

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Perindopril + Indapamida Farmoz 2 mg + 0,625 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um comprimido contém 2 mg de perindopril tert-butilamina (equivalente a 1,669 mg de perindopril) e 0,625 mg de indapamida.

Excipientes com efeito conhecido:
Cada comprimido contém 64,155 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimido branco, oval, com cerca de 8 x 4 mm, ranhura nos dois lados e com o sinal "-" impresso nas duas hemifaces e liso na hemiface oposta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipertensão arterial.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose habitual é um comprimido de Perindopril + Indapamida Farmoz 2 mg+0,625 mg por dia numa única toma, de preferência de manhã e antes da refeição. Se a pressão arterial não estiver controlada após um mês de tratamento, a dose pode ser aumentada para o dobro.

Idosos (ver secção 4.4)

O tratamento deve ser iniciado com a dose habitual de um comprimido revestido por película de Perindopril + Indapamida Farmoz por dia.

Doentes com compromisso renal (ver secção 4.4)

Em caso de compromisso renal grave (taxa de depuração da creatinina < 30 ml/min), o tratamento está contraindicado.

Nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30 – 60 ml/min), a dose máxima deve ser um comprimido de Perindopril + Indapamida Farmoz por dia.

Não é necessário modificar a posologia nos doentes com depuração da creatinina superior ou igual a 60 ml/min.

O acompanhamento clínico habitual incluirá uma monitorização frequente da creatinina e do potássio.

Doentes com compromisso hepático (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2)

Em caso de compromisso hepático grave o tratamento está contraindicado. Nos doentes com compromisso hepático moderado não é necessário modificar a dose.

População pediátrica

A segurança e eficácia de perindopril/indapamida na população pediátrica não foram ainda estabelecidas.

Perindopril + Indapamida Farmoz não deve ser utilizado em crianças e adolescentes.

Modo de administração

Via oral.

4.3 Contraindicações

Ligadas ao perindopril:

- Hipersensibilidade ao perindopril ou a qualquer outro inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA).
- História de angioedema (edema de Quincke) associado à terapêutica prévia com IECA.
- Hereditariedade/angioedema idiopático.
- Segundo e terceiro trimestre da gravidez (ver secção 4.4 e 4.6).
- O uso concomitante de Perindopril + Indapamida Farmoz com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

Ligadas à indapamida:

- Hipersensibilidade à indapamida ou a qualquer outra sulfonamida
- Compromisso renal grave (taxa de depuração da creatinina < 30 ml/min)
- Encefalopatia hepática
- Compromisso hepático grave
- Hipocaliemia
- Este medicamento é geralmente desaconselhado em associação com medicamentos não antiarrítmicos causando "torsades de pointes" (ver secção 4.5).
- Aleitamento (ver secção 4.6).

Ligadas ao Perindopril + Indapamida Farmoz:

- Hipersensibilidade a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Devido à insuficiente experiência terapêutica, Perindopril + Indapamida Farmoz não deve ser utilizado em:

- doentes dialisados
- doentes com insuficiência cardíaca descompensada, não tratada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências especiais

Comuns ao perindopril e indapamida:

Para a combinação de baixa dose de perindopril + indapamida não foi demonstrada uma redução significativa das reações adversas quando comparadas com as mais baixas doses aprovadas dos monocomponentes individuais exceto para a hipocaliemia (ver secção 4.8). Um aumento da frequência de reações idiossincráticas não pode ser excluído se o doente for exposto simultaneamente a dois novos agentes anti-hipertensores. Para minimizar este risco o doente deve ser cuidadosamente monitorizado.

Lítio:

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

Ligadas ao perindopril:

Neutropenia/agranulocitose:

Casos de neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia têm sido notificados em doentes tratados com IECAs. Raramente ocorrem casos de neutropenia em doentes com função renal normal e sem outros fatores de risco. O perindopril deve ser utilizado com extrema precaução em doentes com alteração da doença do colagénio vascular, em terapia com agentes imunossupressores, tratamento com alopurinol ou procainamida, ou a combinação destes fatores de risco, especialmente se existir previamente um compromisso da função renal. Alguns destes doentes desenvolveram infeções graves que não responderam por alguns instantes 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 aconselhados a informar o médico de qualquer sinal de infeção (por exemplo: dores de garganta, febre).

Hipersensibilidade/Angioedema:

Casos raros de angioedema da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe têm sido notificados em doentes tratados com IECAs, incluindo o perindopril. Isto pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. Nestes casos o tratamento com perindopril deve ser imediatamente interrompido e um acompanhamento adequado deve ser instituído para garantir a resolução completa dos sintomas antes de dar alta ao doente. Quando o edema só atinge a face e os lábios, o efeito geralmente regride sem tratamento, se bem que os anti-histamínicos têm sido benéficos no alívio dos sintomas.

O angioedema associado a um edema da laringe pode ser fatal. Se houver envolvimento da língua, glote ou laringe, suscetíveis de causar obstrução das vias respiratórias, deve ser administrada imediatamente uma terapêutica adequada, que pode incluir uma solução de adrenalina subcutânea a 1/1000 (0,3 ml a 0,5 ml) e/ou medidas para assegurar a desobstrução das vias respiratórias do doente.

Tem sido identificada uma maior incidência de angioedema em doentes de raça negra a tomar IECA comparativamente com doentes de raça não negra.

Doentes com historial de angioedema, não associado à toma de IECA, podem ter um risco aumentado de angioedema com a toma de um IECA (ver secção 4.3).

Foram notificados casos raros de angioedema intestinal em doentes tratados com IECAs. Estes doentes apresentam dores abdominais (com ou sem náuseas ou vômitos); em alguns casos, não houve previamente angioedema facial e os níveis de C-1 estearase eram normais. O angioedema foi diagnosticado através de procedimentos como TAC abdominal, ou ultrassons, ou durante uma cirurgia, e os sintomas desapareceram após a descontinuação do IECA. O angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial em doentes com dores abdominais a tomarem IECAs.

Reações anafilactóides durante a dessensibilização:

Foram notificados casos isolados de doentes com reações anafilactóides, com risco de vida, ao receberem IECAs durante tratamentos de dessensibilização com veneno de himenópteros (abelhas, vespas). Os IECAs devem ser utilizados com precaução em doentes alérgicos tratados com dessensibilização, e evitados nos submetidos a imunoterapia com o veneno. Contudo estas reações podem ser evitadas com a interrupção temporária do IECA pelo menos 24 horas antes do tratamento, nos doentes que necessitem de ambos, IECA e dessensibilização.

Reações anafilactóides durante a aférese com lipoproteínas de baixa densidade:

Doentes que recebem IECAs, durante a aférese com lipoproteína de baixa densidade (LDL), com sulfato de dextrano, raramente têm reações anafilactóides, com risco de vida. Estas reações foram evitadas com a interrupção temporária do tratamento com IECA antes de cada aférese.

Doentes hemodialisados:

Têm sido notificadas reações anafilactóides em doentes hemodialisados com membranas de alto fluxo (por exemplo AN 69) e tratados concomitantemente com um IECA. Nestes doentes deve ser considerada a possibilidade de se utilizar um outro tipo de membrana de diálise ou outra classe de anti-hipertensor.

Diuréticos poupadores de potássio, sais de potássio:

A combinação de perindopril com diuréticos poupadores de potássio e sais de potássio não é usualmente 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, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

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

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

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 terapêutica alternativa (ver secção 4.3 e 4.6).

Ligadas à indapamida:

Em caso de compromisso da função hepática, os diuréticos tiazídicos e análogos podem induzir encefalopatia hepática. Neste caso, a administração do diurético deve ser imediatamente interrompida.

Fotossensibilidade:

Foram notificados casos de reações de fotossensibilidade para os diuréticos tiazídicos e análogos (ver secção 4.8). Se a reação de fotossensibilidade ocorrer durante o tratamento, recomenda-se a interrupção deste. Se for considerada necessária a readministração do diurético, é recomendada a proteção das áreas expostas ao sol ou aos raios UVA artificiais.

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

As sulfonamidas ou os medicamentos derivados das sulfonamidas podem causar uma reação idiossincrática que resulta em efusão coroidal com perda do campo visual, miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem início agudo de acuidade visual diminuída ou dor ocular e ocorrem tipicamente ao fim de horas ou semanas após o início do tratamento com o fármaco. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar a perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em interromper o tratamento o mais rápido possível. Pode ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado incluem antecedentes de alergia a sulfonamidas ou a penicilina.

Precauções de utilização

Comuns ao perindopril e indapamida:

Compromisso renal:

O tratamento está contraindicado em caso de compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min). Em certos doentes hipertensos sem lesão renal aparente pré-existente e cujos testes sanguíneos renais mostrem uma insuficiência renal funcional, o tratamento deve ser interrompido e eventualmente ser retomado com uma dose mais baixa ou só com um dos constituintes.

Nestes doentes, a prática clínica compreende um controlo periódico do potássio e da creatinina, após duas semanas de tratamento e depois de 2 em 2 meses durante o período de estabilidade terapêutica. Foram referidos casos de insuficiência renal, maioritariamente, em doentes com insuficiência cardíaca grave, ou uma insuficiência renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal.

O medicamento não é geralmente recomendado, em caso de estenose bilateral da artéria renal ou de um só rim funcional.

Hipotensão e depleção hidroeletrólítica:

Existe um risco de hipotensão súbita na presença de depleção sódica pré-existente (especialmente em indivíduos com estenose da artéria renal). Contudo podem ser realizados testes para deteção da depleção hidroeletrólítica que pode aparecer por ocasião dum episódio intercorrente de diarreia ou de vómitos. Nestes doentes será efetuada uma vigilância regular dos eletrólitos plasmáticos.

Uma hipotensão importante pode necessitar duma perfusão intravenosa salina isotónica.

Uma hipotensão transitória não é contraindicação para a continuação do tratamento. Após restabelecimento duma volémia e duma pressão arterial satisfatória, é possível retomar o tratamento quer com a posologia reduzida ou só com um dos constituintes.

Níveis de potássio:

A associação de perindopril e indapamida não exclui o aparecimento duma hipocaliemia, particularmente nos doentes diabéticos ou doentes com insuficiência renal. Como para todo o anti-hipertensor contendo um diurético, deve ser efetuado um controlo regular dos níveis de potássio.

Excipientes

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

Ligadas ao perindopril:

Tosse:

Foi referida uma tosse seca com a utilização de inibidores da enzima de conversão da angiotensina. É caracterizada pela sua persistência, bem como pelo seu desaparecimento com a interrupção do tratamento. A etiologia iatrogénica deve ser encarada em presença deste sintoma. Se a prescrição de um inibidor da enzima de conversão for ainda preferida, a continuação do tratamento pode ser considerada.

População pediátrica:

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

Risco de hipotensão arterial e/ou insuficiência renal (em caso de insuficiência cardíaca, de depleção hidroeletrólítica, etc...):

Uma estimulação importante do sistema renina-angiotensina-aldosterona tem sido observada em particular no decurso de depleções hidroeletrólíticas acentuadas (dieta restrita em sódio ou tratamento diurético prolongado), em doentes com pressão arterial inicialmente baixa, em caso de estenose da artéria renal, de insuficiência cardíaca congestiva ou de cirrose com edema e ascite.

O bloqueio deste sistema com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina pode contudo provocar, particularmente quando da primeira administração e durante as duas primeiras semanas de tratamento, uma brusca descida tensional e/ou uma elevação da creatinina plasmática traduzindo uma insuficiência renal funcional.

Ocasionalmente esta pode ser aguda no início, embora rara e com tempo de início variável.

Nestes casos, o tratamento deve ser iniciado com uma dose baixa e aumentada progressivamente.

Idosos:

A função renal e os níveis do potássio devem ser avaliados antes do início do tratamento. A dose inicial é ajustada posteriormente em função da resposta tensional, especialmente em caso de depleção hidroeletrólítica, a fim de evitar o aparecimento brusco duma hipotensão.

Doentes com aterosclerose conhecida:

O risco de hipotensão existe em todos os doentes mas devem ser tomados cuidados especiais nos doentes com uma cardiopatia isquémica ou uma insuficiência circulatória cerebral, cujo tratamento deve ser iniciado com uma dose baixa.

Hipertensão renovascular:

O tratamento da hipertensão renovascular é a revascularização. Contudo os IECAs podem ser benéficos em doentes com hipertensão renovascular à espera de intervenção corretiva ou quando esta cirurgia não é possível.

Se Perindopril + Indapamida Farmoz for prescrito a doentes com conhecida ou suspeita de estenose da artéria renal o tratamento deve então ser instituído em meio hospitalar com uma dose baixa e devem vigiar-se a função renal e a calíemia, dado que alguns doentes desenvolveram uma insuficiência renal funcional, reversível com a interrupção do tratamento.

Outras populações de risco:

Em doentes com insuficiência cardíaca grave (grau IV) ou em doentes diabéticos insulino-dependentes (tendência espontânea para a hipercaliemia), a instauração do tratamento deve fazer-se sob vigilância médica com uma posologia inicial reduzida. Não interromper um tratamento por β -bloqueador num hipertenso com insuficiência coronária: o inibidor da enzima de conversão da angiotensina deve ser associado ao β -bloqueador.

Doentes diabéticos:

Os níveis de glicemia devem ser cuidadosamente monitorizados em doentes diabéticos tratados previamente com medicamentos antidiabéticos orais ou insulina, especialmente durante o primeiro mês de tratamento com um IECA.

Diferenças étnicas:

Assim como outros IECAs, o perindopril é aparentemente menos eficaz em reduzir a pressão arterial na raça negra do que em não negros, possivelmente devido a uma maior prevalência de níveis baixos de renina na população negra hipertensa.

Cirurgia/anestesia:

Em caso de anestesia especialmente quando a anestesia é realizada com agentes com potencial hipotensor, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina podem originar uma hipotensão. A interrupção do tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina de longa ação como o perindopril, quando possível, é pois recomendada na véspera da intervenção.

Estenose da válvula aórtica ou mitral /cardiomiopatia hipertrófica:

Os IECAs devem ser utilizados com precaução em doentes com obstrução do fluxo do ventrículo esquerdo.

Insuficiência hepática:

Raramente os IECAs têm sido associados com uma síndrome que começa com icterícia colestatática e progride para necrose hepática fulminante e (algumas vezes) morte. O mecanismo desta síndrome não está compreendido. Doentes em tratamento com IECAs e que desenvolvam icterícia, ou aumentos significativos das enzimas hepáticas, devem descontinuar o IECA e receber seguimento médico apropriado (ver secção 4.8).

Hipercaliemia:

Foi observado em alguns doentes tratados com IECA, incluindo perindopril, aumento do potássio sérico. Os fatores de risco para o desenvolvimento de hipercaliemia incluem os que tem insuficiência renal, degradação da função renal, idade (> 70 anos), diabetes mellitus, eventos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica e o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, eplerenona, triamtereno, ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio, ou os doentes que tomam outros fármacos associados a aumento do potássio sérico (p. ex.: heparina). O uso de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio, particularmente em doentes com compromisso da função renal, pode levar a um aumento significativo nos níveis de potássio sérico. A hipercaliemia pode causar arritmias graves, por vezes fatais. Se o uso concomitante dos agentes acima mencionados for considerado estritamente necessário, devem ser utilizados com precaução e com monitorização regular do potássio sérico (ver secção 4.5).

Ligadas à indapamida:

Água e equilíbrio eletrolítico:

Níveis do sódio:

Devem ser controlados antes do início do tratamento e em seguida em intervalos regulares. Qualquer tratamento diurético pode provocar uma redução dos níveis do sódio, com consequências por vezes graves. Como a descida do sódio pode ser inicialmente assintomática é indispensável um controlo regular. Os testes devem ser mais frequentes nos idosos e doentes cirróticos (ver secções 4.8 e 4.9).

Níveis de potássio:

A depleção de potássio com hipocaliemia é um risco "major" com diuréticos tiazídicos e análogos. O risco de aparecimento de baixos níveis de potássio (<3,4 mmol/l) deve ser prevenido em certas populações de risco como os idosos e/ou desnutridos, quer sejam polimedicados ou não, doentes cirróticos com edema e ascite, doentes coronários e doentes com insuficiência cardíaca.

Nestes casos a hipocaliemia aumenta a toxicidade cardíaca dos glicosídeos cardíacos e o risco de alterações do ritmo.

Os indivíduos que apresentam um intervalo QT longo são igualmente de risco, quer a origem seja congénita ou iatrogénica. A hipocaliemia, tal como a bradicardia, atua então como um fator que favorece o aparecimento de alterações graves do ritmo, em particular de "torsades de pointes", potencialmente fatais.

Em todos os casos, são necessários controlos mais frequentes dos níveis do potássio. O primeiro controlo do potássio plasmático deve ser efetuado durante a primeira semana após o início do tratamento.

Se forem detetados níveis de potássio baixos, é necessária correção. A hipocaliemia descoberta em associação com reduzida concentração de magnésio sérico pode ser refratária ao tratamento, a menos que o magnésio sérico seja corrigido.

Magnésio plasmático:

As tiazidas e diuréticos análogos, incluindo a indapamida, têm demonstrado aumentar a excreção urinária de magnésio, o que pode resultar em hipomagnesemia (ver secções 4.5 e 4.8).

Níveis do cálcio:

Os diuréticos tiazídicos e análogos podem diminuir a excreção urinária do cálcio e provocar um aumento ligeiro e transitório dos níveis plasmáticos do cálcio. Elevados níveis de cálcio podem estar relacionados com um hiperparatiroidismo não diagnosticado. Nestes casos o tratamento deve ser interrompido antes da investigação da função paratiroide.

Glicemia:

É importante controlar a glicemia nos diabéticos, particularmente quando os níveis de potássio são baixos.

Ácido úrico:

Nos doentes hiperuricémicos a tendência para ataques de gota pode estar aumentada.

Função renal e diuréticos:

Os diuréticos tiazídicos e análogos só são plenamente efetivos quando a função renal é normal ou fracamente alterada (níveis de creatinina baixos aproximadamente 25 mg/l, isto é 220 µmol/l para um adulto).

No idoso o valor dos níveis da creatinina deve ser ajustado em função da idade, peso e sexo do doente, segundo a fórmula de Cockcroft:

$$\text{clcr} = (140 - \text{idade}) \times \text{peso} / 0,814 \times \text{nível plasmático da creatinina}$$

com: idade expressa em anos

peso em Kg

nível plasmático da creatinina em µmol/l.

Esta fórmula é válida para os idosos de sexo masculino e deve ser adaptada para as mulheres multiplicando o resultado por 0,85.

A hipovolémia, secundária à perda de água e de sódio provocada pelo diurético no início do tratamento, provoca uma redução da filtração glomerular. Isto pode provocar um aumento da ureia no sangue e dos níveis da creatinina. Esta insuficiência renal funcional transitória não tem consequências nos doentes com função renal normal, mas pode contudo agravar uma insuficiência renal prévia.

Desportistas:

Chama-se a atenção dos desportistas para o facto deste medicamento conter uma substancia ativa que pode induzir uma reação positiva nos testes de controlo antidoping.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Comuns ao perindopril e indapamida:

Uso concomitante não recomendado:

Lítio: foram notificadas durante a administração concomitante de lítio com IECAs, aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio, e toxicidade. O uso concomitante de diuréticos tiazídicos com IECAs pode aumentar ainda mais os níveis de lítio e provocar toxicidade.

Não é recomendado o uso do perindopril associado à indapamida com lítio, mas se a associação for necessária deve monitorizar-se rigorosamente os níveis séricos do lítio no soro (ver secção 4.4).

Uso concomitante que requer cuidados especiais:

- Baclofeno: potencialização do efeito anti-hipertensor. Vigilância da pressão arterial e da função renal e, se necessário, adaptação da dose do anti-hipertensor.
- Medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (incluindo ácido acetilsalicílico, salicilados em doses altas): quando os IECAs são administrados em simultâneo com anti-inflamatórios não esteróides (ou seja, ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e anti-inflamatórios não esteróides não seletivos) pode ocorrer a redução do efeito anti-hipertensivo. O uso concomitante de anti-inflamatórios não esteróides e IECAs pode levar a um aumento do risco de agravamento da função renal, incluindo uma possível insuficiência renal aguda, e um aumento no potássio sérico, especialmente em doentes com uma disfunção renal pré-existente. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deverá ser considerada a monitorização periódica da função renal após o início da terapêutica concomitante.

Uso concomitante que requer alguns cuidados:

- Antidepressivos imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos: efeito anti-hipertensor e risco de hipotensão ortostática majorados (efeito aditivo).
- Corticosteróides, tetracosactido: Diminuição do efeito anti-hipertensor (retenção de água e sais devido aos corticosteróides).
- Outros anti-hipertensores: o uso de outros medicamentos anti-hipertensores com perindopril/indapamida pode provocar um efeito adicional na diminuição da pressão sanguínea.

Ligadas ao perindopril:

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, hipercaliemia 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).

Uso concomitante não recomendado:

- Diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, triantereno, em monoterapia ou associados), potássio (sais de): os IECAs atenuam a perda de potássio induzida

por diuréticos. Diuréticos poupadores de potássio tais como espironolactona, triantereno ou amilorida, suplementos de potássio ou potássio contendo sais substitutos podem provocar aumentos significativos do potássio sérico (potencialmente fatal). Se o uso concomitante for indicado devido a uma hipocaliemia documentada deve ser usado com precaução e com frequente monitorização do potássio sérico e por ECG.

Uso concomitante que requer cuidados especiais:

- Agentes antidiabéticos (insulina, sulfonamidas hipoglicémicas): notificados com captopril e enalapril. 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 hipoglicémicas. O aparecimento de episódios hipoglicémicos é muito raro (melhoria na tolerância à glucose que resulta na redução das necessidades em insulina).

Uso concomitante que requer alguns cuidados:

- Alopurinol, citostáticos ou imunossupressores, corticosteroides sistémicos ou procainamida: administração concomitante com IECAs pode aumentar o risco de leucopenia.

- Anestésicos: os IECAs podem aumentar os efeitos hipotensores de certos fármacos anestésicos.

- Diuréticos (tiazídicos ou diuréticos da ansa): tratamento prévio com doses altas de diuréticos podem provocar depleção de volume e um risco de hipotensão quando do início da terapia com perindopril.

- Ouro: foram notificados casos raros de reações nitritóides (os sintomas incluem rubor facial, náusea, vômitos e hipotensão) em doentes com uma terapêutica concomitante de ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e terapêutica concomitante com IECA, incluindo o perindopril.

Ligadas à indapamida:

Uso concomitante que requer cuidados especiais:

- Medicamentos que induzem "Torsades de pointes": devido ao risco de hipocaliemia, a indapamida deve ser administrada com precaução quando associada a medicamentos que induzem "torsades de pointes" tais como agentes antiarrítmicos classe IA (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); fármacos antiarrítmicos classe III (amiodarona, dofetilida, ibutilida, bretilio, sotalol); certos neurolépticos (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (amissulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, haloperidol) outros neurolépticos (pimozida); outras substâncias tais como bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, moxifloxacina, pentamidina, esparfloxacina, vincamina IV, metadona, astemizol, terfenadina. Prevenção da descida dos níveis de potássio e correção se necessário: monitorização do intervalo QT.

- Medicamentos que baixam o potássio: anfotericina B (via IV), glucocorticoides e mineralocorticoides (via sistémica), tetracosactido, laxantes estimulantes: Risco aumentado de descida dos níveis do potássio (efeito aditivo). Monitorização dos níveis do potássio e a sua correção, se necessário; em caso de tratamento com

glicosídeos cardíacos é necessária particular atenção. Não devem ser usados laxantes estimulantes.

- Glicosídeos cardíacos: A hipocaliemia e/ou hipomagnesemia favorecem os efeitos tóxicos dos digitálicos. Recomenda-se a monitorização do potássio e magnésio plasmáticos, do ECG e, se necessário, ajustar o tratamento.

Uso concomitante que requer alguns cuidados:

- Metformina: Acidose láctica devido à metformina, causada por possível insuficiência renal funcional ligada aos diuréticos e, em particular, aos diuréticos da ansa. Não utilizar a metformina quando os níveis plasmáticos da creatinina ultrapassam 15 mg/l (135 µmol/l) no homem e 12 mg/l (110 µmol/l) na mulher.

- Produtos de contraste iodados: Nos casos de desidratação provocada por diuréticos, existe um risco aumentado de insuficiência renal aguda, particularmente aquando da utilização de doses altas de produtos de contraste iodados. Deve proceder-se à rehidratação antes da administração do produto iodado.

- Cálcio (sais de): Risco de aumento dos níveis de cálcio devido à redução da eliminação do cálcio na urina.

- Ciclosporina: Risco de aumento dos níveis da creatinina sem modificação dos níveis circulantes de ciclosporina, mesmo em ausência de depleção salina e de água.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Perindopril + Indapamida Farmoz não é recomendado durante o primeiro trimestre de gravidez, devido aos efeitos dos componentes individuais desta associação medicamentosa na gravidez e aleitamento. Perindopril + Indapamida Farmoz é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez.

Perindopril + Indapamida Farmoz é contra-indicado durante o aleitamento. Assim, a decisão de descontinuar a amamentação ou descontinuar Perindopril + Indapamida Farmoz deve ser tomada tendo em consideração a importância deste tratamento para a mãe.

Gravidez:

Ligado ao perindopril:

A administração de IECA não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de IECA está contra-indicada 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 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.).

Ligada à indapamida:

Exposição prolongada a tiazidas durante o terceiro trimestre da gravidez pode reduzir o volume do plasma materno, bem como o fluxo sanguíneo uteroplacentário, o que pode causar uma isquemia feto-placentária e atraso do crescimento. Além disso, foram notificados em recém-nascidos, expostos no final da gravidez, casos raros de hipoglicemia e trombocitopenia.

Amamentação:

Perindopril + Indapamida Farmoz está contraindicado durante a amamentação.

Ligado ao 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.

Ligada à indapamida:

A indapamida é excretada no leite humano. A indapamida está fortemente relacionada com os diuréticos tiazídicos os quais foram associados, durante o aleitamento, à diminuição ou mesmo supressão do leite. Hipersensibilidade às substâncias derivadas das sulfonamidas, hipocaliemia e icterícia nuclear podem ocorrer.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Ligados ao perindopril, indapamida e perindopril + ndapamida :

As duas substâncias ativas, isoladas ou em combinação no Perindopril + Indapamida Farmoz não têm influência na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, mas reações individuais relacionadas com uma descida da pressão arterial podem surgir em certos doentes, particularmente no início do tratamento ou em associação com outro medicamento anti-hipertensor.

Assim, a capacidade para conduzir veículos ou utilizar máquinas pode estar comprometida.

4.8 Efeitos indesejáveis

A administração de perindopril inibe o sistema renina-angiotensina-aldosterona e tende a reduzir a perda de potássio provocada pela indapamida. Dois por cento dos doentes tratados com perindopril + indapamida desenvolveram hipocaliemia (níveis de potássio <3,4mmol/l).

Os seguintes efeitos indesejáveis poderão ser observados durante o tratamento e apresentam as seguintes frequências:

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 estimada a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Muito raros: Trombocitopenia, leucopenia/neutropenia, agranulocitose, anemia aplásica, anemia hemofílica. Anemia (ver secção 4.4) tem sido notificada com o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina em circunstâncias específicas (doentes que foram sujeitos a transplantes renais, doentes em hemodiálise).

Perturbações do foro psiquiátrico:

Pouco frequentes: mudanças de humor ou distúrbios de sono. Depressão.

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: parestesia, dor de cabeça, tonturas, sensação de vertigem.

Muito raros: confusão.

Frequência desconhecida: síncope

Afeções oculares:

Frequentes: distúrbios da visão.

Frequência desconhecida: efusão coroidal.

Afeções do ouvido e do labirinto:

Frequentes: acúfenos.

Cardiopatias:

Muito raros: arritmia, incluindo bradicardia, taquicardia ventricular, fibrilhação auricular, angina de peito e enfarte do miocárdio possivelmente consequência da hipotensão excessiva em doentes de alto risco (ver secção 4.4).

Frequência desconhecida: "Torsade de pointes" (potencialmente fatal) (ver secções 4.4 e 4.5).

Vasculopatias:

Frequentes: hipotensão, seja ortostática ou não (ver secção 4.4).

Raros: Afrontamento.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Frequentes: Uma tosse seca tem sido notificada com o uso de IECAs. É caracterizada pela sua persistência e pelo seu desaparecimento quando o tratamento é interrompido. Na presença deste sintoma deve ser considerada uma etiologia iatrogénica. Dispneia.

Pouco frequentes: broncoespasmo.

Muito raro: pneumonia eosinofílica, rinite.

Doenças gastrointestinais:

Frequentes: obstipação, xerostomia, náusea, vômitos, dor epigástrica, anorexia, vômitos, dor abdominal, disgeusia, dispepsia, diarreia.

Muito raros: pancreatite.

Afeções Hepatobiliares:

Muito raros: hepatite citolítica ou colestática (ver secção 4.4).
Frequência desconhecida: em caso de insuficiência hepática, existe a possibilidade do aparecimento de encefalopatia hepática (ver secções 4.3 e 4.4).

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: erupção cutânea, prurido, erupções maculopapulares.

Pouco frequentes: Angioedema da face, extremidades, lábios, membranas mucosas, língua, glote e/ou laringe, urticária (ver secção 4.4.). Reações de hipersensibilidade, principalmente dermatológicas, em doentes com predisposição para reações alérgicas e asmáticas. Púrpura. Possível agravamento de lúpus eritematoso disseminado agudo pré-existente.

Muito raros: eritema multiforme, necrólise tóxica epidérmica, síndrome de Steven-Johnson. Foram notificados casos de reações de fotossensibilidade (ver secção 4.4).

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Frequentes: Câibras musculares.

Doenças renais e urinárias:

Raros: Anúria/Oligúria. Insuficiência renal aguda.

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Pouco frequentes: Disfunção erétil

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Frequentes: Astenia.

Pouco frequentes: sudação.

Exames complementares de diagnóstico:

Frequência desconhecida:

- Eletrocardiograma com QT prolongado (ver secções 4.4 e 4.5)

- Aumento dos níveis de glucose e dos níveis de ácido úrico no sangue durante o tratamento.

- Ligeiro aumento da ureia e dos níveis plasmáticos de creatinina, reversíveis quando o tratamento é interrompido. Este aumento é mais frequente nos casos de estenose da artéria renal, hipertensão arterial tratada com diuréticos, insuficiência renal.

- Aumento dos níveis de enzimas hepáticas.

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Frequente: Hipocaliemia (ver secção 4.4).

Pouco frequentes: Hiponatremia (ver secção 4.4).

Raros: Hipercalcemia. Hipocloremia. Hipomagnesemia.

Doenças endócrinas:

Raros: Síndrome de Secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH).

Perindopril:

As reações adversas seguintes foram notificadas para o perindopril na experiência pós-comercialização:

Vasculopatias

Frequência desconhecida: fenómeno de Raynaud

Descrição das reações adversas selecionadas

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

- Indapamida 1.5mg: Potássio plasmático <3,4 mmol/l foi observado em 10% dos doentes e <3,2 mmol/l em 4% dos doentes, após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a média na redução do potássio plasmático foi de 0,23 mmol/l.

- Indapamida 2.5 mg: Potássio plasmático <3,4 mmol/l foi observado em 25% dos doentes e <3,2 mmol/l em 10% dos doentes, após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a média na redução do potássio plasmático foi de 0,41 mmol/l.

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

A reação adversa mais provável, em caso de sobredosagem é a hipotensão, por vezes associada com náusea, vômito, câibras, tonturas, sonolência, estado de confusão, oligúria que pode progredir para anúria (devido a hipovolémia). Podem ocorrer alterações hidrosalinas (baixos níveis de sódio e potássio).

As primeiras medidas consistem em eliminar rapidamente os produtos ingeridos por lavagem gástrica e/ou administração de carvão ativado e em seguida restaurar o equilíbrio hidroeletrólítico até à sua normalização, num centro especializado.

Se verificar uma hipotensão importante, pode ser combatida colocando o doente em decúbito, cabeça baixa. Se necessário pode ser administrada uma perfusão de solução isotónica salina ou qualquer outro método de expansão volémica.

O perindoprilato, forma ativa do perindopril, pode ser dialisado (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 3.4.1.1. Aparelho cardiovascular, Anti-hipertensores, Diuréticos, Tiazidas e análogos e 3.4.2.1 Aparelho cardiovascular, Anti-hipertensores, Modificadores do eixo renina. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina, código ATC: C09BA04

Perindopril + indapamida é uma associação de perindopril sal de tert-butilamina, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina e da indapamida, um diurético clorosulfamoiado. As suas propriedades farmacológicas resultam das de cada um dos componentes considerados separadamente, em adição àquelas devidas à ação aditiva sinérgica dos dois produtos quando associados.

Mecanismo da ação

Ligada ao perindopril + indapamida

Perindopril + indapamida produz uma sinergia aditiva dos efeitos anti-hipertensores dos dois componentes.

Ligada ao perindopril:

Perindopril é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) que converte a angiotensina I em angiotensina II, uma substância vasoconstritora; em adição estimula a secreção de aldosterona pelo córtex suprarenal e estimula a degradação da bradiquinina, substância vasodilatadora, em heptapeptídeos inativos. Isto resulta em:

- uma redução da secreção de aldosterona,
- um aumento da atividade renina plasmática, dado que a aldosterona não exerce mais controlo negativo,
- uma redução das resistências periféricas totais com uma ação preferencial sobre o leito vascular no músculo e rim, não se acompanhando de retenção hidrosalina nem de taquicardia reflexa, com tratamento crónico.

A ação anti-hipertensora do perindopril ocorre também em doentes com concentrações de renina baixas ou normais.

Perindopril atua por meio do seu metabolito ativo, perindoprilato. Os outros metabolitos são inativos.

Perindopril reduz o trabalho do coração:

- por um efeito vasodilatador venoso, provavelmente causado por modificações no metabolismo das prostaglandinas: diminuição da pré-carga,
- por diminuição das resistências periféricas totais: diminuição da pós-carga.

Os estudos realizados em doentes com insuficiência cardíaca mostraram:

- uma redução das pressões de enchimento ventriculares esquerda e direita,
- uma redução da resistência vascular periférica total,
- um aumento do débito cardíaco e uma melhoria do índice cardíaco,
- um aumento do débito sanguíneo regional no músculo.

As provas de esforço também mostraram melhoria.

Ligada à indapamida:

A indapamida é um derivado sulfonamida de núcleo indol, farmacologicamente aparentada aos diuréticos tiazídicos. Indapamida inibe a reabsorção do sódio ao nível do segmento cortical de diluição. Aumenta a excreção urinária do sódio e dos cloretos e, em menor grau, a excreção do potássio e do magnésio, aumentando deste modo a diurese e exercendo uma ação anti-hipertensora.

Efeitos farmacodinâmicos

Ligadas à combinação perindopril + indapamida:

No hipertenso, qualquer que seja a idade, perindopril + indapamida exerce um efeito anti-hipertensor dose-dependente sobre as pressões arteriais diastólicas e sistólicas quer em decúbito, quer em ortostatismo. Este efeito anti-hipertensor prolonga-se por 24h. A redução da pressão arterial é obtida em menos de um mês, sem taquifilaxia; a interrupção do tratamento não é acompanhada de efeito "rebound". No decurso dos estudos clínicos, a administração concomitante de perindopril e indapamida provocou efeitos anti-hipertensores de tipo sinérgico, em relação a cada um dos produtos administrados isoladamente. O efeito da combinação de baixa dose de perindopril + indapamida na morbidade e mortalidade cardiovasculares não foi estudado.

PICXEL, um estudo controlado, multicêntrico, randomizado, em dupla ocultação, avaliou por ecocardiografia o efeito da associação perindopril + indapamida versus enalapril em monoterapia, na hipertrofia ventricular esquerda (HVE).

No estudo PICXEL, os doentes hipertensos com HVE (definida como índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) > 120 g/m² no homem e IMVE > 100 g/m² na mulher) foram aleatoriamente tratados com perindopril tert-butilamina 2 mg + indapamida 0,625 mg ou 10 mg de enalapril uma vez um dia, durante um ano. A dose foi adaptada de acordo com o controle da pressão arterial, até 8 mg de perindopril tert-butilamina e 2,5 mg indapamida ou 40 mg de enalapril uma vez por dia. Apenas 34% dos indivíduos tratados permaneceu com perindopril tert-butilamina 2 mg + indapamida 0,625 mg (versus 20%, com enalapril 10 mg).

No final do tratamento e para toda a população em estudo, o IMVE diminuiu mais significativamente no grupo do perindopril + indapamida (-10,1 g / m²) do que no grupo do enalapril (-1,1 g / m²). A diferença entre os grupos em relação ao IMVE foi de -8,3 (95% CI (-11,5, -5,0), p < 0,0001).

O melhor efeito sobre o IMVE foi atingido com a dose de perindopril 8 mg + indapamida 2,5 mg.

Relativamente à pressão arterial, as diferenças médias estimadas entre os diferentes grupos da população foi de -5,8 mmHg (95% CI (-7,9, -3,7), p < 0,0001) para a pressão arterial sistólica e de -2,3 mmHg (95% CI (-3,6, -0,9), p = 0,0004) para a pressão arterial diastólica, a favor do grupo do perindopril + indapamida.

Ligadas ao perindopril:

Perindopril é ativo em todos os graus de hipertensão: ligeira a moderada ou grave. Observa-se uma redução das pressões arteriais sistólica e diastólica, em decúbito e em ortostatismo.

A atividade anti-hipertensora é máxima entre 4 e 6 h após uma toma única e mantém-se pelo menos durante 24h.

O bloqueio residual da enzima de conversão às 24h é elevado, sendo de aproximadamente 80%.

Em doentes que respondem, a normalização da pressão sanguínea é obtida ao fim de um mês de tratamento e mantém-se sem taquifilaxia.

A interrupção do tratamento não é acompanhada de efeito "rebound" na hipertensão. Perindopril tem propriedades vasodilatadoras e restaura a elasticidade dos grandes troncos arteriais, corrige alterações histomorfométricas na resistência das artérias e produz uma redução na hipertrofia ventricular esquerda.

Se necessário, a adição dum diurético tiazídico provoca uma sinergia aditiva.

A combinação dum inibidor da enzima de conversão da angiotensina com um diurético tiazídico diminui o risco de hipocaliemia associada ao diurético isolado.

Ligadas à indapamida:

Indapamida em monoterapia, tem um efeito anti-hipertensor que se prolonga por 24h. Este efeito manifesta-se com doses em que as propriedades diuréticas são mínimas.

A sua atividade anti-hipertensora é proporcional a uma melhoria da "compliance" arterial e a uma redução das resistências periféricas totais e arteriolares.

Indapamida reduz a hipertrofia ventricular esquerda.

Quando a dose do diurético tiazídico e análogos é excedida, o efeito anti-hipertensor permanece num estado estacionário, ao passo que os efeitos indesejáveis continuam a aumentar. Se o tratamento não for efetivo, a dose não se deve ser aumentada.

Por outro lado, foi demonstrado, a curto, médio e longo prazo em doentes hipertensos, que a indapamida:

- não tem efeito sobre o metabolismo lipídico: triglicéridos, colesterol LDL e colesterol HDL,
- não tem efeito sobre o metabolismo dos hidratos de carbono, mesmo em doentes diabéticos hipertensos.

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

Ligadas à combinação perindopril + indapamida:

A administração concomitante de perindopril e indapamida não modifica as suas propriedades farmacocinéticas em comparação com administração separada.

Ligadas ao perindopril:

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

Perindopril é um pró-fármaco. Setenta por cento da dose de perindopril administrada atinge a circulação sanguínea sob a forma do metabolito ativo perindoprilato. Em adição ao perindoprilato ativo, perindopril origina cinco metabolitos, todos inativos. O pico de concentração plasmática do perindoprilato é atingido em 3 a 4 horas.

A ingestão de alimentos diminui a conversão em perindoprilato, logo a biodisponibilidade, assim perindopril tert-butilamina deve ser administrada por via oral numa única toma diária, de manhã antes duma refeição.

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

O volume de distribuição é aproximadamente 0,2 l/Kg para perindoprilato não combinado.

A ligação do perindoprilato às proteínas plasmáticas é 20 %, principalmente à enzima de conversão da angiotensina, mas é dependente da concentração.

Perindoprilato é eliminado na urina e a semivida terminal da fração não combinada é aproximadamente 17 horas, provocando um estado de equilíbrio em 4 dias.

A eliminação do perindoprilato está diminuída no idoso e também nos doentes com insuficiência cardíaca. O ajuste de dose na insuficiência renal é desejável e dependente do grau da insuficiência (depuração da creatinina).

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

Nos doentes com cirrose a cinética do perindopril é modificada: a depuração hepática da molécula mãe é reduzida para metade. Contudo, a quantidade do perindoprilato formado não diminui e portanto não é necessário um ajuste posológico (ver secções 4.2 e 4.4).

Ligadas à indapamida:

A indapamida é rápida e totalmente absorvida pelo trato digestivo.

O pico plasmático máximo é atingido em humanos aproximadamente uma hora após administração oral do medicamento. A ligação às proteínas plasmáticas é 79%.

A semivida de eliminação está compreendida entre 14 e 24 h (média 18h). As administrações repetidas não provocam acumulação. A eliminação é essencialmente urinária (70% da dose) e fecal (22%) sob a forma de metabolitos inativos. A farmacocinética não é alterada em doentes com insuficiência renal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A associação perindopril + indapamida tem uma toxicidade ligeiramente mais elevada que a dos seus componentes. As manifestações renais não parecem ser potencializadas no rato. Contudo a associação provoca uma toxicidade gastrointestinal no cão e os efeitos tóxicos na mãe parecem aumentar no rato (comparado com o perindopril).

No entanto, estes efeitos adversos manifestaram-se com níveis de doses correspondentes a uma grande margem de segurança por comparação com as doses usadas em terapêutica.

Estudos pré-clínicos realizados separadamente com perindopril e indapamida não mostraram potencial genotóxico, carcinogénico ou teratogénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina,
Lactose mono-hidratada,
Sílica coloidal anidra,
Estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4. Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são acondicionados em blister de Poliamida/Alu/PVC-Alu

As apresentações são de 10, 14, 30 e 60 comprimidos doseados a 2 mg em perindopril e 0,625 mg em indapamida.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FARMOZ - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, 2
Abrunheira
2710-089 Sintra

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

Embalagem de 2 mg + 0,625 mg
Nº de registo: 5034210 - 10 comprimidos
Nº de registo: 5034228 - 14 comprimidos
Nº de registo: 5080312 - 30 comprimidos
Nº de registo: 5034236 - 60 comprimidos

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

Data da primeira autorização: 26 Abril 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO