

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Coveram 5 mg/ 5 mg comprimidos
Coveram 5 mg/ 10 mg comprimidos
Coveram 10 mg/ 5 mg comprimidos
Coveram 10 mg/ 10 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA


Cada comprimido contém 3,395 mg de perindopril equivalente a 5 mg de perindopril arginina e 6,935 mg de besilato de amlodipina, equivalente a 5 mg de amlodipina.
Cada comprimido contém 3,395 mg de perindopril equivalente a 5 mg de perindopril arginina e 13,870 mg de besilato de amlodipina, equivalente a 10 mg de amlodipina.
Cada comprimido contém 6,790 mg de perindopril equivalente a 10 mg de perindopril arginina e 6,935 mg de besilato de amlodipina, equivalente a 5 mg de amlodipina.
Cada comprimido contém 6,790 mg de perindopril equivalente a 10 mg de perindopril arginina e 13,870 mg de besilato de amlodipina, equivalente a 10 mg de amlodipina.


Excipiente com efeito conhecido: lactose monohidratada.


Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.


3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimido branco, em forma de bastonete, com 8,5 mm de comprimento e 4,5 mm de largura, gravado com 5/5 numa face e  na outra face.

Comprimido branco, quadrado, com 8 mm de comprimento e 8 mm de largura, gravado com 5/10 numa face e  na outra face.

Comprimido branco, triangular, 9,5 mm x 8,8 mm x 8,8 mm, gravado com 10/5 numa face e  na outra face.

Comprimido branco, redondo, com 8,5 de diâmetro, gravado com 10/10 numa face e  na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Via oral.

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

A associação fixa não é adequada para terapêutica inicial.

Se for necessário alterar a posologia, a dose de Coveram pode ser modificada ou pode ser considerada a titulação individual com os componentes isolados.

Populações especiais

Compromisso renal e idosos (ver secções 4.4 e 5.2)

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

Coveram pode ser administrado em doentes com $\text{CICR} \geq 60\text{ml/min}$, e não é recomendado para doentes com $\text{CICR} < 60\text{ml/min}$. Nestes doentes, recomenda-se uma titulação individual da dose com os componentes isolados.

A amlodipina utilizada em doses similares nos doentes idosos ou jovens é igualmente bem tolerada. Recomenda-se o tratamento com doses normais nos idosos, mas o aumento da dosagem deve ser feito com cuidado. Alterações nas concentrações plasmáticas de amlodipina não estão relacionadas com o grau de compromisso renal. A amlodipina não é dialisável.

Compromisso hepático (ver secções 4.4 e 5.2)

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

População pediátrica

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

4.3 Contraindicações

Ligadas ao perindopril:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer outro IECA;
- Antecedentes de angioedema associado a uma terapêutica prévia com IECAs;
- Angioedema hereditário ou idiopático;
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6),

- Utilização concomitante de Coveram 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 de Coveram com sacubitril/valsartan, Coveram 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 entre em contato com superfícies polarizadas negativamente (ver secção 4.5),
- Estenose bilateral significativa da artéria renal ou estenose da artéria para o único rim funcional (ver secção 4.4).

Ligadas à amlodipina:

- Hipotensão grave,
 - Hipersensibilidade à substância ativa ou derivados das dihidropiridinas,
 - Choque, incluindo choque cardiogénico,
 - Obstrução no fluxo de saída do ventrículo esquerdo (p.e. grau elevado de estenose aórtica).
- Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio.

Ligadas ao Coveram:

Todas as contraindicações acima referidas para cada um dos componentes isolados, devem ser aplicadas também à associação fixa Coveram.

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Todas as advertências abaixo referidas para cada um dos componentes isolados, devem ser aplicadas também à associação fixa Coveram.

Ligadas ao perindopril

Advertências especiais

Hipersensibilidade/Angioedema:

Em doentes tratados com IECAs, incluindo o perindopril, têm sido notificados casos raros de angioedema da face, extremidades, lábios, mucosas, língua, glote e/ou laringe (ver secção 4.8). Isto pode acontecer em qualquer momento durante o tratamento. Nestes casos, o Coveram deve ser imediatamente interrompido e iniciada monitorização adequada até ao completo desaparecimento dos sintomas. Quando o edema só atinge a face e os lábios, a evolução é em geral benigna, regredindo sem tratamento, embora os anti-histamínicos se tenham mostrado úteis no alívio dos sintomas.

O angioedema associado a edema da laringe pode ser fatal. Quando há envolvimento da língua, glote ou laringe, que possa provocar uma obstrução das vias aéreas, deve ser imediatamente instituído tratamento de emergência. Este pode incluir a administração de adrenalina e/ou a manutenção das vias aéreas desobstruídas. O doente deve permanecer sob vigilância médica rigorosa até à completa e permanente resolução dos sintomas.

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

Foram notificados casos raros de angioedema intestinal em doentes tratados com IECAs. Estes doentes apresentavam dor abdominal (com ou sem náuseas ou vômitos); nalguns casos não houve angioedema facial prévio e os níveis da esterase C-1 eram normais. O angioedema foi diagnosticado por métodos como TAC abdominal, ultrassonografia ou em cirurgia e os sintomas desapareceram após interrupção do IECA. O angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial dos doentes com IECAs e que apresentem dor abdominal (ver secção 4.8).

A combinação de perindopril com sacubitril/valsartan está contraindicada devido ao aumento do risco de angioedema (ver secção 4.3). O sacubitril/valsartan não deve ser iniciado até 36 horas após a toma 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: sirolimus, everolimus, temsirolimus) 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: sirolimus, everolimus, temsirolimus) e gliptinas (ex: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) num doente que já esteja a tomar um IECA.

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

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

Neutropenia/agranulocitose/trombocitopenia/anemia:
Foram notificados em doentes tratados com IECAs casos de neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia. Em doentes com função renal normal e sem outros fatores de risco, raramente ocorre neutropenia. O perindopril deve ser usado com precaução extrema nos doentes com doença vascular colagénica, terapêutica imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procainamida ou com uma combinação destes fatores de risco, especialmente em caso de compromisso pré-existente da função renal. Alguns destes doentes desenvolveram infeções graves, que em alguns casos não responderam a terapêutica antibiótica intensiva. Se o perindopril for usado nestes doentes, recomenda-se a monitorização periódica dos níveis de glóbulos brancos no sangue e os doentes

devem ser instruídos a comunicar qualquer sinal de infecção (ex: garganta inflamada, febre).

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 o 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 com apenas alterações menores na creatinina sérica, mesmo em doentes com estenose unilateral da artéria renal.

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 da utilização combinada de IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno é, portanto, não recomendada (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 de forma concomitante em doentes com nefropatia diabética.

Aldosteronismo primário:

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

Gravidez:

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

Precauções de utilização

Hipotensão:

Os IECAs podem causar diminuição da pressão arterial. Observa-se, raramente, hipotensão sintomática em doentes com hipertensão não complicada e a sua ocorrência é mais provável em doentes com depleção de volume, p.e. por terapêutica diurética, dieta com restrição de sal, diálise, diarreia ou vômitos, ou com hipertensão grave renina-dependente (ver secções 4.5 e 4.8). Nos doentes com risco elevado de hipotensão sintomática, a pressão arterial, função renal e potássio sérico devem ser rigorosamente monitorizados durante o tratamento com Coveram. As mesmas considerações aplicam-se aos doentes com isquémia cardíaca ou doença cerebrovascular, nos quais uma descida excessiva da pressão arterial pode provocar um enfarte do miocárdio ou um acidente vascular cerebral.

Se ocorrer hipotensão o doente deve ser colocado em decúbito e, se necessário, deve receber por via intravenosa uma perfusão de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Uma resposta hipotensora transitória não é uma contra-indicação para

doses adicionais, que podem ser administradas sem dificuldade logo que a pressão arterial tenha aumentado após expansão do volume.

Estenose valvular aórtica e mitral/cardiomiopatia hipertrófica:

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

Função renal comprometida:

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

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

Nalguns doentes com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria do rim único, tratados com IECAs, foram observados aumentos da ureia sanguínea e da creatinina sérica, normalmente reversíveis com a descontinuação do tratamento. Este efeito é mais provável em doentes com insuficiência renal. Se estiver também presente uma hipertensão renovascular, existe um risco aumentado de hipotensão grave e insuficiência renal.

Alguns doentes hipertensos sem aparente doença vascular renal preexistente, apresentaram aumentos da ureia sanguínea e da creatinina sérica, normalmente não significativos e transitórios, especialmente quando o perindopril foi administrado concomitantemente com um diurético. A ocorrência deste efeito é mais provável em doentes com compromisso renal pré-existente.

Insuficiência hepática:

Em casos raros, os IECAs têm sido associados a uma síndrome que começa com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante e (por vezes) morte. O mecanismo desta síndrome não está esclarecido. Os doentes medicados com IECAs que desenvolvam icterícia ou aumentos significativos das enzimas hepáticas devem descontinuar o IECA e receber acompanhamento médico apropriado (ver secção 4.8).

Raça:

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

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

Tosse:

A tosse tem sido notificada com a utilização de IECAs. Esta tosse caracteriza-se por ser não-produtiva, persistente e desaparecer com a descontinuação do tratamento. A tosse induzida por um IECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia/Anestesia:

Em doentes submetidos a grande cirurgia, ou durante a anestesia com agentes com potencial hipotensor, Coveram pode bloquear a formação de angiotensina II, secundária à libertação compensatória de renina. O tratamento deve ser

interrompido um dia antes da cirurgia. Se ocorrer hipotensão e for considerado ser devida a este mecanismo, pode ser corrigida por expansão de volume.

Hipercaliemia:

Foram observados aumentos no potássio sérico em alguns doentes tratados com IECAs, incluindo o perindopril. Os inibidores da ECA podem causar hipercaliemia porque inibem a liberação de aldosterona. Geralmente, o efeito não é significativo em doentes com função renal normal. Fatores de risco para o desenvolvimento de hipercaliemia incluem os doentes com insuficiência renal, agravamento 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 (ex.: espironolactona, eplerenona, triamtereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal que contêm potássio, e ainda os doentes a tomar simultaneamente outros medicamentos associados ao aumento do potássio sérico (ex.: heparina, cotrimoxazol também conhecido como o trimetoprim/sulfametoxazol) 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 contêm potássio, particularmente em doentes com compromisso da função renal pode provocar um aumento significativo do potássio sérico. A hipercaliemia pode causar graves arritmias, por vezes fatais. 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 do perindopril e algum dos medicamentos acima mencionados for considerada apropriada, devem ser usados com precaução e com monitorização frequente do potássio sérico (ver secção 4.5).

Doentes diabéticos:

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

Ligadas à amlodipina:

Precauções de utilização

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

Insuficiência cardíaca:

Os doentes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com precaução.

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

Compromisso hepático:

A semivida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são superiores nos doentes com compromisso da função hepática. Não foram estabelecidas recomendações de dosagem. A amlodipina deve portanto ser iniciada com a dose mais baixa do intervalo de dosagens e recomenda-se precaução, tanto no início do tratamento como no aumento de dose.

Nos doentes com compromisso hepático grave pode ser necessária titulação de dose e monitorização cuidadosa.

Idosos:

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

Insuficiência renal

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

Ligadas ao Coveram

Todas as advertências acima referidas para cada um dos componentes isolados, devem também ser aplicadas à associação fixa Coveram.

Precauções de utilização

Excipientes:

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

Interações:

A utilização concomitante de Coveram com lítio, medicamentos poupadores de potássio ou suplementos de potássio, ou dantroleno não é recomendada (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda), em comparação com a utilização de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Medicamentos que aumentam o risco de angioedema:

A utilização concomitante 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: sirolimus, everolimus, temsirolimus) e gliptinas (ex: linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) pode levar a um aumento do risco de angioedema (ver seção 4.4).

Medicamentos indutores de hipercaliemia:

Embora o potássio sérico permaneça geralmente dentro dos limites normais, pode ocorrer hipercaliemia em alguns doentes tratados com Coveram. Alguns medicamentos ou classes terapêuticas podem aumentar a ocorrência de hipercaliemia: aliscireno, substitutos do sal que contêm potássio, diuréticos poupadores de potássio (p. ex. espironolactona, triamtereno ou amilorida), IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II, AINEs, heparinas, medicamentos imunossupressores como a ciclosporina ou tacrolímus, trimetoprim e associações de dose fixa com sulfametoxazol (cotrimoxazol) 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 Coveram 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 que levem ao contato do sangue com superfícies polarizadas negativamente – tal como diálise ou hemofiltração com certas membranas de alto fluxo (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 (ver secção 4.4):

Aliscireno:

Em doentes que não os diabéticos ou insuficientes renais, aumenta o risco de hipercaliemia, degradação da função renal e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular.

Terapêutica concomitante com IECAs e bloqueador dos recetores da angiotensina

Foi reportado na literatura que 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, hipercaliemia e deterioração da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) comparativamente à utilização de um único medicamento do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O duplo bloqueio (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.

Estramustina:

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

Diuréticos poupadores de potássio (ex: triamtereno, amilorida...), sais de potássio: Hipercaliemia (potencialmente fatal), especialmente em conjunto com insuficiência renal (efeitos hipercaliêmicos 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 mais adiante.

Lítio:

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

Utilização concomitante que requer cuidados especiais:

Agentes antidiabéticos (insulina, agentes hipoglicemiantes orais):

Estudos epidemiológicos sugerem que a administração concomitante de IECAs e antidiabéticos (insulinas, antidiabéticos orais) pode causar um aumento do efeito da redução da glicemia, com risco de hipoglicémia. 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 aqueles que provoquem 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 a 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 – e nesse caso um diurético não poupador do potássio poderá ser posteriormente 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 utilizado em combinação.

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

hipercaliemia, potencialmente fatal, especialmente no caso da não observância das recomendações de prescrição desta combinação.

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

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

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) incluindo ácido acetilsalicílico $\geq 3\text{g}/\text{dia}$:

Quando IECAs são administrados simultaneamente com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (isto é, ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e AINEs não seletivos), pode ocorrer uma atenuação do efeito anti-hipertensor. A utilização concomitante de IECAs e AINEs pode levar a um risco aumentado de deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda e um aumento do potássio sérico, especialmente em doentes com deficiente função renal pré-existente. A combinação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ser considerada a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante, e depois periodicamente.

Utilização concomitante que requer alguns cuidados:

Simpaticomiméticos:

Os simpaticomiméticos podem reduzir o efeito anti-hipertensor dos IECAs.

Ouro:

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

Ligadas à amlodipina

Utilização concomitante não recomendada:

Dantroleno (perfusão): Em animais, foi observada fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercaliemia, após administração de verapamilo e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, é recomendado que a administração concomitante de bloqueadores de canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes suscetíveis a hipertermia maligna e no controlo da hipertermia maligna.

Utilização concomitante que requer cuidados especiais:

Indutores CYP3A4: Mediante a administração concomitante de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática da amlodipina pode variar. Assim, a pressão arterial deve ser monitorizada e deve ser considerada o ajuste da dose, durante e após a medicação concomitante, em particular com indutores fortes do CYP3A4 (ex: rifampicina, hipericão [*Hypericum perforatum*]).

Inibidores CYP3A4: a utilização concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como eritromicina ou claritromicina, verapamilo ou diltiazem) podem conduzir a um aumento significativo da exposição à amlodipina. A manifestação clínica destas

variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Assim, monitorização clínica e ajuste de dose poderão ser necessários.

Existe um risco aumentado de hipotensão nos doentes que tomem claritromicina e amlodipina. É recomendada a monitorização cuidadosa dos doentes, quando tratados concomitantemente com a amlodipina e a claritromicina.

Utilização concomitante a ter em consideração:

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

Tacrolímus:

Quando administrado concomitantemente com amlodipina, existe um risco de aumento da concentração sanguínea de tacrolímus. De forma a evitar a toxicidade do tacrolímus, a administração de amlodipina em doentes tratados com tacrolímus necessita de uma monitorização dos níveis sanguíneos de tacrolímus e um ajuste na dosagem do tacrolímus, quando apropriado.

Inibidores da proteína-alvo da Rapamicina (mTOR)

Os inibidores mTOR, tais como sirolímus, temsirolímus e everolímus, são substratos do CYP3A. A amlodipina é um inibidor fraco do CYP3A. A utilização concomitante de inibidores mTOR com a amlodipina pode aumentar a exposição dos inibidores mTOR.

Ciclosporina:

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

Sinvastatina:

A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% na exposição à sinvastatina, comparativamente à sinvastatina em monoterapia. Recomenda-se limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg em doentes a tomar amlodipina.

Outras combinações:

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

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

Ligadas ao Coveram:

Utilização concomitante que requer cuidados especiais:

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

Utilização concomitante a ter em consideração:

- . Agentes anti-hipertensores (tais como beta bloqueadores) e vasodilatadores:
A utilização concomitante destes fármacos pode aumentar os efeitos hipotensores do perindopril e da amlodipina. A utilização concomitante com nitroglicerina e outros nitratos, ou outros vasodilatadores, pode favorecer a redução da pressão sanguínea, devendo ser considerados com precaução.
- . Corticosteroides, tetracosactido: redução no efeito anti-hipertensor (retenção de água e sais devido aos corticosteroides).
- . Alfa-bloqueadores (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tansulosina, terazosina): aumento do efeito anti-hipertensor e aumento do risco de hipotensão ortostática.
- . Amifostina: pode potenciar o efeito anti-hipertensor da amlodipina.
- . Antidepressivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos: aumento do efeito anti-hipertensor e aumento do risco de hipotensão ortostática.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Tendo em conta os efeitos na gravidez e aleitamento dos componentes individuais desta associação:

Coveram não é recomendado durante o primeiro trimestre de gravidez. Coveram está contraindicado durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez.

Coveram não é recomendado durante a amamentação. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com Coveram tendo em conta a importância desta terapêutica para a mãe.

Gravidez:

Ligadas ao perindopril

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

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

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos 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 IECA 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 IECAs 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, oligohidrâmnio, 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 tenham tomado IECAs devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Ligadas à amlodipina

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi estabelecida.

Em estudos em animais, foi observada toxicidade reprodutiva em doses elevadas (ver secção 5.3).

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

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.

Ligadas à amlodipina

A amlodipina é excretada no leite materno. A proporção da dose materna que é recebida pelo lactente foi estimada com uma amplitude interquartil de 3-7%, com um máximo de 15%. O efeito da amlodipina nos lactentes é desconhecido. A decisão de continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar o tratamento com amlodipina deve ser feita tendo em conta o benefício da amamentação para o bebé e o benefício do tratamento com amlodipina para a mãe.

Fertilidade:

Ligadas ao perindopril

Não houve efeito no desempenho reprodutivo ou na fertilidade.

Ligado à amlodipina

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos de Coveram sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

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

4.8 Efeitos indesejáveis

a. Resumo do perfil de segurança

Os efeitos indesejáveis mais comuns notificados com perindopril e amlodipina, administrados separadamente, são: edema, sonolência, tonturas, dor de cabeça (especialmente no início do tratamento), disgeusia, parestesia, compromisso visual (incluindo diplopia), zumbidos, vertigens, palpitações, rubor, hipotensão (e efeitos relacionados com hipotensão), dispneia, tosse, dor abdominal, náuseas, vômitos, dispepsia, alteração dos hábitos intestinais, diarreia, obstipação, prurido, erupção cutânea, exantema, inchaço das articulações (inchaço dos tornozelos), espasmos musculares, fadiga e astenia.

b. Tabela com a lista de reações adversas

Os efeitos indesejáveis seguintes foram observados durante os ensaios clínicos e/ou após a comercialização de perindopril ou amlodipina, administrados separadamente, e são apresentados pela classificação MedDRA por sistema e sob a seguinte frequência: Muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência	
		Amlodipina	Perindopril
Infeções e infestações	Rinite	Pouco frequente	Muito raro
Doenças do sangue e do sistema linfático	Eosinofilia	-	Pouco frequente*
	Leucopenia/neutropenia (ver secção 4.4)	Muito raro	Muito raro
	Agranulocitose ou pancitopenia (ver secção 4.4)	-	Muito raro
	Trombocitopenia (ver secção 4.4)	Muito raro	Muito raro
	Enzima específica da anemia hemolítica em doentes com deficiência congénita em G-6PDH (ver secção 4.4)	-	Muito raro
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Muito raro	Pouco frequente
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia (ver secções 4.4 e 4.5)	-	Pouco frequente *
	Hipercaliemia, reversível com descontinuação (ver secção 4.4)	-	Pouco frequente *
	Hiponatremia (ver secção 4.4)	-	Pouco frequente *
	Hiperglicemia	Muito raro	-

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência	
		Amlodipina	Perindopril
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Pouco frequente	-
	Alterações do humor (incluindo ansiedade)	Pouco frequente	Pouco frequente
	Depressão	Pouco frequente	-
	Perturbações do sono	-	Pouco frequente
Doenças do sistema nervoso	Sonolência (especialmente no início do tratamento)	Frequente	Pouco frequente*
	Vertigem (especialmente no início do tratamento)	Frequente	Frequente
	Cefaleia (especialmente no início do tratamento)	Frequente	Frequente
	Disgeusia	Pouco Frequente	Frequente
	Tremor	Pouco frequente	-
	Hipoestasia	Pouco frequente	-
	Parestesia	Pouco frequente	Frequente
	Síncope	Pouco frequente	Pouco frequente
	Estado confusional	Raro	Muito raro
	Hipertonia	Muito raro	-
	Neuropatia periférica	Muito raro	-
	AVC, possivelmente secundário à excessiva hipotensão em doentes de elevado risco (ver secção 4.4)	-	Muito raro
	Afeção extrapiramidal (síndrome extrapiramidal)	Desconhecido	-
	Afeções oculares	Compromisso visual	Frequente
Diplopia		Frequente	-
Afeções do ouvido e do labirinto	Zumbidos	Pouco frequente	Frequente
	Vertigem	-	Frequente

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência	
		Amlodipina	Perindopril
Cardiopatias	Palpitações	Frequente	Pouco frequente *
	Taquicardia	-	Pouco frequente *
	Angina de peito (ver secção 4.4)	-	Muito raro
	Enfarte do miocárdio, possivelmente secundário a hipotensão excessiva em doentes de elevado risco (ver secção 4.4)	Muito raro	Muito raro
	Arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular)	Pouco frequente	Muito raro
Vasculopatias	Rubor	Frequente	-
	Hipotensão (e efeitos relacionados com hipotensão)	Pouco frequente	Frequente
	Vasculite	Muito raro	Pouco frequente*
	Fenómeno de Raynaud	-	Desconhecido
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Frequente	Frequente
	Tosse	Pouco frequente	Frequente
	Broncospasmo	-	Pouco frequente
	Pneumonia eosinofílica	-	Muito raro
Doenças gastrointestinais	Hiperplasia gengival	Muito raro	-
	Dor abdominal	Frequente	Frequente
	Náusea	Frequente	Frequente
	Vómito	Pouco frequente	Frequente
	Dispepsia	Frequente	Frequente
	Alteração dos hábitos intestinais	Frequente	-
	Boca seca	Pouco frequente	Pouco frequente
	Diarreia	Frequente	Frequente
	Obstipação	Frequente	Frequente
	Pancreatite	Muito raro	Muito raro

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência	
		Amlodipina	Perindopril
	Gastrite	Muito raro	-
Afeções hepatobiliares	Hepatite, icterícia	Muito raro	-
	Hepatite citolítica ou colestática (ver secção 4.4)	-	Muito raro
	Aumento das enzimas hepáticas (principalmente relacionado com colestase)	Muito raro	-
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Edema de Quincke	Muito raro	-
	Angioedema da face, extremidades, lábios, mucosas, língua, glote e/ou laringe (ver secção 4.4)	Muito raro	Pouco frequente
	Eritema multiforme	Muito raro	Muito raro
	Alopecia	Pouco frequente	-
	Púrpura	Pouco frequente	-
	Descoloração da pele	Pouco frequente	-
	Hiperidrose	Pouco frequente	Pouco frequente
	Prurido	Pouco frequente	Frequente
	Erupção cutânea, exantema	Pouco frequente	Frequente
	Urticária (ver secção 4.4)	Pouco Frequente	Pouco frequente
	Reações de fotossensibilidade	Muito raro	Pouco frequente*
	Penfigóide	-	Pouco frequente*
	Agravamento da psoríase	-	Raro
	Síndrome de Stevens-Johnson	Muito raro	-
	Dermatite esfoliativa	Muito raro	-
	Necrólise epidérmica tóxica	Desconhecido	-
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Tumefação articular (tumefação dos tornozelos)	Frequente	-
	Artralgia	Pouco frequente	Pouco frequente*
	Mialgia	Pouco frequente	Pouco frequente*

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis	Frequência	
		Amlodipina	Perindopril
	Espasmos musculares	Frequente	Frequente
	Dorsalgia	Pouco frequente	-
Doenças renais e urinárias	Alterações da micção, nictúria, poliúria	Pouco frequente	-
	Insuficiência renal	-	Pouco frequente
	Insuficiência renal aguda	-	Muito raro
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Disfunção eréctil	Pouco frequente	Pouco frequente
	Ginecomastia	Pouco frequente	-
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema	Muito frequente	-
	Edema periférico	-	Pouco frequente*
	Fadiga	Frequente	-
	Dor no peito	Pouco frequente	Pouco frequente*
	Astenia	Frequente	Frequente
	Dor	Pouco frequente	-
	Mal-estar geral	Pouco frequente	Pouco frequente*
	Pirexia	-	Pouco frequente *
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso, diminuição de peso	Pouco frequente	-
	Ureia no sangue aumentada	-	Pouco frequente*
	Creatininemia aumentada	-	Pouco frequente*
	Bilirrubinemia aumentada	-	Raro
	Enzimas hepáticas aumentadas	-	Raro
	Concentração de hemoglobina diminuída e hematócrito diminuído (ver secção 4.4)		Muito raro
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.

Têm sido notificados casos de SIADH com outros IECAs. A SIADH pode ser considerada uma complicação muito rara, mas possível, associada ao tratamento com IECAs, incluindo o perindopril.

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: 800 222 444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe informação sobre sobredosagem com Coveram no Homem.

Para a amlodipina, a experiência com sobredosagem intencional no Homem é limitada.

Sintomas: os dados disponíveis sugerem que uma sobredosagem acentuada pode provocar vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Foi notificada uma acentuada e provavelmente prolongada hipotensão sistémica, incluindo choque com resultado fatal.

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

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

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

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

Para o perindopril os dados disponíveis sobre a sobredosagem no Homem são limitados. Os sintomas associados a uma sobredosagem com IECAs podem incluir

hipotensão, choque circulatório, alterações eletrolíticas, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse. O tratamento recomendado para a sobredosagem é a administração por perfusão intravenosa de uma solução salina normal. Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado em posição de choque. Se disponível, pode também ser considerado o tratamento com perfusão de angiotensina II e/ou catecolaminas, por via intravenosa. O perindopril pode ser removido da circulação sistêmica por hemodiálise (ver seção 4.4). Recomenda-se colocação de pacemaker em caso de bradicardia resistente à terapia. Os sinais vitais, eletrólitos séricos e concentrações de creatinina devem ser monitorizados permanentemente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.1. - Aparelho Cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina angiotensina. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina; 3.4.3.- Aparelho Cardiovascular. Anti-hipertensores. Bloqueadores da entrada do cálcio.
ATC: C09BB04.

Perindopril:

Mecanismo de ação

O perindopril é um inibidor da enzima que converte a angiotensina I em angiotensina II (Enzima de Conversão da Angiotensina - ECA).

A enzima de conversão, ou cinase, é uma exopeptidase, que permite a conversão da angiotensina I na substância vasoconstritora, angiotensina II, provocando simultaneamente a degradação da substância vasodilatadora bradicinina num heptapéptido inativo.

A inibição da ECA resulta numa redução da angiotensina II no plasma, que conduz ao aumento da atividade da renina plasmática (por inibição do "feedback" negativo sobre a liberação de renina) e à redução da secreção de aldosterona. Uma vez que a ECA inativa a bradicinina, a inibição da ECA também resulta numa atividade aumentada dos sistemas caliceíno-cinina circulantes e locais (ativando também o sistema das prostaglandinas).

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

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

Eficácia e segurança clínicas

Hipertensão:

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

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

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

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

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

A interrupção do tratamento não provoca efeito "rebound".

O perindopril reduz a hipertrofia ventricular esquerda.

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

Doença arterial coronária estável:

O estudo EUROPA foi um estudo clínico multicêntrico, internacional, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo que teve uma duração de 4 anos.

Doze mil duzentos e dezoito (12.218) doentes com idades superiores a 18 anos foram aleatorizados: para perindopril tert-butilamina 8 mg (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) (n=6.110) ou placebo (n=6.108).

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

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

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

Informações do estudo clínico sobre 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 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 os acontecimentos adversos graves relevantes (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram notificados mais frequentemente no grupo aliscireno do que no grupo placebo.

Amlodipina:

Mecanismo de ação

A amlodipina é um inibidor do fluxo dos iões de cálcio, do grupo dihidropiridina (bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista do ião cálcio) e inibe o influxo transmembranar dos iões para a musculatura cardíaca e lisa vascular.

O mecanismo da ação anti-hipertensora da amlodipina é devido a um efeito relaxante direto sobre a musculatura lisa vascular. Não está completamente esclarecido o mecanismo segundo o qual a amlodipina alivia a angina, mas sabe-se que a amlodipina reduz a carga isquémica total através das duas ações seguintes:

- A amlodipina dilata as arteríolas periféricas e reduz assim a resistência periférica total (pós-carga) contra a qual se processa o trabalho cardíaco. Como a frequência cardíaca permanece estável, este alívio coração reduz o consumo energético e as necessidades de oxigénio do miocárdio.
- O mecanismo de ação da amlodipina envolve provavelmente a dilatação das principais artérias e arteríolas coronárias, tanto nas regiões normais como nas regiões isquémicas. Esta dilatação aumenta o aporte de oxigénio ao miocárdio nos doentes com espasmo das artérias coronárias (angina de Prinzmetal ou angina variante).

Eficácia e segurança clínicas

Nos doentes com hipertensão, a toma única diária proporciona reduções clinicamente significativas da pressão arterial, tanto na posição de decúbito como em ortostatismo, ao longo das 24 horas. Em virtude de o início da ação se manifestar lentamente, a hipotensão aguda não é uma característica da administração da amlodipina.

Nos doentes com angina, uma única administração diária de amlodipina aumenta o tempo total de exercício, o tempo para aparecimento de angina, o tempo para

aparecimento de depressão de 1 mm do segmento ST, e diminui tanto a frequência dos ataques de angina como o consumo de comprimidos de nitroglicerina.

A amlodipina não tem sido associada a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos, sendo adequada a sua utilização em doentes com asma, diabetes e gota.

Doença arterial coronária (DAC)

A efetividade da amlodipina na prevenção de eventos clínicos em doentes com doença arterial coronária (DAC) foi avaliada num estudo independente, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo, com 1.997 doentes; Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Destes doentes, 663 foram tratados com 5-10 mg de amlodipina, 673 doentes foram tratados com 10-20 mg de enalapril e 655 doentes foram tratados com placebo, em adição ao tratamento standard com estatinas, beta bloqueadores, diuréticos e aspirinas, durante 2 anos. Os principais resultados de eficácia são apresentados na tabela 1. Os resultados indicam que o tratamento com amlodipina esteve associado a menos hospitalizações devido a angina e processos de revascularização em doentes com DAC

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

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

Insuficiência cardíaca

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

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

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

Tratamento para prevenção de enfarte do miocárdio (ALLHAT)

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

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

O objetivo primário consistiu numa combinação de doença coronária fatal e enfarte do miocárdio não-fatal. Não houve diferença significativa no objetivo primário entre a terapêutica baseada em amlodipina e a terapêutica baseada em clorotalidona: RR 0,98 (95% IC [0,90-1,07] p= 0,65). Entre os parâmetros de avaliação secundários, a incidência da insuficiência cardíaca (parte da combinação para o "endpoint" cardiovascular) foi significativamente superior no grupo amlodipina, em relação ao grupo clorotalidona (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, (95% IC [1,25-1,52] p<0,001)). No entanto, não houve diferença significativa na mortalidade por todas as causas entre a terapêutica baseada na amlodipina e a terapêutica baseada na clorotalidona, RR 0,96 (95% IC [0,89-1,02] p=0,20).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A taxa e a extensão de absorção de perindopril e amlodipina do Coveram não são significativamente diferentes, respetivamente, da taxa e extensão da absorção do perindopril e amlodipina das formulações em comprimidos individuais.

Perindopril:

Absorção

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

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

Como a ingestão de alimentos diminui a transformação em perindoprilato e, conseqüentemente, a sua biodisponibilidade, o perindopril arginina deve ser administrado por via oral, numa toma diária única, matinal, antes da refeição. Foi demonstrada uma relação linear entre a dose de perindopril e a sua exposição plasmática.

Distribuição

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

Eliminação

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

Idosos, Insuficiência cardíaca, Insuficiência renal

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

Compromisso hepático

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

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

Amlodipina:

Absorção, distribuição, ligação às proteínas plasmáticas

Após administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida, com picos séricos entre 6-12 horas pós-dose. A biodisponibilidade absoluta varia entre 64 e 80%.

O volume de distribuição é aproximadamente de 21 l/Kg. Estudos in vitro mostraram que aproximadamente 97,5% da amlodipina circulante liga-se às proteínas plasmáticas.

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

Biotransformação/Eliminação

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

Idosos

O tempo necessário para atingir o pico sérico de amlodipina é idêntico nos idosos e nos indivíduos mais jovens. Nos doentes idosos, a depuração da amlodipina tende a ser mais reduzida, o que provoca um aumento na AUC e na semivida de eliminação. Os aumentos na AUC e na semivida de eliminação nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva são iguais aos esperados para o grupo etário de doentes estudado.

Compromisso hepático

Os dados clínicos disponíveis sobre a administração da amlodipina em doentes com compromisso hepático são muito limitados. Doentes com insuficiência hepática apresentam a depuração da amlodipina diminuída, com um consequente aumento da semivida e da AUC em 40-60% aproximadamente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Perindopril:

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

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

Os estudos de toxicidade reprodutiva (ratinhos, ratos, coelhos e macacos) não demonstraram sinais de embriotoxicidade ou teratogenicidade. Contudo, os IECAs, enquanto classe, têm demonstrado induzir efeitos adversos no desenvolvimento fetal tardio, resultando em morte fetal e efeitos congénitos em roedores e coelhos: foram observadas lesões renais e um aumento na mortalidade peri e pós-natal. A fertilidade não foi afetada, quer em ratos macho quer fêmea.

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

Amlodipina:

Toxicidade reprodutiva

Estudos de reprodução em ratos e ratinhos mostraram um atraso na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias em doses aproximadamente 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para humanos, com base nas mg/kg.

Compromisso da fertilidade

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas 14 dias, antes do acasalamento) em doses até 10mg/kg/dia (8 vezes* a dose máxima de 10 mg recomendada para o humano, com base nas mg/m²). Noutro estudo com ratos, no qual os ratos machos eram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias, com uma dose comparável à dose humana, com base nas mg/kg, foi observada uma diminuição da hormona folículo-estimulante

e da testosterona no plasma, assim como uma diminuição da densidade do esperma e do número de espermatozoides maduros e células de Sertoli.

Carcinogénese, mutagénese

Ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta durante dois anos, em concentrações calculadas para fornecerem níveis de dose diária de 0,5; 1,25 e 2,5 mg/kg/dia não mostraram evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para ratinhos semelhante, e para os ratos duas vezes superior*, à dose máxima recomendada de 10 mg, com base nas mg/m²) foi próxima da dose máxima tolerada para os ratinhos, mas não para os ratos.

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

* baseado num peso de um doente de 50 kg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose monohidratada
Celulose microcristalina (E460)
Sílica coloidal anidra (E551),
Estearato de magnésio (E470B)

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 ou 50 comprimidos em recipiente de polipropileno, com um regulador de saída de comprimidos em polietileno de baixa densidade e uma tampa de polietileno de baixa densidade contendo um gel exsiccante.
Caixa com um recipiente de 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 ou 50 comprimidos,
Caixa com 2 recipientes de 28, 30 ou 50 comprimidos,
Caixa com 3 recipientes de 28 comprimidos,
Caixa com 3 recipientes de 30 comprimidos,
Caixa com 4 recipientes de 30 comprimidos,
Caixa com 10 recipientes de 50 comprimidos,

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Coveram 5mg/5mg

N.º de registo: 5108840 – 10 comprimidos

N.º de registo: 5108857 – 30 comprimidos

N.º de registo: 5562921 – 60 comprimidos

Coveram 5mg/10mg

N.º de registo: 5108865 – 30 comprimidos

N.º de registo: 5562954 – 60 comprimidos

Coveram 10mg/5mg

N.º de registo: 5108873 – 30 comprimidos

N.º de registo: 5562939 – 60 comprimidos

Coveram 10mg/10mg

N.º de registo: 5108907 – 30 comprimidos

N.º de registo: 5562947 – 60 comprimidos

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

Data da primeira autorização: 09/05/2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO