

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Preterax 2,5 mg/0,625 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um comprimido revestido por película contém 1,6975 mg de perindopril correspondente a 2,5 mg de perindopril arginina e 0,625 mg de indapamida.

Excipiente com efeito conhecido: 74,455 mg de lactose mono-hidratada

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, branco, em forma de bastonete com uma linha de relevo em ambas as faces.

A ranhura do comprimido não se destina à sua divisão.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Preterax 2,5 mg/0,625 mg está indicado na hipertensão arterial em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose habitual é um comprimido de Preterax 2,5 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.

Populações especiais

Idosos (ver secção 4.4)

O tratamento deve ser iniciado com a dose habitual de um comprimido revestido por película de Preterax 2,5 mg/0,625 mg por dia.

Doentes com compromisso renal (ver secção 4.4)

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

Nos doentes com compromisso renal moderado (*clearance* da creatinina 30 - 60 ml/min), a dose máxima deve ser um comprimido de Preterax 2,5 mg/0,625 mg por dia.

Não é necessário modificar a posologia nos doentes com *clearance* 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 arginina/indapamida na população pediátrica não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Preterax 2,5 mg/0,625 mg não deve ser utilizado em crianças e adolescentes.

Modo de administração

Via oral

4.3 Contraindicações

Ligadas ao perindopril:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer outro inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA)
- História de angioedema (edema de Quincke) associado a terapêutica prévia com IECA (ver secção 4.4)
- Hereditariedade/angioedema idiopático
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secção 4.4 e 4.6)
- Utilização concomitante de Preterax 2,5 mg/0,625 mg com medicamentos contendo aliscireno em doentes com *diabetes mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1)
- Utilização concomitante com sacubitril/valsartan. Preterax 2,5 mg/0,625 mg não deve ser iniciado até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.4 e 4.5)
- Tratamentos extracorporais nos quais o sangue contacta com superfícies polarizadas negativamente (ver secção 4.5)
- Estenose bilateral significativa da artéria renal ou estenose da artéria para um único rim funcional (ver secção 4.4).

Ligadas à indapamida:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer outra sulfonamida
- Compromisso renal grave (*clearance* da creatinina < 30 ml/min)
- Encefalopatia hepática
- Compromisso hepático grave
- Hipocaliemia

Ligadas ao Preterax 2,5 mg/0,625 mg:

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

Devido à insuficiente experiência terapêutica, Preterax 2,5 mg/0,625 mg 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 à indapamida:

Para a associação de dose baixa, Preterax 2,5 mg/0,625 mg, não foi demonstrada uma redução significativa das reações adversas quando comparadas com as doses mais baixas aprovadas dos monocomponentes individuais, exceto para a hipocaliemia (ver secção 4.8). Não pode ser excluído um aumento da frequência de reações idiossincráticas se o doente for exposto simultaneamente a dois novos agentes anti-hipertensores. Para minimizar este risco o doente deve ser cuidadosamente monitorizado.

Lítio

Geralmente, a combinação de lítio com a associação de perindopril e indapamida não é recomendada (ver secção 4.5).

Ligadas ao perindopril:

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

Existe evidência de que a utilização concomitante de IECAs, 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 da utilização combinada de IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno é, portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

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

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

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

Usualmente, a associação de perindopril com diuréticos poupadores de potássio e suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio não é recomendada (ver secção 4.5).

Neutropenia/agranulocitose/trombocitopenia/anemia

Têm sido notificados casos de neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia 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 doença colageneovascular, em terapia com agentes imunossupressores, tratamento com alopurinol ou procainamida, ou a combinação destes fatores de risco, especialmente se existir um compromisso da função renal pré-existente. Alguns destes doentes desenvolveram infeções graves que, em alguns casos, não responderam à terapêutica antibiótica intensiva. Se o perindopril for utilizado 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) (ver secção 4.5 e 4.8).

Hipertensão renovascular

Existe um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal quando o doente com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria para um único rim funcional é tratado com IECAs (ver secção 4.3). O tratamento com diuréticos pode ser um fator contributivo. A perda da função renal pode ocorrer apenas com alterações menores na creatinina sérica, mesmo em doentes com estenose unilateral da artéria renal.

Hipersensibilidade/Angioedema

Têm sido notificados casos raros de angioedema da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe em doentes tratados com IECAs, incluindo o perindopril (ver secção 4.8). 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, geralmente o efeito regride sem tratamento, embora os anti-histamínicos tenham sido benéficos no alívio dos sintomas.

O angioedema associado a 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 1/1.000 (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 IECAs comparativamente com doentes de raça não negra.

Doentes com histórico de angioedema, não associado à toma de um IECA, podem ter um risco aumentado de angioedema durante 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 angioedema facial prévio e os níveis de C-1 esterase eram normais. O angioedema foi diagnosticado através de procedimentos como TAC abdominal, ou ultrassons, ou no decorrer de uma cirurgia, tendo os sintomas desaparecido após a descontinuação do IECA. O angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial em doentes com dores abdominais a tomarem IECAs.

A combinação de perindopril com sacubitril/valsartan está contraindicada devido ao aumento do risco de angioedema (ver secção 4.3). Sacubitril/valsartan não deve ser iniciado até 36 horas após a administração da última dose de perindopril. Se o tratamento com sacubitril/valsartan for descontinuado, o tratamento com perindopril não deve ser iniciado até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.3 e 4.5). A utilização concomitante de IECAs com inibidores da NEP (ex.: racecadotril), inibidores mTOR (ex: sirolímus, everolímus, temsirolímus) e gliptinas (ex: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) pode levar a um aumento do risco de angioedema (ex: inchaço das vias respiratórias ou da língua, com ou sem compromisso respiratório) (ver secção 4.5). Recomenda-se precaução ao iniciar racecadotril, inibidores mTOR (ex: sirolímus, everolímus, temsirolímus) e gliptinas (ex: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) num doente que já esteja a tomar um IECA.

Reações anafiláticas durante a dessensibilização

Foram notificados casos isolados de doentes com reações anafiláticas, com risco de vida, ao tomarem IECAs durante tratamentos de dessensibilização com veneno de himenópteros (abelhas, vespas). Os IECAs devem ser utilizados com precaução em doentes alérgicos em tratamento de

dessensibilização, e evitados naqueles que estão a ser submetidos a imunoterapia com 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 anafiláticas durante a aférese com lipoproteínas de baixa densidade

Doentes tratados com IECAs, durante a aférese com lipoproteínas de baixa densidade (LDL), com sulfato de dextrano, raramente têm reações anafiláticas 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 anafiláticas em doentes hemodialisados com membranas de fluxo elevado (por exemplo AN 69®) e em tratamento concomitante 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.

Aldosteronismo primário

Geralmente, os doentes com hiperaldosteronismo primário não respondem a medicamentos anti-hipertensores que atuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Portanto, a utilização deste medicamento não é recomendada.

Gravidez

Os IECAs não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser que a continuação da terapêutica com IECA seja considerada essencial, as doentes a planear engravidar devem ser transferidas para anti-hipertensores alternativos, com um perfil de segurança estabelecido para utilização na gravidez. 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:

Encefalopatia hepática

Quando a função hepática está comprometida, particularmente em caso de desequilíbrio eletrolítico, os diuréticos tiazídicos e análogos podem induzir encefalopatia hepática, que pode progredir para coma hepático. Neste caso, a administração do diurético deve ser imediatamente interrompida.

Fotossensibilidade

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

Precauções de utilização

Comuns ao perindopril e indapamida:

Compromisso renal

O tratamento está contraindicado em caso de compromisso renal grave (*clearance* da creatinina < 30 ml/min).

Em certos doentes hipertensos sem lesão renal pré-existente aparente e cujos testes sanguíneos renais mostrem uma insuficiência renal funcional, o tratamento deve ser interrompido e, eventualmente, retomado com uma dose mais baixa ou com apenas 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 reportados casos de insuficiência renal, principalmente, em doentes com insuficiência cardíaca grave, ou com insuficiência renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal.

Geralmente, o medicamento não é recomendado, em caso de estenose bilateral da artéria renal ou um único 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). Por esse motivo, devem ser realizadas análises sistemáticas para deteção de depleção hidroeletrólítica, que pode aparecer por ocasião de um episódio intercorrente de diarreia ou de vômitos. Nestes doentes será efetuada uma vigilância regular dos eletrólitos plasmáticos.

Uma hipotensão acentuada pode necessitar de uma perfusão salina isotónica.

Uma hipotensão transitória não é contra-indicação para a continuação do tratamento.

Após restabelecimento de uma volemia e pressão arterial satisfatória, é possível retomar o tratamento quer com a posologia reduzida ou com apenas um dos constituintes.

Níveis de potássio

A associação de perindopril e indapamida não exclui o aparecimento de uma hipocaliemia, particularmente nos doentes diabéticos ou insuficientes renais. Como acontece para qualquer anti-hipertensor em associação com um diurético, deve ser efetuado um controlo regular dos níveis de potássio plasmático.

Excipientes

Preterax 2,5 mg/0,625 mg não deve ser administrado a doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose.

Quantidade de sódio

Preterax 2,5 mg/0,625 mg contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Ligadas ao perindopril

Tosse

Tem sido notificada 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 considerada na presença deste sintoma. Se a prescrição de um inibidor da enzima de conversão da angiotensina for ainda preferida, a continuação do tratamento pode ser considerada.

População pediátrica

A eficácia e a tolerabilidade do perindopril em crianças e adolescentes, isoladamente 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 acentuada 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 casos

de estenose da artéria renal, de insuficiência cardíaca congestiva ou de cirrose com edema e ascite.

Por esse motivo, o bloqueio deste sistema com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina pode provocar, particularmente na primeira administração e durante as duas primeiras semanas de tratamento, uma súbita descida da pressão arterial e/ou uma elevação da creatinina plasmática, expondo uma insuficiência renal funcional. Ocasionalmente, esta pode ser aguda, no início, embora rara, e com tempo variável para o seu início.

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. Posteriormente, a dose inicial é ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial, especialmente em caso de depleção hidroeletrólítica, a fim de evitar o aparecimento súbito de uma hipotensão.

Aterosclerose

Em todos os doentes existe risco de hipotensão, 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 Preterax 2,5 mg/0,625 mg for prescrito a doentes com estenose da artéria renal, conhecida ou suspeita, o tratamento deve então ser instituído em contexto hospitalar com uma dose baixa, com monitorização da função renal e a caliemia. Isto porque alguns doentes desenvolveram uma insuficiência renal funcional, reversível com a interrupção do tratamento.

Insuficiência cardíaca/insuficiência cardíaca grave

Em doentes com insuficiência cardíaca grave (grau IV), a iniciação do tratamento deve fazer-se sob vigilância médica, com uma posologia inicial reduzida.

Não se deve interromper um tratamento com betabloqueador num hipertenso com insuficiência coronária: o IECA deve ser associado ao betabloqueador.

Doentes diabéticos

Em doentes diabéticos insulíndependentes (tendência espontânea para a hipercaliemia), o tratamento deve iniciar-se sob vigilância médica e com uma posologia inicial reduzida.

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 (ver secção 4.5).

Diferenças étnicas

Assim como outros IECAs, o perindopril é, aparentemente, menos eficaz em reduzir a pressão arterial em doentes de 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. Por isso, é recomendada a interrupção do tratamento com IECAs de longa ação como o perindopril, quando possível, um dia antes da intervenção.

Estenose da válvula aórtica ou mitral /cardiomiopatia hipertrófica

Os IECAs devem ser utilizados com precaução em doentes com obstrução no fluxo do ventrículo esquerdo.

Insuficiência hepática

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

Hipercaliemia

Foram observados aumentos no potássio sérico em alguns doentes tratados com IECAs, incluindo perindopril. Os inibidores da ECA podem causar hipercaliemia porque inibem a libertação de aldosterona. Geralmente, o efeito não é significativo em doentes com função renal normal. Os fatores de risco para o desenvolvimento de hipercaliemia incluem insuficiência renal, degradação da função renal, idade (> 70 anos), *diabetes mellitus*, eventos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica e utilização concomitante de diuréticos poupadores de potássio (p.e. espironolactona, eplerenona, triamtereno, amilorida...), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio; ou doentes que tomam outros fármacos associados ao aumento do potássio sérico (p.e. heparina, cotrimoxazol também conhecido como o trimetoprim/sulfametoxazol, outros IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II, ácido acetilsalicílico $\geq 3\text{g/dia}$, inibidores da COX-2, AINEs não seletivos, medicamentos imunossuppressores tais como ciclosporina ou tacrolímus, trimetoprim) e, especialmente, antagonistas da aldosterona ou bloqueadores dos recetores da angiotensina. A utilização 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. Os diuréticos poupadores de potássio e os bloqueadores dos recetores da angiotensina devem ser utilizados com precaução em doentes em tratamento com inibidores da ECA, e o potássio sérico e a função renal devem ser monitorizados. Se a utilização concomitante dos agentes acima mencionados for considerada necessária, estes deverão ser utilizados com precaução e com monitorização frequente do potássio sérico (ver secção 4.5).

Ligadas à indapamida

Equilíbrio hidroeletrólítico

Níveis do sódio

Devem ser determinados antes do início do tratamento e em seguida em intervalos regulares. 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). Qualquer tratamento diurético pode causar hiponatremia, por vezes com consequências muito graves. Hiponatremia com hipovolemia pode ser responsável pela desidratação e hipotensão ortostática. A perda concomitante de iões de cloreto pode originar uma alcalose metabólica secundária de compensação: a incidência e o grau deste efeito são ligeiros.

Níveis de potássio

A depleção de potássio com hipocaliemia é um risco significativo com diuréticos tiazídicos e análogos. A hipocaliemia pode causar afeções musculares. Casos de rabdomiólise têm sido relatados, principalmente no contexto de hipocaliemia grave. 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, 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 estão também em 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.

Níveis de cálcio

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

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).

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 eficazes quando a função renal está normal ou ligeiramente alterada (níveis de creatinina mais baixos que 25 mg/l, aproximadamente; isto é 220 µmol/l para um adulto).

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

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

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 hipovolemia, resultante da perda de água e sódio, provocada pelo diurético no início do tratamento, causa uma redução da filtração glomerular. Isto pode resultar num 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 agravar uma insuficiência renal pré-existente.

Atletas

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

Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado

A sulfonamida e seus derivados podem causar uma reação idiossincrática, resultando em efusão coroidal com perda do campo visual, miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem início agudo de diminuição da acuidade visual ou dor ocular e geralmente ocorrem horas a semanas após o início do medicamento. Quando não tratado, o glaucoma agudo de ângulo fechado pode levar à perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em descontinuar a administração do medicamento o mais rapidamente possível. Podem ter que ser considerados tratamentos médicos ou cirúrgicos imediatos, caso a pressão intraocular permaneça não controlada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir uma história de alergia à sulfonamida ou penicilina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Comuns ao perindopril e indapamida:

Utilização concomitante não recomendada:

Lítio: têm sido notificados aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade, durante administração concomitante de lítio com IECAs. A utilização de perindopril associado a indapamida com lítio não é recomendada, mas se a associação for mesmo necessária deve monitorizar-se rigorosamente os níveis do lítio no soro (ver secção 4.4).

Utilização concomitante que requer cuidados especiais:

- **Baclofeno:** Efeito anti-hipertensor aumentado. Monitorizar a pressão arterial e ajustar a dose do anti-hipertensor, se necessário.

- **Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (incluindo ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/dia):** quando os IECAs são administrados em simultâneo com anti-inflamatórios não esteroides (ou seja, ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e anti-inflamatórios não esteroides não seletivos) pode ocorrer a redução do efeito anti-hipertensor. A utilização concomitante de anti-inflamatórios não esteroides e IECAs pode levar a um aumento no risco de agravamento da função renal, incluindo uma possível insuficiência renal aguda e aumento no potássio sérico, especialmente em doentes com uma diminuída função renal pré-existente. Esta combinação 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.

Utilização concomitante que requer alguns cuidados:

- **Antidepressivos imipramínicos (tricíclicos), neurolépticos:** aumento do efeito anti-hipertensor e do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo).

Ligadas ao perindopril:

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

Medicamentos que aumentam o risco de angioedema

A utilização concomitante de IECAs com sacubitril/valsartan está contraindicada, uma vez que aumenta o risco de angioedema (ver secções 4.3 e 4.4). Sacubitril/valsartan não deve ser iniciado até 36 horas após a administração da última dose da terapia com perindopril. A terapêutica com perindopril não deve ser iniciada até 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.3 e 4.4).

A utilização concomitante de IECAs com racecadotril, inibidores mTOR (ex: sirolímus, everolímus, temsirolímus) e gliptinas (ex: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) pode levar a um aumento do risco de angioedema (ver secção 4.4).

Medicamentos indutores de hipercaliemia

Embora o potássio sérico permaneça geralmente dentro dos limites normais, pode ocorrer hipercaliemia em alguns doentes tratados com Preterax 2,5 mg/0,625 mg. Alguns medicamentos ou classes terapêuticas podem aumentar a ocorrência de hipercaliemia: aliscireno, substitutos do sal contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio (por ex. espironolactona, triamtereno ou amilorida), IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II, AINEs, heparinas, medicamentos imunossupressores como a ciclosporina ou tacrolimus, trimetoprim e cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), uma vez que o trimetoprim é conhecido por atuar como um diurético poupador de potássio, como a amilorida. A combinação destes medicamentos aumenta o risco de hipercaliemia. Portanto, a combinação de Preterax 2,5 mg/0,625 mg com os medicamentos acima mencionados não é recomendada. Se a utilização concomitante for indicada, deverão ser utilizados com precaução e com monitorização frequente do potássio sérico.

Utilização concomitante contraindicada (ver secção 4.3):

Aliscireno: Nos doentes diabéticos ou insuficientes renais, aumenta o risco de hipercaliemia, degradação da função renal e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular.

Tratamentos extracorporais: Tratamentos extracorporais nos quais o sangue entra em contacto com superfícies polarizadas negativamente – tais como diálise ou hemofiltração com certas membranas de fluxo elevado (p.e. membranas de poliacrilonitrilo) e aférese de lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano – devido ao aumento do risco de reações anafiláticas graves (ver secção 4.3). Se for necessário algum destes tratamentos, deve-se considerar a utilização de um tipo diferente de membrana de diálise ou de uma classe diferente de medicamento anti-hipertensor.

Utilização concomitante não recomendada:

- **Aliscireno:** Em doentes que não diabéticos ou insuficientes renais, aumenta o risco de hipercaliemia, degradação da função renal e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular (ver secção 4.4).

- **Terapêutica concomitante com IECAs e bloqueador dos recetores da angiotensina:** Foi reportado na literatura que em doentes com doença aterosclerótica estabelecida, insuficiência cardíaca ou com diabetes com lesão nos órgãos-alvo, uma terapêutica concomitante com um IECA e um bloqueador dos recetores da angiotensina está associada a uma maior frequência de

hipotensão, síncope, hipercalemia e deterioração da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) comparativamente à utilização de um único medicamento do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O duplo bloqueio (por ex. combinando um IECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II) deve ser limitado a casos particulares, com monitorização cuidadosa da função renal, níveis de potássio e pressão arterial (ver secção 4.4).

- **Estramustina:** Risco de aumento dos efeitos adversos tais como edema angioneurótico (angioedema).

- **Diuréticos poupadores de potássio (por exemplo: triantereno, amilorida...), potássio (sais de):** Hipercalemia (potencialmente fatal), especialmente em conjunto com insuficiência renal (efeitos hipercalemicos aditivos). A combinação de perindopril com os medicamentos acima mencionados não é recomendada (ver secção 4.4). No entanto, se a utilização concomitante for indicada, deve ser realizada com precaução e com frequente monitorização do potássio sérico. Para a utilização de espironolactona na insuficiência cardíaca, ver secção “Utilização concomitante que requer cuidados especiais”.

Utilização concomitante que requer cuidados especiais:

- **Antidiabéticos** (insulina, fármacos hipoglicemiantes orais): Estudos epidemiológicos têm sugerido que a administração concomitante de IECAs e antidiabéticos (insulinas, fármacos hipoglicemiantes orais) pode causar um aumento do efeito da redução da glicemia, com risco de hipoglicemia. Este fenómeno parece ocorrer com maior frequência durante as primeiras semanas de tratamento combinado e em doentes com insuficiência renal.

- **Diuréticos não poupadores de potássio:** Doentes tratados com diuréticos, e especialmente com depleção de volume e/ou sal, podem experienciar uma redução excessiva na pressão arterial após o início da terapêutica com um IECA. A possibilidade de efeitos hipotensivos pode ser reduzida através da descontinuação do diurético, aumentando o volume ou a ingestão de sal, antes de iniciar a terapêutica com doses baixas e progressivas de perindopril.

Na hipertensão arterial, quando uma terapêutica anterior com diurético possa ter causado depleção de sal/volume, ou o diurético deve ser descontinuado antes de iniciar o tratamento com o IECA – caso em que um diurético não poupador de potássio pode ser então reintroduzido – ou o IECA deve ser iniciado com uma dose mais baixa e aumentada progressivamente.

No tratamento da insuficiência cardíaca congestiva com diurético, o IECA deve ser iniciado numa dose muito baixa, possivelmente após redução da dose do diurético não poupador de potássio associado.

Em todos os casos, a função renal (níveis de creatinina) deve ser monitorizada durante as primeiras semanas de terapêutica com IECA.

- **Diuréticos poupadores de potássio (eplerenona, espironolactona):** Com eplerenona ou espironolactona em doses entre 12,5 mg a 50 mg por dia e com doses baixas de IECAs: No tratamento da insuficiência cardíaca de classe II-IV (NYHA) com uma fração de ejeção <40%, e previamente tratados com IECAs e diuréticos da ansa, risco de hipercalemia, potencialmente fatal, especialmente no caso da não observância das recomendações de prescrição para esta associação.

Antes de iniciar a combinação, verificar a ausência de hipercalemia e insuficiência renal.

É recomendada uma monitorização apertada da caliemia e da creatinemia, no início, uma vez por semana durante o primeiro mês de tratamento, e depois mensalmente.

Utilização concomitante que requer alguns cuidados:

- **Anti-hipertensores e vasodilatadores:** A utilização concomitante destes medicamentos pode aumentar os efeitos hipotensores do perindopril. A utilização concomitante de nitroglicerina e outros nitratos, ou outros vasodilatadores pode favorecer a redução da pressão sanguínea.

- **Alopurinol, citostáticos ou imunossuppressores, corticosteroides sistêmicos ou procainamida:** A administração concomitante com IECAs pode aumentar o risco de leucopenia (ver secção 4.4).
- **Anestésicos:** os IECAs podem aumentar os efeitos hipotensores de certos fármacos anestésicos (ver secção 4.4).
- **Simpaticomiméticos:** Os simpaticomiméticos podem reduzir os efeitos anti-hipertensores dos IECAs.
- **Ouro:** têm sido 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 um IECA, incluindo o perindopril.

Ligadas à indapamida:

Utilização concomitante que requer cuidados especiais:

- **Medicamentos que induzem “Torsades de pointes”:** devido ao risco de hipocaliemia, a indapamida deve ser administrada com precaução quando combinada com medicamentos que induzem “torsades de pointes”, tais como, mas não limitados a:
 - agentes antiarrítmicos classe Ia (por ex: quinidina, hidroquinidina, disopiramida);
 - agentes antiarrítmicos classe III (por ex: amiodarona, dofetilida, ibutilida, bretilio, sotalol);
 - alguns antipsicóticos (por ex: clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina),
 - benzamidas (por ex: amissulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida),
 - butirofenonas (por ex: droperidol, haloperidol),
 - outros antipsicóticos (por ex: pimozida);
 - outras substâncias (por ex: bepridilo, cisaprida, difenamilo, 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 correção, se necessário; em caso de tratamento com digitálicos cardíacos é necessária particular atenção. Devem ser utilizados laxantes não estimulantes.
- **Preparações com digitálicos:** 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.
- **Alopurinol:** O tratamento concomitante com a indapamida pode aumentar a incidência das reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

Utilização concomitante que requer alguns cuidados:

- **Diuréticos poupadores de potássio (amilorida, espironolactona, triamtereno):** Embora as combinações racionais sejam úteis em alguns doentes, pode ainda ocorrer hipocaliemia ou hipercaliemia (particularmente em doentes com insuficiência renal ou diabetes). O potássio plasmático e o ECG devem ser monitorizados e o tratamento revisto, se necessário.
- **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 a uma 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, tacrolímus:** Risco de aumento dos níveis da creatinina, sem modificação dos níveis circulantes de ciclosporina, mesmo na ausência de depleção salina e de água.

- **Corticosteroides, tetracosactido (via sistémica):** diminuição do efeito anti-hipertensor (retenção de água e sais devido aos corticosteroides).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Preterax 2,5 mg/0,625 mg não é recomendado durante o primeiro trimestre de gravidez, devido aos efeitos dos componentes individuais desta associação medicamentosa na gravidez e aleitamento. Preterax 2,5 mg/0,625 mg é contraindicado durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez.

Preterax 2,5 mg/0,625 mg não é recomendado durante o aleitamento. Assim, a decisão de descontinuar a amamentação ou descontinuar Preterax 2,5 mg/0,625 mg deve ser tomada tendo em consideração a importância deste tratamento para a mãe.

Gravidez:

Ligado ao perindopril:

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

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não pode ser excluído um ligeiro aumento do risco. A não ser que a manutenção do tratamento com IECAs seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas, com um perfil de segurança estabelecido para utilização na gravidez. 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, hipercalemia) (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 tenham tomado IECAs devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Ligada à indapamida:

A quantidade de dados sobre a utilização de indapamida em mulheres grávidas é limitada (menos de 300 resultados de seguimento na gravidez) ou inexistente. A exposição prolongada a tiazidas durante o terceiro trimestre da gravidez pode reduzir o volume plasmático materno, bem como o fluxo sanguíneo uteroplacentário, o que pode causar uma isquemia feto-placentária e atraso no crescimento.

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

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

Amamentação:

Preterax 2,5 mg/0,625 mg não é recomendado durante a amamentação.

Ligado ao perindopril:

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de perindopril durante a amamentação, o perindopril não está recomendado e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante a amamentação esteja estabelecido, particularmente durante a amamentação de um recém-nascido ou prematuro.

Ligada à indapamida:

Existe informação insuficiente sobre a excreção de indapamida/metabolitos no leite humano. Pode ocorrer hipersensibilidade aos medicamentos derivados das sulfonamidas e hipocaliemia.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A indapamida está intrinsecamente relacionada com os diuréticos tiazídicos, que foram associados, durante a amamentação, à diminuição ou mesmo supressão do leite materno.

A indapamida não é recomendada durante a amamentação.

Fertilidade

Comum ao perindopril e à indapamida:

Estudos de toxicidade reprodutiva demonstraram ausência de efeito na fertilidade em ratos fêmeas e machos (ver secção 5.3). Não são antecipados efeitos na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

As duas substâncias ativas, isoladas ou em associação no Preterax 2,5 mg/0,625 mg, 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.

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

4.8 Efeitos indesejáveis

a. Resumo do perfil de segurança

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 Preterax 2,5 mg/0,625 mg desenvolveram hipocaliemia (níveis de potássio <3,4 mmol/l).

Os efeitos indesejáveis mais comumente notificados são:

- com perindopril: tonturas, cefaleias, parestesia, disgeusia, comprometimento visual, vertigens, zumbidos, hipotensão, tosse, dispneia, dor abdominal, obstipação, dispepsia, diarreia, náuseas, vômitos, prurido, erupção cutânea, espasmos musculares e astenia.

- com indapamida: hipocaliemia, reações de hipersensibilidade, principalmente dermatológicas nos indivíduos com predisposição para reações alérgicas e asmáticas e erupções cutâneas maculopapulosas.

b. Tabela com a lista de reações adversas

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados durante os ensaios clínicos e/ou após a comercialização e são apresentados sob a seguinte frequência:

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

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência	
		Perindopril	Indapamida
Infeções e infestações	Rinite	Muito raro	-
Doenças endócrinas	Síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH)	Raro	-
Doenças do Sangue e Sistema Linfático	Eosinofilia	Pouco frequente *	-
	Agranulocitose (ver secção 4.4)	Muito raro	Muito raro
	Anemia aplástica	-	Muito raro
	Pancitopenia	Muito raro	-
	Leucopenia	Muito raro	Muito raro
	Neutropenia (ver secção 4.4)	Muito raro	-
	Anemia hemolítica	Muito raro	Muito raro
	Trombocitopenia (ver secção 4.4)	Muito raro	Muito raro
Doenças do Sistema Imunitário	Hipersensibilidade (principalmente reações dermatológicas, em doentes com predisposição para reações alérgicas e asmáticas)	-	Frequente
	Hipoglicemia (ver secções 4.4 e 4.5)	Pouco frequente *	-

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência	
		Perindopril	Indapamida
Doenças do Metabolismo e da Nutrição	Hipercaliemia reversível com descontinuação (ver secção 4.4)	Pouco frequente *	-
	Hiponatremia (ver secção 4.4)	Pouco frequente *	Pouco frequente
	Hipocloremia	-	Raro
	Hipomagnesemia	-	Raro
	Hipercalcemia	-	Muito raro
	Hipocaliemia	-	Frequente
	Perturbações do foro psiquiátrico	Alterações de humor	Pouco frequente
Perturbações do sono		Pouco frequente	-
Confusão		Muito raro	-
Depressão		Pouco frequente *	-
Doenças do Sistema Nervoso	Tonturas	Frequente	-
	Dor de cabeça	Frequente	Raro
	Parestesia	Frequente	Raro
	Disgeusia	Frequente	-
	Sonolência	Pouco frequente *	-
	Síncope	Pouco frequente *	Desconhecido
	AVC possivelmente secundário a hipotensão excessiva em doentes de alto risco (ver secção 4.4)	Muito raro	-
	Em caso de insuficiência hepática, existe a possibilidade do aparecimento de encefalopatia hepática (ver secções 4.3 e 4.4)	-	Desconhecido
Afeções oculares	Compromisso visual	Frequente	Desconhecido
	Miopia (ver secção 4.4)	-	Desconhecido
	Glaucoma agudo de ângulo fechado	-	Desconhecido
	Efusão coroidal	-	Desconhecido
	Visão turva	-	Desconhecido

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência	
		Perindopril	Indapamida
Afeções do ouvido e do labirinto	Acufenos	Frequente	-
	Vertigem	Frequente	Raro
Cardiopatias	Palpitações	Pouco frequente *	-
	Taquicardia	Pouco frequente *	-
	Angina de peito (ver secção 4.4)	Muito raro	-
	Arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular)	Muito raro	Muito raro
	Enfarte do miocárdio, possivelmente secundário a hipotensão excessiva em doentes de alto risco (ver secção 4.4)	Muito raro	-
	Torsade de pointes (potencialmente fatal) (ver secções 4.4 e 4.5)	-	Desconhecido
Vasculopatias	Hipotensão (e efeitos relacionados com hipotensão) (ver secção 4.4)	Frequente	Muito raro
	Vasculite	Pouco frequente*	-
	Afrontamento	Raro *	-
	Fenómeno de Raynaud	Desconhecido	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse (ver secção 4.4)	Frequente	-
	Dispneia	Frequente	-
	Broncoespasmo	Pouco frequente	-
	Pneumonia eosinofílica	Muito raro	-
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal	Frequente	-
	Obstipação	Frequente	Raro
	Diarreia	Frequente	-
	Dispepsia	Frequente	-
	Náuseas	Frequente	Raro
	Vómitos	Frequente	Pouco frequente
	Secura de boca	Frequente	Raro
Pancreatite	Muito raro	Muito raro	

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência	
		Perindopril	Indapamida
Afeções hepatobiliares	Hepatite (ver secção 4.4)	Muito raro	Desconhecido
	Função hepática anormal	-	Muito raro
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Frequente	-
	Erupção cutânea	Frequente	-
	Erupção maculopapular	-	Frequente
	Urticária (ver secção 4.4)	Pouco frequente	Muito raro
	Angioedema (ver secção 4.4)	Pouco frequente	Muito raro
	Púrpura	-	Pouco frequente
	Hiperidrose	Pouco frequente	-
	Reação de fotossensibilidade	Pouco frequente*	Desconhecido
	Penfigoide	Pouco frequente*	-
	Agravamento da psoríase	Raro*	-
	Eritema multiforme	Muito raro	-
	Necrólise epidérmica tóxica	-	Muito raro
	Síndrome Stevens- Johnson	-	Muito raro
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares	Frequente	Desconhecido
	Possível agravamento de lúpus eritematoso disseminado agudo pré- existente	-	Desconhecido
	Artralgia	Pouco frequente*	-
	Mialgia	Pouco frequente*	-
	Fraqueza muscular	-	Desconhecido
	Rabdomiólise	-	Desconhecido
Doenças renais e urinárias	Insuficiência renal	Pouco frequente	Muito raro
	Anúria/oligúria	Raro *	-
	Insuficiência renal aguda	Raro	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Disfunção erétil	Pouco frequente	Pouco frequente
	Astenia	Frequente	-

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência	
		Perindopril	Indapamida
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no peito	Pouco frequente*	-
	Mal-estar geral	Pouco frequente*	-
	Edema periférico	Pouco frequente*	-
	Pirexia	Pouco frequente*	-
	Fadiga	-	Raro
	Exames complementares de diagnóstico	Aumento da ureia no sangue	Pouco frequente*
Aumento da creatinina no sangue		Pouco frequente*	-
Aumento da bilirrubina no sangue		Raro	-
Aumento das enzimas hepáticas		Raro	Desconhecido
Diminuição da hemoglobina e hematócrito (ver secção 4.4)		Muito raro	-
Aumento da glicemia		-	Desconhecido
Uricemia aumentada		-	Desconhecido
Eletrocardiograma com QT prolongado (ver secções 4.4 e 4.5)		-	Desconhecido
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Quedas	Pouco frequente *	-

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

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

Sintomas

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

Tratamento

As primeiras medidas consistem em eliminar rapidamente o(s) medicamento(s) ingerido(s) por lavagem gástrica e/ou administração de carvão ativado e, em seguida, restaurar o equilíbrio hidroeletrólítico até à normalização, num centro especializado.

Se se verificar uma hipotensão acentuada, pode ser tratada colocando o doente em decúbito, com a 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: perindopril e diuréticos, Classificação farmacoterapêutica: 3.4.1.1 Tiazídas e análogos e 3.4.2.1 Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
Código ATC: C09BA04

Preterax 2,5 mg/0,625 mg é uma associação de perindopril sal de arginina, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina, e indapamida, um diurético clorosulfamóilado. As suas propriedades farmacológicas resultam das de cada um dos componentes administrados separadamente, em conjunto àquelas decorrentes da ação aditiva sinérgica dos dois fármacos quando associados.

Mecanismo da ação

Ligada ao Preterax 2,5 mg/0,625 mg:

Preterax 2,5 mg/0,625 mg 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; adicionalmente, estimula a secreção de aldosterona pelo córtex suprarrenal 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 *feedback* negativo,
- uma redução das resistências periféricas totais com uma ação preferencial sobre o leito vascular no músculo e rim, não sendo acompanhada de retenção de água e de sal nem de taquicardia reflexa, quando em tratamento crónico.

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

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

O 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 demonstraram:

- 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 demonstraram melhoria.

Ligada à indapamida:

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

Efeitos farmacodinâmicos

Ligados ao Preterax 2,5 mg/0,625 mg:

Nos doentes hipertensos, independentemente da idade, Preterax 2,5 mg/0,625 mg exerce um efeito anti-hipertensor dose-dependente sobre as pressões arteriais diastólica e sistólica, 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*”. Durante os estudos clínicos, a administração concomitante

de perindopril e indapamida provocou efeitos anti-hipertensores do tipo sinérgico em relação a cada um dos fármacos administrados isoladamente. O efeito da associação de dose baixa, Preterax 2,5 mg/0,625 mg, na morbidade e mortalidade cardiovasculares não foi estudado.

PICXEL, um estudo controlado, multicêntrico, aleatorizado, com 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 (equivalente a 2,5 mg de perindopril arginina)/indapamida 0,625 mg ou 10 mg de enalapril, uma vez ao dia, durante um ano. A dose foi adaptada de acordo com o controlo da pressão arterial, até 8 mg de perindopril tert-butilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) e 2,5 mg de indapamida ou 40 mg de enalapril, uma vez por dia. Apenas 34% dos indivíduos tratados permaneceu com perindopril tert-butilamina 2 mg (equivalente a 2,5 mg de perindopril arginina/indapamida 0,625 mg (versus 20%, com Enalapril 10 mg).

No final do tratamento, o IMVE diminuiu mais significativamente no grupo do perindopril/indapamida (-10,1 g/m²) do que no grupo do enalapril (-1,1 g/m²) na população total de doentes aleatorizados. A diferença entre os grupos na modificação do IMVE foi de -8,3 (95% CI (-11,5; -5,0), p < 0,0001).

O melhor efeito sobre o IMVE foi atingido com doses mais elevadas de perindopril/indapamida do que as autorizadas para o Preterax 2,5 mg/0,625 mg e Preterax 5mg/1,25 mg.

Relativamente à pressão arterial, as diferenças médias estimadas entre os diferentes grupos da população aleatorizada 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, respetivamente, a favor do grupo do perindopril / indapamida.

Ligados ao perindopril:

O 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 6h após uma toma única e mantém-se pelo menos durante 24h.

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

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

A interrupção do tratamento não é acompanhada de efeito “*rebound*” na hipertensão.

O perindopril tem propriedades vasodilatadoras e restaura a elasticidade das artérias de grande calibre, corrige alterações histomorfométricas na resistência das artérias e produz uma redução na hipertrofia ventricular esquerda.

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

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

Ligados à indapamida:

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

A sua atividade anti-hipertensora é proporcional a uma melhoria do tónus arterial e a uma redução da resistência vascular periférica total e arteriolar.

A indapamida reduz a hipertrofia ventricular esquerda.

Quando a dose dos diuréticos tiazídicos e análogos é excedida, o efeito anti-hipertensor permanece num estado estacionário, enquanto que os efeitos indesejáveis continuam a aumentar. Se o tratamento não for eficaz, a dose não deve ser aumentada.

Adicionalmente, 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.

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

Dois grandes estudos aleatorizados controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) avaliaram a utilização concomitante de um IECA 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 órgãos-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi realizado em doentes com *diabetes mellitus* tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos demonstraram não existir efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um aumento do risco de hipercaliemia, lesão renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com a monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas similares, estes resultados também são relevantes para outros IECAs e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os IECAs 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 IECA 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 de um risco aumentado de acontecimentos adversos. A morte cardiovascular e 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 relevantes (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram notificados mais frequentemente no grupo aliscireno do que no grupo placebo.

População pediátrica

Não existem dados disponíveis com Preterax em crianças.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Ligadas ao Preterax 2,5 mg/0,625 mg:

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

Ligadas ao perindopril:

Absorção e biodisponibilidade

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 de 1 hora.

A ingestão de alimentos diminui a conversão em perindoprilato, e conseqüentemente a biodisponibilidade, por isso o sal perindopril arginina deve ser administrado por via oral numa única toma diária, de manhã, antes de uma refeição.

Distribuição

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

Biotransformação

O perindopril é um pró-fármaco. Vinte sete por cento da dose de perindopril administrada atinge a circulação sanguínea sob a forma do metabolito ativo perindoprilato. Para além do perindoprilato ativo, o perindopril origina cinco metabolitos, todos inativos. O pico de concentração plasmática do perindoprilato é atingido em 3 a 4 horas.

Eliminação

O perindoprilato é eliminado na urina e a semivida terminal da fração não ligada é aproximadamente 17 horas, originando um estado estacionário em 4 dias.

Linearidade/não linearidade

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

Populações especiais

Idosos:

A eliminação do perindoprilato está diminuída no idoso e também nos doentes com insuficiência cardíaca.

Doentes com compromisso renal:

O ajuste de dose na insuficiência renal é aconselhável, dependendo do grau da insuficiência (*clearance* da creatinina).

Em caso de diálise:

A *clearance* de diálise do perindoprilato é de 70 ml/min.

Doentes com cirrose:

Nos doentes com cirrose a cinética do perindopril está alterada: a depuração hepática da molécula mãe está 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:

Absorção

A indapamida é rápida e totalmente absorvida pelo trato digestivo.

O pico plasmático máximo em humanos é atingido em aproximadamente uma hora após administração oral do produto.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é 79%.

Biotransformação e Eliminação

A semivida de eliminação está compreendida entre 14 e 24 h (média de 18 h). As administrações repetidas não provocam acumulação. A eliminação é essencialmente urinária (70% da dose) e fecal (22%), sob forma de metabolitos inativos.

Populações especiais

Doentes com compromisso renal:

A farmacocinética não é alterada em doentes com insuficiência renal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Preterax 2,5 mg/0,625 mg tem uma toxicidade ligeiramente mais elevada que a dos seus componentes. As manifestações renais não parecem ser potencializadas no rato. Contudo a associação provoca 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 ou carcinogénico. Os estudos de toxicidade reprodutiva demonstraram não haver embriotoxicidade ou teratogenicidade e a fertilidade não foi comprometida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada

Estearato de magnésio (E470B)

Maltodextrina

Sílica coloidal anidra (E551)

Carboximetilamido sódico (tipo A)

Revestimento:

Glicerol (E422)

Hipromelose (E464)

Macrogol 6000

Estearato de magnésio (E470B)

Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

14, 20, 28, 30 ou 50 comprimidos em tubo de polipropileno branco, munido de doseador de saída de comprimidos em polietileno de baixa densidade e tampa branca opaca em polietileno de baixa densidade contendo um gel branco exsicante.

Tamanho das apresentações:

1 x 14; 1 x 20; 1 x 28; 1 x 30 ou 1 x 50 comprimidos

2 x 28; 2 x 30 ou 2 x 50 comprimidos

3 x 30 comprimidos

10 x 50 comprimidos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
França

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

N.º de registo: 5002613 – 14 comprimidos revestidos por película, 2,5 mg/0,625 mg, tubo de polipropileno branco

N.º de registo: 5002621 – 30 comprimidos revestidos por película, 2,5 mg/0,625 mg, tubo de polipropileno branco

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

Data da primeira autorização: 22 de novembro de 2006

Data da última renovação: 30 de outubro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

05/ 2022

