipertrófica.

Compromisso renal:

Em caso de compromisso renal (depuração da creatinina <60 ml/min) recomenda-se uma titulação da dose com os componentes individuais (ver secção 4.2).

A monitorização periódica do potássio e da creatinina faz parte da prática médica normal nos doentes com compromisso renal (ver secção 4.8).

Nalguns doentes com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria em rim único, tratados com IECAs, foram observados aumentos da ureia e creatinina séricas, normalmente reversíveis com a descontinuação do tratamento. Este efeito é mais provável em doentes com compromisso renal. Se estiver também presente uma hipertensão renovascular existe um risco aumentado de hipotensão grave e compromisso renal. Alguns doentes hipertensos sem doença vascular renal preexistente aparente, apresentaram aumentos da ureia sanguínea e da creatinina sérica, normalmente não significativos 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.

Insuficiência hepática:

Os IECAs têm sido associados raramente a um 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 (versecção 4.8).

Raça:

Os IECAs causam uma taxa mais elevada de angioedema em doentes de raça negra do que em doentes de raça não negra. 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 renina baixa na população hipertensa de raça negra.

Tosse:

A tosse tem sido notificada com o uso de IECAs. Caracteristicamente, a tosse é não produtiva, é 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, Perindopril + Amlodipina 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. Fatores de risco para o desenvolvimento de hipercaliemia incluem os doentes com compromisso 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 e ainda os 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 do perindopril e algum dos medicamentos acima mencionados for considerado apropriado, devem ser usados com precaução e com uma monitorização regular do potássio sérico (versecção 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).

Relacionadas com amlodipina:

Precauções de utilização

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

Utilização em doentes com insuficiência cardíaca:

Os doentes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com precaução. Num estudo de longo prazo e controlado por placebo em doentes com insuficiência cardíaca (classes III e IV da NYHA), os casos notificados de incidência de edema pulmonar foram maiores no grupo tratado com amlodipina comparativamente ao grupo tratado com placebo (ver secção 5.1). Os bloqueadores de canais de cálcio, incluindo a amlodipina, devem ser utilizados com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, pois podem aumentar o risco futuro de acontecimentos cardiovasculares e mortalidade.

Utilização em doentes com afeção da função hepática:

A semivida da amlodipina é prolongada e os valores AUC são superiores nos doentes com afeção da função hepática. Não foram determinadas recomendações de dosagem. A amlodipina deve ser iniciada com a dose mais baixa do intervalo de doses e é necessária precaução tanto no início do tratamento como no aumento de dose.

Nos doentes com afeção hepática grave podem ser necessárias titulação de dose e monitorização cuidadosa.

Utilização em doentes idosos:

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

Utilização em doentes com insuficiência renal:

Nestes doentes, a amlodipina pode ser administrada nas doses normais. Alterações na concentração plasmática da amlodipina não estão relacionadas com o grau de insuficiência renal. A amlodipina não é dialisável.

Relacionadas com Perindopril + Amlodipina Farmoz

Todas as advertências acima referidas para cada um dos componentes, devem ser aplicadas também à associação fixa Perindopril + Amlodipina Farmoz.

Precauções de utilização

Interações:

O uso concomitante de Perindopril + Amlodipina com lítio, diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio, ou dantroleno não é recomendado (ver secção 4.5).

Perindopril + Amlodipina Farmoz comprimidos contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Relacionadas com o perindopril

Uso concomitante não recomendado:

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, hipercaliémia 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).

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

Apesar de habitualmente o potássio sérico permanecer dentro dos limites normais, pode ocorrer hipercaliémia em alguns doentes tratados com perindopril. Diuréticos poupadores de potássio (tais como espironolactona, triantereno ou amiloride), suplementos de potássio, ou substitutos do sal contendo potássio podem provocar aumentos significativos do potássio sérico. Por isso, a combinação de perindopril com os medicamentos acima mencionados não é recomendada (ver secção 4.4). Se o uso concomitante for indicado devido a uma hipocaliémia demonstrada, a utilização destes medicamentos deve ser realizada com precaução e com frequente monitorização do potássio sérico.

Lítio:

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

Estramustina:

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

Uso concomitante que requer cuidados especiais:

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) incluindo aspirina $\geq 3\text{g}/\text{dia}$: Quando IECAs são administrados simultaneamente com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (isto é, ácido acetilsalicílico na dosagem de anti-inflamatório, inibidores da COX-2 e AINEs não seletivos), pode ocorrer uma atenuação do efeito anti-hipertensivo. O uso concomitante de IECAs e AINEs pode provocar um risco aumentado de deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda e um aumento do potássio sérico, especialmente em doentes com deficiente função renal pré-existente. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ser considerada a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante, e depois periodicamente.

Antidiabéticos (insulina, sulfonamidas hipoglicémicas):

O uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina pode aumentar o efeito hipoglicémico em diabéticos a receber tratamento com insulina ou com sulfonamidas

hipoglicêmicas. O aparecimento de episódios hipoglicêmicos é muito raro (há provavelmente uma melhoria na tolerância à glucose que resulta na redução das necessidades em insulina).

Uso concomitante a considerar:

Diuréticos:

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

Simpatomiméticos:

Os simpatomiméticos podem reduzir o efeito anti-hipertensivo dos IECAs.

Ouro:

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

Relacionadas com a amlodipina

Uso concomitante não recomendado:

Dantroleno (infusão):

Em animais, foram observadas fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercalemia, após administração de verapamil e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercalemia, é recomendado que a administração concomitante de bloqueadores de canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes suscetíveis a hipertermia maligna e na manutenção da hipertermia maligna.

Uso concomitante que requer cuidados especiais:

Indutores CYP3A4:

Com a coadministração de indutores conhecidos do 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 do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, hipericão [*hypericum perforatum*]).

Inibidores CYP3A4:

A utilização concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou claritromicina, verapamil e diltiazem) podem conduzir a um aumento significativo da exposição à amlodipina. A tradução clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Monitorização clínica e ajuste de dose poderão assim, ser necessários.

Uso concomitante a considerar:

O efeito de diminuição da pressão arterial da amlodipina adiciona-se ao efeito de diminuição da pressão arterial de outros agentes anti-hipertensores.

Outras combinações:

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

Não é recomendada a administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja, uma vez que em alguns doentes a biodisponibilidade pode aumentar resultando num aumento do efeito de diminuição da pressão arterial.

Relacionadas com o Perindopril + Amlodipina:

Uso concomitante que requer cuidados especiais:

Baclofeno:

Potencialização do efeito anti-hipertensivo. Monitorização da pressão sanguínea e da função renal, e adaptação, se necessário, da dose do anti-hipertensor.

Uso concomitante a considerar:

Anti-hipertensores (tais como beta bloqueantes) e vasodilatadores:

O uso concomitante destes fármacos pode aumentar os efeitos hipotensores do perindopril e da amlodipina. O uso concomitante com nitroglicerina e outros nitratos ou outros vasodilatadores, pode favorecer a redução da pressão sanguínea e devem ser usados com precaução.

Corticosteroides, tetracosactido:

Redução no efeito anti-hipertensor (retenção de água e sais devido aos corticosteroides).

Bloqueadores alfa (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tansulosina, terazosina):

Aumento do efeito anti-hipertensor e aumento do risco de hipotensão ortostática.

Amifostina:

Pode potenciar o efeito anti-hipertensor da amlodipina.

Antidepressivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos:

Aumento do efeito anti-hipertensor e aumento do risco de hipotensão ortostática.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Tendo em conta os efeitos na gravidez e aleitamento dos componentes individuais deste medicamento:

Perindopril + Amlodipina Farmoz não é recomendado durante o primeiro trimestre de gravidez. Perindopril + Amlodipina Farmoz está contraindicado durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez.

Perindopril + Amlodipina Farmoz não é recomendado durante o aleitamento. Por esta razão deve ser tomada a decisão de descontinuar o aleitamento ou descontinuar a toma de Perindopril + Amlodipina Farmoz considerando a importância deste tratamento para a mãe.

Gravidez:

Relacionada ao perindopril:

A administração de IECA não é recomendada durante o primeiro trimestre da gravidez (ver secção 4.4).

A administração de IECA está contraindicada durante os segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECA 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.).

Relacionada com a amlodipina:

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

A administração durante a gravidez só é recomendada quando não exista alternativa mais segura e a doença em si acarrete maior risco tanto para a mãe como para o feto.

Amamentação:

Relacionada com o perindopril:

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

Relacionada com a amlodipina:

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. A decisão de continuar/descontinuar o aleitamento ou continuar/descontinuar o tratamento com

amlodipina deve ser feita tendo em conta o benefício do aleitamento para o bebé e o benefício do tratamento com amlodipina para a mãe.

Fertilidade:

Relacionada ao perindopril:

Não existe efeito sobre a fertilidade e função reprodutora.

Relacionada à amlodipina:

Foram notificados casos de alterações bioquímicas, reversíveis, nas cabeças dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores de canais de cálcio. Os dados clínicos sobre o efeito potencial da amlodipina na fertilidade são insuficientes. Num estudo efetuado em ratos, foram detetadas reações adversas na fertilidade de ratos machos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos de Perindopril + Amlodipina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

A amlodipina pode ter uma influência ligeira a moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se os doentes em tratamento com amlodipina sentirem tonturas, dor de cabeça, fadiga ou náuseas a capacidade de reação pode estar comprometida. É recomendada precaução especialmente no início do tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis seguintes foram observados durante o tratamento com perindopril ou amlodipina administrados separadamente e são apresentados pela classificação MedDRA por sistema de órgãos e de acordo com as seguintes frequências:

- Muito frequente ($\geq 1/10$);
- Frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);
- Pouco frequente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$),
- Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$);
- Muito raro ($< 1/10000$);
- Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

| MedDRA Classes de sistemas de órgãos | Efeitos Indesejáveis | Frequência | |
|--|---|------------|-------------|
| | | Amlodipina | Perindopril |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Leucopenia/neutropenia (ver secção 4.4) | Muito raro | Muito raro |
| | Agranulocitose ou pancitopenia (ver secção 4.4) | - | Muito raro |
| | Trombocitopenia (ver secção 4.4) | Muito raro | Muito raro |
| | Anemia hemolítica em doentes com deficiência congénita em G-6PDH (ver secção 4.4) | - | Muito raro |
| | Diminuição da hemoglobina e | - | Muito raro |

| | | | |
|--------------------------------------|---|-----------------|-----------------|
| | hematócrito | | |
| Doenças do sistema Imunitário | Reações alérgicas | Muito raro | Pouco frequente |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Hiperglicemia | Muito raro | - |
| | Hipoglicemia (ver secções 4.4 e 4.5) | - | Desconhecida |
| Perturbações do foro psiquiátrico | Insónia | Pouco frequente | - |
| | Alterações do humor (incluindo ansiedade) | Pouco frequente | Pouco frequente |
| | Depressão | Pouco frequente | Pouco frequente |
| | Perturbações do sono | - | Pouco frequente |
| | Confusão | Raro | Muito raro |
| Doenças do sistema Nervoso | Sonolência (especialmente no início do tratamento) | Frequente | - |
| | Vertigem (especialmente no início do tratamento) | Frequente | Frequente |
| | Cefaleia (especialmente no início do tratamento) | Frequente | Frequente |
| | Disgeusia | Pouco frequente | Frequente |
| | Tremor | Pouco frequente | - |
| | Hipoestasia | Pouco frequente | - |
| | Parestesia | Pouco frequente | Frequente |
| | Síncope | Pouco frequente | - |
| | Hipertonia | Muito raro | - |
| | Neuropatia periférica | Muito raro | - |
| | Vertigem | - | Frequente |
| Afeções Oculares | Alterações da visão (incluindo diplopia) | Pouco frequente | Frequente |
| Afeções do ouvido e do Labirinto | Zumbidos | Pouco frequente | Frequente |
| Cardiopatias | Palpitações | Frequente | - |
| | Angina de peito | - | Muito raro |
| | Enfarte do miocárdio, possivelmente secundário a hipotensão excessiva em doentes de alto risco (ver secção 4.4) | Muito raro | Muito raro |
| | Arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular) | Muito raro | Muito raro |
| Vasculopatias | Rubor | Frequente | - |
| | Hipotensão (e efeitos relacionados com hipotensão) | Pouco frequente | Frequente |
| | Afrontamento | - | Raro |

| | | | |
|--|--|-----------------|-----------------|
| | AVC possivelmente secundário a excessiva hipotensão em doentes de alto risco (ver secção 4.4) | - | Muito raro |
| | Vasculite | Muito raro | Desconhecida |
| | Fenómeno de Raynaud | - | Desconhecida |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Dispneia | Pouco frequente | Frequente |
| | Rinite | Pouco frequente | Muito raro |
| | Tosse | Muito raro | Frequente |
| | Broncospasmo | - | Pouco frequente |
| | Pneumonia eosinofílica | - | Muito raro |
| Doenças Gastrointestinais | Hiperplasia gengival | Muito raro | - |
| | Dor abdominal, náusea | Frequente | Frequente |
| | Vómito | Pouco frequente | Frequente |
| | Dispepsia | Pouco frequente | Frequente |
| | Alteração dos hábitos intestinais | Pouco frequente | - |
| | Secura de boca | Pouco frequente | Pouco frequente |
| | Diarreia, obstipação | Pouco frequente | Frequente |
| | Pancreatite | Muito raro | Muito raro |
| | Gastrite | Muito raro | - |
| Afeções hepatobiliares | Hepatite, icterícia colestática | Muito raro | - |
| | Hepatite citolítica ou colestática (ver secção 4.4) | - | Muito raro |
| | Aumento das enzimas hepáticas: (principalmente relacionado com colestase) | Muito raro | - |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Edema de Quincke | Muito raro | - |
| | Angioedema da face, extremidades, lábios, mucosas, língua, glote e/ou laringe (ver secção 4.4) | Muito raro | Pouco frequente |
| | Eritema multiforme | Muito raro | Muito raro |
| | Alopecia | Pouco frequente | - |
| | Púrpura | Pouco frequente | - |
| | Descoloração cutânea | Pouco frequente | - |
| | Hipersudorese | Pouco frequente | Pouco frequente |
| | Prurido | Pouco frequente | Frequente |
| | Erupção cutânea, exantema | Pouco frequente | Frequente |

| | | | |
|--|--|-----------------|-----------------|
| | Urticária | Muito raro | Pouco frequente |
| | Síndrome de Stevens-Johnson | Muito raro | - |
| | Dermatite esfoliativa | Muito raro | - |
| | Fotossensibilidade | Muito raro | - |
| | Necrólise epidérmica tóxica | Desconhecido | |
| Afeções Musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Inchaço dos tornozelos | Frequente | - |
| | Artralgia, mialgia | Pouco frequente | - |
| | Cãibras musculares | Pouco frequente | Frequente |
| | Dor de costas | Pouco frequente | - |
| Doenças renais e urinárias | Alterações da micturição, noctúria, aumento da frequência urinária | Pouco frequente | - |
| | Compromisso renal | - | Pouco frequente |
| | Anúria/Oligúria | - | Raro |
| | Insuficiência renal aguda | - | Raro |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | Impotência | Pouco frequente | Pouco frequente |
| | Ginecomastia | Pouco frequente | - |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Edema | Frequente | - |
| | Fadiga | Frequente | - |
| | Dor no peito | Pouco frequente | - |
| | Astenia | Pouco frequente | Frequente |
| | Dor | Pouco frequente | - |
| | Mal-estar | Pouco frequente | - |
| Exames complementares de diagnóstico | Aumento de peso, diminuição de peso | Pouco frequente | - |
| | Elevação das enzimas hepáticas e da bilirubina sérica | - | Raro |
| | Aumento da ureia no sangue e creatinina sérica, hipercaliémia (ver secção 4.4) | - | Desconhecida |
| Doenças endócrinas | Síndrome de Secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH) | - | Raro |

Informação adicional relacionada com a amlodipina:
Foram notificados casos excepcionais de síndrome extrapiramidal.

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 através dos contactos abaixo:

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

Não existe informação sobre sobredosagem no Homem com Perindopril + Amlodipina.

Para a amlodipina a experiência com sobredosagem intencional no Homem é limitada. Sintomas: os dados disponíveis sugerem que uma sobredosagem importante pode provocar vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Foi notificada uma acentuada e provavelmente prolongada hipotensão sistémica, incluindo choque fatal.

Foi reportado com frequência rara edema pulmonar não cardiogénico como consequência de sobredosagem com amlodipina, que se pode manifestar com início retardado (24-48 horas após a ingestão) e requer suporte ventilatório. Medidas de reanimação precoces (incluindo sobrecarga de volume) podem ser fatores fundamentais para a manutenção da perfusão e do débito cardíaco.

Tratamento: a hipotensão clinicamente importante, devida a sobredosagem com amlodipina, requer suporte cardiovascular ativo incluindo monitorização frequente da função cardíaca e respiratória, elevação das extremidades, e vigilância do volume líquido circulante e do débito urinário.

Um vasoconstritor pode ajudar a restabelecer o tónus vascular e a pressão arterial, desde que não haja contraindicação à sua utilização. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na resolução dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.

A lavagem gástrica poderá ser útil em alguns casos. Em voluntários saudáveis, a administração de carvão ativado até 2 horas após a ingestão de 10 mg de amlodipina demonstrou diminuir significativamente a absorção da amlodipina.

Dada a elevada ligação às proteínas da amlodipina, não é provável que a diálise possa ser útil.

Para o perindopril 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, insuficiência renal,

hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse.

O tratamento recomendado para a sobredosagem é a administração por perfusão intravenosa de uma solução salina normal. Se ocorrer hipotensão o doente deve ser colocado em posição de choque. Se disponível, pode também ser considerado o tratamento por perfusão de angiotensina II e/ou catecolaminas por via intravenosa. O perindopril pode ser removido da circulação geral por hemodiálise (ver secção 4.4). Recomenda-se colocação de 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; 3.4.3.- Aparelho Cardiovascular. Anti-hipertensores. Bloqueadores da entrada do cálcio.

ATC: C09BB04.

Perindopril:

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 secundários (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.

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 efeito "rebound".

O perindopril reduz a hipertrofia ventricular esquerda.

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

Doentes com doença arterial coronária estável:

O estudo EUROPA foi um estudo clínico multicêntrico, internacional, aleatório, com dupla ocultação e controlado por placebo que teve uma duração de 4 anos. Doze mil duzentos e dezoito (12218) doentes com idades superiores a 18 anos foram aleatorizados: para perindopril tert-butilamina 8 mg (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) (n=6110) ou placebo (n=6108).

A população em estudo apresentava doença arterial coronária sem evidência de sinais clínicos de insuficiência cardíaca (90% dos doentes tiveram um enfarte prévio do miocárdio e/ou uma revascularização coronária prévia). A maioria dos doentes recebeu a medicação em estudo além da terapêutica convencional incluindo inibidores plaquetários, agentes antilipídicos e beta-bloqueantes.

O principal critério de eficácia foi o composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e/ou paragem cardíaca com reanimação bem sucedida. O tratamento com perindopril tert-butilamina 8 mg (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) uma vez por dia resultou numa significativa redução absoluta no "endpoint" primário de 1,9%, (redução do risco relativo de 20%, 95%IC [9,4; 28,6] - p <0,001).

Em doentes com história de enfarte do miocárdio e/ou revascularização, foi observada uma redução absoluta de 2,2% correspondente a uma RRR de 22,4% (95%IC [12,0;31,6] -p <0,001) no "endpoint" primário em comparação com o placebo.

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 hipercaliémia, 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 (hipercaliémia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

Amlodipina:

A amlodipina é um inibidor do fluxo iónico do cálcio do grupo dihidropiridina (bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista do ião cálcio) e inibe o influxo transmembranar dos iões para as células miocárdica e muscular lisa vascular.

O mecanismo da ação anti-hipertensora da amlodipina é devido a um efeito relaxante direto sobre a musculatura lisa 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 envolve provavelmente 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).

Nos doentes com hipertensão, a toma única diária proporciona reduções clinicamente significativas da pressão arterial tanto na posição de decúbito como na de pé ao longo das 24 horas. Em virtude de a ação se manifestar lentamente, 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 tem sido associada a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos, sendo adequado o seu uso em doentes com asma, diabetes e gota.

Utilização em doentes com doença arterial coronária (DAC):

A efetividade da amlodipina na prevenção de acontecimentos cardiovasculares em doentes com doença arterial coronária (DAC) foi avaliada num estudo independente, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo com 1997 doentes; Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Destes doentes, 663 foram tratados com 5-10 mg de amlodipina, 673 doentes foram tratados com 10-20 mg de enalapril e 655 doentes foram tratados com placebo em adição ao tratamento standart com estatinas, beta bloqueadores, diuréticos e aspirinas, durante 2 anos. Os principais resultados de eficácia são apresentados na tabela 1. Os resultados indicam que o tratamento com amlodipina esteve associado a menos hospitalizações devido a angina e processos de revascularização em doentes com DAC.

| Tabela 1. Incidência de resultados clinicamente significativos no CAMELOT | | | | | |
|---|------------|------------|------------|------------------|------------|
| Taxa de acontecimentos cardiovasculares N ^o (%) | | | | Amlopidina | vs. |
| Resultados | Amlopidina | Placebo | Enalapril | Placebo | Valor de P |
| Taxa de risco (IC 95%) | | | | | |
| Parâmetro de avaliação primário | | | | | |
| Acontecimentos cardiovasculares indesejáveis | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54-0,88) | 0,003 |
| Componentes individuais | | | | | |
| Revascularização coronária | 78 (11,8) | 103 (15,7) | 95 (14,1) | 0,73 (0,54-0,98) | 0,03 |
| Hospitalização por angina | 51 (7,7) | 84 (12,8) | 86 (12,8) | 0,58 (0,41-0,82) | 0,002 |
| Enfarte miocárdio não fatal | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 11 (1,6) | 0,73 (0,37-1,46) | 0,37 |
| AVC ou AIT | 6 (0,9) | 12 (1,8) | 8 (1,2) | 0,50 (0,19-1,32) | 0,15 |
| Morte cardiovascular | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 5 (0,7) | 2,46 (0,48-12,7) | 0,27 |
| Hospitalização por ICC | 3 (0,5) | 5 (0,8) | 4 (0,6) | 0,59 (0,14-2,47) | 0,46 |
| Paragem cardíaca com ressuscitação | 0 | 4 (0,6) | 1 (0,1) | NA | 0,04 |
| Reaparecimento de doença vascular periférica | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 8 (1,2) | 2,6 (0,50-13,4) | 0,24 |

Abreviações: AVC, acidente vascular cerebral; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; IC, intervalo de confiança; AIT, acidente isquémico transitório.

Utilização em doentes com 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.

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 IECAs, mostrou que a amlodipina não aumentou o risco de mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas, nos doentes com insuficiência cardíaca.

Num estudo de "follow-up", 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.

Tratamento para prevenção de enfarte do miocárdio (ALLHAT)

Foi realizado um estudo de morbi-mortalidade, randomizado, em dupla ocultação, denominado The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) com o objetivo de comparar terapêuticas mais recentes, nomeadamente amlodipina 2,5-10 mg/dia (bloqueador dos canais de cálcio) ou o lisinopril 10-40 mg/dia (IECA) como tratamentos de primeira linha, relativamente a uma terapêutica com um diurético tiazídico, a clorotalidona 12,5-25 mg/dia, na hipertensão ligeira a moderada.

Foram randomizados 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 a doença coronária, incluindo: enfarte do miocárdio prévio ou acidente vascular cerebral (> 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 parâmetro de avaliação primário consistiu num combinado de doença coronária fatal e enfarte do miocárdio não-fatal. Não houve diferença significativa no parâmetro de avaliação primário entre a terapêutica baseada em amlodipina e a terapêutica baseada em clorotalidona: RR 0,98 95% CI [0,90-1,07] p= 0,65. Entre os parâmetros de avaliação secundários, a incidência da insuficiência cardíaca (componente do desfecho de um parâmetro de avaliação cardiovascular composto) foi significativamente superior no grupo amlodipina em relação ao grupo clorotalidona (10,2%vs7,7%, RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52] p<0,001). No entanto não houve diferença significativa na mortalidade por todas as causas entre a terapêutica baseada na amlodipina e a terapêutica baseada na clorotalidona, RR 0,96 (95%CI [0,89-1,02] p=0,20).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A taxa e a extensão de absorção de perindopril e amlodipina do Perindopril + Amlodipina Farmoz não são significativamente diferentes, respetivamente da taxa e

extensão da absorção do perindopril e amlodipina das formulações em comprimidos individuais.

Perindopril:

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 administrada 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 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.

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. 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.

A eliminação do perindoprilato diminui nos doentes idosos, bem como nos doentes com insuficiência cardíaca e renal (ver secção 4.2). Assim, o seguimento médico habitual deve incluir frequente monitorização da creatinina e potássio.

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).

Amlodipina:

Após administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida com picos séricos entre 6-12 horas pós-dose. A biodisponibilidade absoluta varia entre 64 e 80%. O volume de distribuição é aproximadamente de 21 L/Kg. Estudos in vitro mostraram que aproximadamente 97,5% da amlodipina circulante liga-se às proteínas plasmáticas.

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

A semivida de eliminação plasmática terminal é cerca de 35-50 horas e é consistente com a dose de uma toma única diária. A amlodipina é extensamente metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos sendo de 10% a eliminação urinária da amlodipina e de 60% a eliminação dos metabolitos.

Utilização em idosos:

O tempo necessário para atingir o pico sérico de amlodipina é idêntico nos idosos e nos indivíduos mais jovens. Nos doentes idosos a depuração da amlodipina tende a

ser mais reduzida o que provoca um aumento na AUC e na semivida de eliminação. Os aumentos na AUC e na semivida de eliminação nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva são iguais aos esperados para o grupo etário estudado.

Utilização em doentes com afeção hepática:

A informação clínica disponível sobre a administração da amlodipina em doentes com afeção hepática é muito limitada. Doentes com insuficiência hepática diminuíram a depuração da amlodipina com um conseqüente aumento da semivida e da AUC em 40-60% aproximadamente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Perindopril:

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 congénitos em roedores e coelhos: foram observadas lesões renais e um aumento na mortalidade peri e pós natal.

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

Amlodipina:

Toxicidade reprodutiva:

Estudos de reprodução em ratos e ratinhos mostraram um 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 para humanos, com base nas mg/kg.

Compromisso da fertilidade:

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10mg/kg/dia (8 vezes* a dose máxima recomendada para o humano de 10 mg com base nas mg/m²). Noutro estudo com ratos, no qual os ratos machos eram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias com uma dose comparável à dose humana com base nas mg/kg, foi observada uma diminuição da hormona folículo-estimulante e da testosterona assim como uma diminuição da densidade do esperma e do número de espermátides maduros e 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 mostraram evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para ratinhos, semelhante à, e para os ratos a duplicar*, dose máxima recomendada de 10 mg com base nas mg/m²) foi próxima da dose máxima tolerada para os ratinhos mas não para os ratos.

Estudos de mutagénese não demonstraram efeitos relacionados com o medicamento tanto a nível dos genes como dos cromossomas.

* baseado num peso de doente de 50 kg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina
Amido de milho pré-gelificado
Carboximetilamido sódico
Hidrogenocarbonato de sódio
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 na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister (OPA/Alu/PVC - Alumínio).
Embalagens de 10 e 30 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz – Sociedade Técnico Medicinal S.A.
Rua da Tapada Grande, 2
Abrunheira
2710-89 Sintra
Portugal

| |
|---------------------------------------|
| APROVADO EM 17-11-2022 INFARMED |
|---------------------------------------|

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

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

Data da primeira autorização:

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO