

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. Nome do Medicamento

CARDIPRIL 5 mg comprimidos

2. Composição Qualitativa e Quantitativa

Cloridrato de imidapril 5 mg.

Excipiente com efeito conhecido:

Lactose, 54 mg por comprimido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. Forma Farmacêutica

Comprimido.

Comprimidos oblongos esbranquiçados, biconvexos com bordos planos, ranhurados em ambas as faces.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. Informações Clínicas

4.1 Indicações terapêuticas:

Cardipril é indicado para o tratamento da hipertensão essencial em adultos.
(Ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos:

O tratamento deve ser iniciado com 5 mg uma vez ao dia. Se não se obtiver controlo adequado da pressão sanguínea ao fim de pelo menos 3 semanas de tratamento, a dose diária deve ser aumentada para 10 mg, que foi determinada como sendo a dose diária mais eficaz.

No entanto, num pequeno número de doentes pode ser necessário aumentar a dose diária para 20 mg (dose máxima recomendada) ou considerar, preferivelmente, terapêutica combinada com um diurético.

Não se avaliou em que medida os doentes hipertensos beneficiariam da combinação de imidapril com outras terapêuticas anti-hipertensoras.

(Ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Idosos (65 anos ou mais):

A dose inicial é de 2.5 mg uma vez ao dia. A dose deve ser ajustada em função da resposta da pressão sanguínea. A dose máxima recomendada é de 10 mg, uma vez ao dia.

Doentes com compromisso renal:

Imidapril e o seu metabolito farmacologicamente ativo, imidaprilato, são predominantemente excretados por via renal.

A função renal deve ser avaliada antes de começar a terapêutica com imidapril em doentes com suspeita de disfunção renal.

A depuração da creatinina pode ser calculada antes do tratamento usando a fórmula de COCKROFT & GAULT (Nephron 1976; 16:31-41):

$$\text{ClCrea} = \frac{(140 - \text{idade}[\text{anos}]) \times \text{peso corporal} [\text{Kg}]}{72 \times \text{creatinina sérica} [\text{mg/dl}]}$$

(para as mulheres o valor resultante deve ser multiplicado por 0.85; se a unidade micromoles/litro for usada em vez de mg/dl, 72 será substituído por 0.813)

Depuração da creatinina entre 30 ml/min e 80 ml/min (ver secção 4.4):

Devem ser administradas a estes doentes doses reduzidas e recomenda-se que o tratamento se inicie com uma dose de 2,5 mg.

Depuração da creatinina entre 10 ml/min e 29 ml/min (ver secção 4.4):

Devido à experiência limitada que demonstrou um aumento na AUC do imidaprilato (ver secção 5.2), imidapril não deve ser administrado a estes doentes.

Depuração da creatinina inferior a 10 ml/min (insuficiência renal com ou sem hemodiálise):

O fármaco é contraindicado nestes doentes (ver secção 4.3).

Doentes com afeção hepática:

A dose inicial recomendada em doentes com disfunção hepática é de 2.5 mg uma vez ao dia.

Imidapril deve ser usado com precaução em doentes com disfunção hepática.

Doentes com risco acrescido de hipotensão de primeira dose:

Pode ocorrer hipotensão de primeira dose em doentes de alto risco (ver secção 4.4).

O início do tratamento requer, se possível, correção de deficiência de sal e/ou fluidos corporais, e descontinuação de terapêutica diurética existente, durante 2 ou 3 dias antes de administrar o inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA). Se isto não for possível, a dose inicial deve ser 2,5mg de imidapril. Em doentes hipertensos com insuficiência cardíaca concomitante tem sido observada hipotensão sintomática depois do tratamento com inibidores da ECA.

Nestes doentes a dose inicial deve ser de 2,5 mg de imidapril, uma vez ao dia, sob vigilância médica apertada. Doentes com risco elevado de hipotensão grave aguda após primeira dose devem ser clinicamente monitorizados, preferencialmente no hospital, durante 6-8 horas após administração da primeira dose de imidapril e sempre que a dose de imidapril ou de um diurético concomitante for aumentada. A dose inicial deve ser de 2,5 mg. Tal também se aplica a doentes com angina de peito e doença cerebrovascular. Estes doentes apresentam risco acrescido de enfarte do miocárdio ou de acidente cerebrovascular após hipotensão excessiva.

População pediátrica:

A segurança e eficácia de Cardipril em crianças não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Recomenda-se a administração dos comprimidos sensivelmente à mesma hora do dia, 15 minutos antes das refeições, condições sob as quais a sua eficácia foi demonstrada.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer outro inibidor da ECA ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Antecedentes de edema angioneurótico associado a anterior terapêutica com inibidores da ECA.
- Angioedema hereditário / idiopático.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Insuficiência renal com ou sem hemodiálise (depuração da creatinina < 10 ml/min).
- O uso concomitante de Cardipril com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipotensão:

Imidapril, assim como outros inibidores da ECA, pode causar redução significativa da pressão sanguínea, especialmente após a primeira dose. Hipotensão sintomática é rara em doentes hipertensos sem complicações. É mais frequente em doentes com depleção de volume provocada por terapêutica diurética, dieta hipossalina, diálise, diarreia ou vômito.

Foi relatada principalmente em doentes com insuficiência cardíaca grave associada ou não a insuficiência renal. Isto é mais frequente nos doentes sujeitos a altas doses de diuréticos da ansa, ou nos doentes com hiponatremia ou disfunção renal. Nestes doentes o tratamento deve iniciar-se sob apertada vigilância médica, preferencialmente no hospital, com imidapril 2,5 mg e cuidadoso ajuste da dose. Se possível, o tratamento diurético deve ser descontinuado temporariamente. Estas observações aplicam-se também aos doentes com angina de peito ou doença cerebrovascular para os quais hipotensão excessiva pode resultar em enfarte do miocárdio ou acidente cerebrovascular.

Se a hipotensão surgir, o doente deve ser colocado em posição supina. Pode ser necessária reposição do volume com uma solução normal salina intravenosa. O aparecimento de hipotensão após a dose inicial não evita subsequente titulação cuidadosa da dose após tratamento efetivo.

Estenose da válvula aórtica ou mitral/ Cardiomiopatia hipertrófica:

Tal como com outros inibidores ECA, o imidapril deve ser administrado com precaução em doentes com obstrução ao fluxo de saída do ventrículo esquerdo.

Neutropenia/Agranulocitose:

Raramente foram referidos neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia em doentes que tomavam inibidores ECA, incluindo o imidapril. Em doentes com função renal normal e sem outros fatores de risco, raramente ocorre neutropenia.

O imidapril deve ser usado com extrema precaução em doentes com doença vascular colagénica, terapêutica imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procainamida, ou com uma associação destas complicações, especialmente se houver uma disfunção renal preexistente. Alguns destes doentes desenvolveram infeções graves, as quais, em alguns casos, não responderam a terapêutica antibiótica intensiva.

Se o imidapril for utilizado nestes doentes, é aconselhável uma monitorização do número dos glóbulos brancos e contagem diferencial antes do início da terapêutica, a cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses do tratamento com imidapril, e depois periodicamente. Durante o tratamento todos os doentes devem ser instruídos a relatar qualquer sinal de infeção (por ex. inflamação da garganta, febre) sempre que for realizada a contagem dos glóbulos brancos.

O imidapril e outra medicação concomitante devem ser interrompidos se houver suspeita de neutropenia (neutrófilos inferiores a 1000/mm³).

Na maior parte dos doentes a contagem de neutrófilos volta rapidamente ao normal após descontinuação do imidapril.

Doentes com insuficiência renal:

Em indivíduos sensíveis, podem prever-se alterações na função renal, devidas à inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Assim, o imidapril tal como os outros inibidores da ECA deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência renal. Para doentes com depuração da creatinina entre 30 ml/min e 80 ml/min são necessárias doses menores. (ver secção 4.2).

Imidapril não deve ser administrado a doentes com depuração da creatinina inferior a 30 ml/min devido à experiência limitada nestes doentes. (ver secções 4.2 e 5.2)

Deve realizar-se monitorização apertada da função renal durante o tratamento, conforme adequado.

Foi relatada insuficiência renal em associação a inibidores da ECA, principalmente em doentes com insuficiência cardíaca grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal. Alguns doentes sem doença renal preexistente aparente podem desenvolver aumentos das concentrações séricas de creatinina e ureia quando é administrado um diurético concomitantemente. Pode ser necessária redução da dose dos inibidores da ECA e/ou descontinuação do diurético. Recomenda-se que a função renal seja monitorizada durante as primeiras semanas de tratamento.

Doentes com hipertensão renovascular:

Existe um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal em doentes com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria de um único rim funcionante tratados com IECAs. Pode ocorrer perda da função renal com apenas ligeiras alterações da creatinina sérica.

Nestes doentes, a terapêutica deve ser iniciada sob supervisão médica estreita, com doses baixas, titulação cautelosa e monitorização da função renal.

Doentes em hemodiálise:

Em doentes dialisados com membranas de alto fluxo (por ex. AN 69®) e tratados concomitantemente com um IECA, têm sido relatadas reações anafilactoides. Nestes doentes deve avaliar-se a necessidade de outro tipo de membrana de diálise ou outra classe de agente anti-hipertensor.

Transplante do rim:

Não existe experiência relativa à administração do imidapril em doentes que tenham sido sujeitos a transplante renal recente.

Edema angioneurótico:

Pode ocorrer edema angioneurótico da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe em doentes tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, incluindo o imidapril. Esta situação pode ocorrer em qualquer altura, durante o tratamento. Em tais casos, o imidapril deve ser imediatamente suspenso e deve ser instituída uma monitorização adequada para garantir a resolução completa dos sintomas antes de se conceder a alta ao doente.

Nos casos em que o inchaço se limitou à face e lábios, a situação geralmente resolveu-se sem tratamento, embora os anti-histamínicos tenham sido úteis para melhoria sintomática.

O edema angioneurótico associado com edema da laringe pode ser fatal. Sempre que haja envolvimento da língua, glote ou laringe, suscetíveis de provocar obstrução respiratória, deverá instituir-se de imediato uma terapêutica adequada que pode incluir a administração por via subcutânea de uma solução de adrenalina a 1:1000 (0,3 ml a 0,5ml) e/ou medidas que assegurem a manutenção da via aérea.

Verificou-se que doentes de raça negra a tomar IECAs tiveram uma incidência superior de angioedema, em comparação com os doentes que não pertencem à raça negra.

Doentes com história de angioedema não relacionado com a administração de IECAs podem correr maior risco de angioedema quando utilizam um IECA (ver secção 4.3).

Foi referido, raramente, angioedema intestinal em doentes tratados com inibidores ECA (ver secção 4.8).

Doentes sob lipidofereze das LDL:

Doentes tratados com inibidores da ECA e a fazer lipidofereze das LDL com sulfato de dextrano podem ter reações anafilactoides semelhantes às observadas em doentes sob hemodiálise com membranas de alto fluxo (ver acima). Recomenda-se que nestes doentes se use um agente de outra classe de anti-hipertensores.

Reações anafilactoides durante a dessensibilização:

Raramente, doentes que faziam tratamento com IECAs durante a dessensibilização com veneno de Hymenoptera tiveram reações anafilactoides que envolveram risco de vida. Nestes doentes, estas reações foram evitadas através da interrupção temporária do tratamento com os IECAs antes de cada dessensibilização, reaparecendo após cada reintrodução do medicamento.

Por conseguinte deve ser tomada precaução nos doentes tratados com inibidores ECA e a fazer tratamento de dessensibilização.

Doentes com insuficiência hepática:

Os IECA têm sido raramente associados com uma síndrome que se inicia com icterícia colestática ou hepatite e progride para necrose hepática fulminante e (por vezes) morte. Desconhece-se o mecanismo desta síndrome. Os doentes a receber IECA que apresentem icterícia ou aumentos acentuados das enzimas hepáticas devem suspender o tratamento com inibidores ECA e receber acompanhamento médico adequado.

Tosse:

Durante o tratamento com imidapril pode verificar-se tosse seca e não produtiva que desaparece com a descontinuação do tratamento.

Cirurgia / Anestesia:

Não há dados disponíveis sobre o uso de imidapril sob as condições de cirurgia ou anestesia. No entanto, o imidapril tal como outros inibidores da ECA, pode causar hipotensão ou mesmo choque hipotensivo em doentes submetidos a grandes cirurgias ou durante a anestesia, através da intensificação de outros potenciais fatores hipotensores. Se não for possível evitar o uso de imidapril, deve vigiar-se o volume cuidadosamente.

Hipercalemia:

Foram observados aumentos no potássio sérico em doentes tratados com IECAs incluindo o imidapril.

Os doentes em risco de desenvolver hipercalemia incluem os que apresentam insuficiência renal, diabetes mellitus não controlada ou aqueles que utilizam concomitantemente diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio; ou os doentes a tomarem outros fármacos associados com aumentos do potássio sérico (por ex. heparina). Se a utilização concomitante de imidapril e dos fármacos acima mencionados for considerada apropriada, então recomenda-se a monitorização regular do potássio sérico (ver secção 4.5).

Proteinúria:

Raramente, foi observada proteinúria com imidapril. Pode aparecer particularmente em doentes com disfunção renal, mas também foi observada com doses relativamente elevadas de outros inibidores da ECA.

Doentes diabéticos:

Os valores de glicemia devem ser rigorosamente monitorizados durante o primeiro mês de tratamento com um IECA, em doentes diabéticos tratados com fármacos antidiabéticos orais ou insulina, especialmente no primeiro mês do tratamento com um inibidor ECA.

Idosos:

Alguns idosos, principalmente os mais velhos, podem apresentar resposta mais intensa ao imidapril do que os doentes mais novos. Para doentes com 65 anos ou mais, a dose diária inicial deve ser de 2,5 mg de imidapril. É recomendada a avaliação da função renal no início do tratamento.

População pediátrica:

Imidapril não deve ser administrado a crianças até que a segurança e a eficácia estejam estabelecidas.

Diferenças étnicas:

Os inibidores ECA são menos eficazes na diminuição da pressão arterial em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças, possivelmente devido a uma maior prevalência de estados de renina baixa na população de raça negra hipertensa.

Lactose:

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

Interações:

Geralmente, o Cardipril não está recomendado em associação com diuréticos poupadores de potássio, sais de potássio e lítio (ver secção 4.5).

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

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

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

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

Gravidez:

A terapêutica com IECA não deve ser iniciada durante a gravidez. A menos que a continuação da terapêutica com IECA seja considerada essencial, doentes que planeiam engravidar devem mudar para terapêuticas anti-hipertensoras alternativas que tenham um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada a terapêutica com IECA deve ser imediatamente interrompida, e, se apropriado, deve ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Diuréticos poupadores de potássio isolados ou em associação ou suplementos de potássio:

Imidapril, assim como outros inibidores da ECA, pode atenuar a perda de potássio induzida por diuréticos. Diuréticos poupadores de potássio, por exemplo espironolactona, triantereno ou amiloride, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a aumentos significativos do potássio sérico (potencialmente letal), especialmente em associação com disfunção renal (efeitos hipercaliémicos aditivos). Os inibidores ECA não devem ser associados a substâncias hipercaliémicas, exceto em caso de hipocaliemia. Se o uso concomitante é indicado devido a hipocaliemia demonstrada, devem ser usados com precaução e com frequente monitorização do potássio sérico.

Diuréticos não poupadores de potássio:

Risco de hipotensão súbita e/ou disfunção renal aguda no início do tratamento com um inibidor ECA em doentes com depleção de volume /sal preexistente.

Na hipertensão arterial, quando uma terapêutica prévia com diuréticos tenha causado depleção do volume /sal, ou esta é suspensa antes de iniciar o tratamento com o inibidor ECA, introduzindo-se em seguida um diurético não poupador de potássio, ou iniciar-se-á um inibidor ECA numa dose baixa, que será aumentada progressivamente.

A função renal (níveis de creatinina) deve ser monitorizada durante as primeiras semanas de tratamento com o inibidor ECA.

Lítio:

Aumento da concentração de lítio, potencialmente até níveis tóxicos (excreção renal de lítio diminuída).

A administração concomitante de imidapril com lítio não está recomendada, mas se a associação se manifestar como necessária, devem ser cuidadosamente monitorizados os níveis de lítio sérico (ver secção 4.4).

Fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE):

Quando se administram simultaneamente inibidores ECA com anti-inflamatórios não esteroides (i.e. ácido acetilsalicílico na dose de anti-inflamatório, inibidores da COX-2 e AINE não seletivos) pode ocorrer atenuação do efeito anti-hipertensor.

A administração concomitante de inibidores ECA e AINE pode levar a um risco aumentado de agravamento da função renal, inclusive insuficiência renal aguda, e um aumento do potássio sérico, especialmente em doentes com função renal deteriorada preexistente. A associação deve ser administrada com cuidado, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser hidratados adequadamente e deve considerar-se a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante, e depois periodicamente.

Ouro:

As reações nitritóides (os sintomas incluem rubor facial, náusea, vômitos e hipotensão) foram relatadas raramente em doentes em tratamento com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e tratamento concomitante com inibidor ECA.

Agentes anti-hipertensores e vasodilatadores:

O uso concomitante destes agentes pode aumentar o efeito hipotensor do imidapril. O uso concomitante com nitroglicerina e outros nitratos, ou outros vasodilatadores, pode reduzir ainda mais a pressão arterial.

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

Agentes antidiabéticos (insulina, sulfonamidas hipoglicemiantes):

Os inibidores da ECA podem aumentar o efeito hipoglicemiante nos doentes diabéticos tratados com insulina ou sulfonamidas hipoglicemiantes.

Os episódios hipoglicémicos parecem ser raros (aumento da tolerância à glucose que pode levar a uma redução da necessidade de insulina).

Deve ser reforçada a automonitorização da glicemia.

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos e bloqueadores beta:

O imidapril pode ser utilizado concomitantemente com o ácido acetilsalicílico (quando usado como trombolítico), trombolíticos e bloqueadores beta.

Antidepressivos tricíclicos, neurolépticos:

Aumento do efeito anti-hipertensor e risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo).

Rifampicina:

A administração de rifampicina reduziu o nível plasmático de imidaprilato, o metabolito ativo do imidapril. Pode portanto ser reduzido o efeito anti-hipertensor do imidapril.

Antiácidos:

Podem diminuir a biodisponibilidade do imidapril.

Simpaticomiméticos:

Podem reduzir os efeitos anti-hipertensores dos inibidores da ECA; os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente para confirmar se o efeito desejado é obtido.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento:

Gravidez

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

Os dados epidemiológicos relativos ao risco de teratogenicidade após exposição a IECA durante o primeiro trimestre de gravidez não têm sido conclusivos; no entanto, não pode ser excluído um ligeiro aumento do risco. A menos que a continuação da terapêutica com IECA seja considerada essencial, doentes que planeiam engravidar devem mudar para terapêuticas anti-hipertensoras alternativas que tenham um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada, a terapêutica com IECA deve ser imediatamente interrompida, e, se apropriado, deve ser iniciada terapêutica alternativa.

Sabe-se que a exposição a inibidores da ECA durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez induz fetotoxicidade humana (função renal diminuída, oligoâmnios, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3). No caso de ter ocorrido exposição fetal a imidapril a partir do segundo trimestre de gravidez, deve ser realizado um exame do crânio e da função renal por ultrassonografia.

Os bebés cujas mães tomaram IECA devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

Amamentação:

Devido à inexistência de informação relativa à utilização de imidapril durante a amamentação, não se recomenda a utilização de imidapril dando-se preferência a tratamentos alternativos com perfis de segurança melhor estabelecidos durante o aleitamento, especialmente durante a amamentação de um recém-nascido ou de um bebé prematuro.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas:

Os efeitos de Cardipril sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Deve ter-se em conta que podem ocorrer, ocasionalmente, tonturas e cansaço.

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir.

4.8 Efeitos indesejáveis:

Resumo do perfil de segurança

A incidência de acontecimentos adversos em doentes hipertensos com o imidapril foi de 34% contra 36% com placebo. Tosse, vertigens, fadiga/sonolência, dispepsia e vômitos verificaram-se mais frequentemente no grupo com imidapril.

Os efeitos indesejáveis observados e relatados durante o tratamento com imidapril nos ensaios pré-aprovação encontram-se descritos no quadro abaixo e as frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

Resumo tabulado das reações adversas

| | |
|--|---|
| Infeções e infestações | |
| Pouco frequentes | Bronquite, Infeção vírica, Infeção do trato respiratório superior |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | |
| Raros | Leucopenia, Anemia |
| Doenças do sistema nervoso | |
| Frequentes | Cefaleia, Vertigem, Fadiga/Sonolência |
| Pouco frequentes | Perturbações Cerebrovasculares, Síncope, Parestesias |
| Cardiopatias | |
| Pouco frequentes | Palpitações |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | |
| Frequentes | Tosse |
| Pouco frequentes | Rinite |
| Doenças gastrointestinais | |
| Frequentes | Náusea |
| Pouco frequentes | Vômito, Dor epigástrica, Dispepsia |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | |
| Pouco frequentes | Erupção cutânea, Prurido |

| | |
|--|--|
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | |
| Pouco frequentes | Dor no peito, Dor nos membros, Edema (articular, periférico) |
| Exames complementares de diagnóstico | |
| Pouco frequentes | Hipercaliemia, Aumento da creatinina, Aumento da ureia, Aumento da TGP/ALAT, Aumento da Gamma-GT |
| Raros | Aumento da amilase sanguínea, Aumento da TGO/ASAT, Redução da albumina, Aumento da AP, Redução da proteína sérica, Disfunção renal |

Descrição das reações adversas selecionadas

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados com o imidapril ou outros inibidores da ECA. Consultar também a secção 4.4 para evitar estas reações:

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia, pancitopenia e anemia foram relatados raramente em doentes que recebiam inibidores ECA. Em doentes com deficiência congénita de G-6-PDH, e em terapêutica com outros inibidores da ECA, têm sido relatados casos pontuais de anemia hemolítica.

Doenças do Sistema nervoso:

Ocasionalmente, foram relatados casos de tonturas, cansaço e sensação de fadiga. Raramente com os inibidores ECA, podem ocorrer depressão, perturbações do sono, parestesias, impotência, distúrbios do equilíbrio, confusão, tinitus, visão enevoada, cefaleia e alterações do paladar.

Cardiopatias:

Hipotensão grave pode ocorrer após o início da terapêutica ou aumento da dose em certos grupos de risco. Sintomas como vertigem, sensação de fraqueza, alterações de visão, raramente com distúrbios da consciência (síncope), podem aparecer em associação com hipotensão. Casos isolados de taquicardia, palpitações, arritmias, angina de peito, enfarte do miocárdio, acidentes isquémicos transitórios e hemorragia cerebral têm sido relatados com inibidores da ECA em associação com hipotensão.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Os inibidores da ECA têm sido documentados como indutores da tosse num número substancial de doentes. Pode ocorrer raramente dispneia, sinusite, rinite, glossite, bronquite, broncospasmo e angioedema envolvendo as vias respiratórias superiores, e muito raramente pode ocorrer alveolite alérgica/pneumonia eosinofílica.

Doenças gastrointestinais:

Podem ocorrer diarreia, náuseas, vômitos, gastrite, dor abdominal, obstipação, secura da boca, icterícia colestática, hepatite, pancreatite e oclusão intestinal, associados aos inibidores ECA.

Foi relatado, raramente, angioedema intestinal em doentes tratados com IECA. Os sintomas foram dor abdominal, com ou sem náusea, ou vômito.

Afeções hepatobiliares:

Os doentes que tomaram inibidores ECA desenvolveram icterícia ou tiveram aumentos acentuados das enzimas hepáticas.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Ocasionalmente, foram relatadas reações alérgicas e de hipersensibilidade tais como erupção cutânea, prurido, exantema e urticária. Os inibidores da ECA foram associados com o início de edema angioneurótico envolvendo a face e os tecidos orofaríngeos.

Casos de eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eflorescências cutâneas tipo psoriásico e alopecia foram relatados com inibidores da ECA. Sintomas cutâneos podem ser acompanhados por febre, mialgia, artralgia, eosinofilia e/ou aumento dos títulos de ANA.

Doenças renais e urinárias:

Raramente pode surgir insuficiência renal ou haver agravamento. A insuficiência renal aguda foi relatada com outros inibidores ECA.

Exames complementares de diagnóstico:

Diminuições da hemoglobina, hematócrito, plaquetas e leucócitos, assim como aumento das enzimas hepáticas, da bilirrubina sérica e da creatino-fosfoquinase (CPK) têm sido relatadas em poucos doentes. Pode surgir aumento do potássio sérico, uma vez que o imidapril provoca diminuição da secreção da aldosterona. Aumentos da ureia no sangue e da creatinina plasmática, reversíveis com a descontinuação, podem surgir especialmente na presença de insuficiência renal.

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.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: + 351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem:

Sintomas de sobredosagem são hipotensão grave, choque, estupor, bradicardia, distúrbios eletrolíticos e insuficiência renal.

Após a ingestão de uma sobredose, o doente deve ser mantido sob supervisão apertada, preferencialmente numa unidade de cuidados intensivos. Os eletrólitos séricos e a creatinina devem ser monitorizados frequentemente. As medidas

terapêuticas dependem da natureza e gravidade dos sintomas. Medidas para prevenir a absorção e acelerar a eliminação, tais como lavagem gástrica, administração de adsorventes e sulfato de sódio devem ser aplicadas até 30 min após a administração para casos de ingestão recente.

Se surgir hipotensão, o doente deve ser colocado em posição de choque e deve ser rapidamente efetuada a suplementação de sal e de volume. O tratamento com angiotensina II deve ser considerado. Bradicardia ou reações vagais extensas devem ser tratadas administrando atropina. O uso de "pacemaker" pode ser considerado. Imidapril e imidrapilato podem ser removidos da circulação por hemodiálise. O uso de membranas poliacrilonitrílicas de alto fluxo deve ser evitado.

5. Propriedades Farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Código ATC: C09A A16.

Mecanismo de ação

O efeito hipotensor do imidapril na hipertensão parece resultar primariamente da supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona plasmático. A renina é uma enzima endógena sintetizada pelos rins e libertada para a circulação onde converte o angiotensinogénio em angiotensina I, um decapeptídeo relativamente inativo. A angiotensina I é então convertida pela enzima de conversão da angiotensina (ECA), uma peptidilpeptidase, em angiotensina II. A angiotensina II é um potente vasoconstritor responsável pela vasoconstrição arterial e aumento da pressão sanguínea, assim como pela estimulação da glândula adrenal para segregar aldosterona. A inibição da ECA resulta na diminuição da angiotensina II plasmática, o que leva à diminuição da atividade vasopressora e à redução da secreção de aldosterona.

Embora a diminuição da última seja pequena, podem ocorrer ligeiros aumentos nas concentrações séricas de potássio, além de perda de sódio e fluidos. A cessação do "feedback" negativo da angiotensina II na secreção de renina resulta num aumento da atividade da renina plasmática.

Outra função da enzima de conversão é degradar um potente peptídeo vasodepressor cinínico, a bradicinina, em metabolitos inativos. Assim, a inibição da ECA resulta num aumento da atividade do sistema da calicreína-cinina circulatório e local, o que pode contribuir para vasodilatação periférica por ativação do sistema das prostaglandinas. Possivelmente este mecanismo está envolvido no efeito hipotensor dos inibidores da ECA e é responsável por certos efeitos indesejáveis.

Efeitos farmacodinâmicos

A administração de imidapril a doentes hipertensos resulta numa redução da pressão sanguínea na posição sentada, supina e de pé na mesma extensão, sem aumento compensatório da frequência cardíaca. O pico do efeito hipotensor foi observado 6-8 horas após a toma do fármaco.

A obtenção da redução ótima da pressão sanguínea pode necessitar de várias semanas de tratamento, nalguns doentes. Os efeitos anti-hipertensores mantêm-se durante tratamento prolongado. A interrupção abrupta do tratamento não tem sido associada a aumento rápido da pressão sanguínea.

Há um aumento do fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular encontra-se geralmente inalterada.

Eficácia e segurança clínicas

Os inibidores ECA são eficazes mesmo em doentes hipertensos com níveis baixos de renina. Embora os efeitos anti-hipertensores tenham sido detetados nas raças estudadas, os doentes hipertensos de raça negra (habitualmente uma população com níveis baixos de renina) tiveram uma resposta média mais baixa ao tratamento em monoterapia com um IECA do que os doentes de outras raças. Esta diferença desaparece quando é adicionado um diurético.

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

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

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, o imidapril é rapidamente absorvido a partir do trato gastrointestinal e alcança a sua concentração máxima dentro de 2 horas. As concentrações plasmáticas diminuem monofasicamente, com uma semivida de aproximadamente 2 horas. A absorção é cerca de 70%. Uma refeição rica em gorduras reduz significativamente a absorção do imidapril.

Distribuição

A ligação às proteínas do imidapril e do imidaprilato é moderada (85% e 53%, respetivamente).

Biotransformação, Eliminação

O imidapril é principalmente hidrolisado no seu metabolito farmacologicamente ativo, o imidaprilato. As concentrações plasmáticas máximas de imidaprilato são atingidas dentro de 7 horas. As concentrações plasmáticas de imidaprilato diminuem bifasicamente, com um tempo de semivida inicial à volta de 7-9 horas e semi-vida final de mais de 24 horas. A biodisponibilidade absoluta do imidaprilato é de aproximadamente 42%. Após administração oral do composto marcado radioativo, cerca de 40% da radioatividade total é excretada na urina e cerca de 50% nas fezes.

Linearidade

A absorção oral do imidapril após dose oral única foi linear desde pelo menos 10 mg até 240 mg de imidapril, com base nos valores plasmáticos e de excreção urinária.

Compromisso renal

Após doses múltiplas, as concentrações no estado estacionário de imidaprilato atingem-se cerca de 5 dias após a primeira administração de imidapril.

Aumento dos níveis plasmáticos e dos valores da AUC de imidapril e imidaprilato foram observados em doentes com disfunção renal. Houve um aumento para o dobro na AUC do imidaprilato em doentes com depuração da creatinina de 30-80ml/min e aumento de quase dez vezes em doentes com depuração da creatinina de 10-29ml/min. A experiência em todos os graus de disfunção renal é muito limitada. Não há experiência com a dose de 20 mg em doentes com disfunção renal.

Afeção hepática

Em doentes com disfunção hepática, a AUC do imidapril e do imidaprilato foi ligeiramente maior do que em sujeitos normais, enquanto que t_{max} para ambos foi similar nos dois grupos. Além disso, $t_{1/2}$ do imidaprilato, mas não do imidapril, foi significativamente aumentado em doentes com disfunção hepática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não existiram efeitos específicos tanto nos estudos de toxicidade de curta duração (incluindo mutagenicidade) como nos de longa duração (incluindo carcinogenicidade) que forneçam quaisquer dados relevantes adicionais aos obtidos com uso no homem.

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

Nos estudos de reprodução animal imidapril não demonstrou clara evidência de fetotoxicidade, embora atraso do crescimento pré-natal e redução do ganho de peso corporal se tenham verificado em crias de ratos com doses de 1500 mg/Kg.

A fertilidade nos ratos macho e fêmea não foi alterada. Os estudos de teratogenicidade em ratos e coelhos não revelaram qualquer potencial teratogénico.

6. Informações Farmacêuticas

6.1 Lista dos excipientes:

Hidrogenofosfato de cálcio anidro

Amido de milho pré-gelificado
Lactose mono-hidratada
Croscarmelose sódica
Distearato de glicerilo.

6.2 Incompatibilidades:

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade:

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação:

Blisters de alumínio/alumínio: Não conservar acima de 30°C.
Blisters de PVC/PVdC/alumínio: Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente:

Blisters de alumínio/alumínio ou PVC/PVdC/alumínio com 5, 7 e 10 comprimidos.
Embalagens de 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 100 e 1000 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:

Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado – Portugal

8. Número(s) de Autorização de Introdução no Mercado:

N.º de registo: 2739787 - 7 comprimidos, 5 mg, blisters de Alu/Alu
N.º de registo: 3647591 - 10 comprimidos, 5 mg, blisters de Alu/Alu
N.º de registo: 2739886 - 14 comprimidos, 5 mg, blisters de Alu/Alu
N.º de registo: 3647682 - 15 comprimidos, 5 mg, blisters de Alu/Alu
N.º de registo: 3647781 - 20 comprimidos, 5 mg, blisters de Alu/Alu
N.º de registo: 2739985 - 28 comprimidos, 5 mg, blisters de Alu/Alu
N.º de registo: 3647880 - 30 comprimidos, 5 mg, blisters de Alu/Alu
N.º de registo: 3647989 - 50 comprimidos, 5 mg, blisters de Alu/Alu
N.º de registo: 2922185 - 56 comprimidos, 5 mg, blisters de Alu/Alu
N.º de registo: 3648086 - 100 comprimidos, 5 mg, blisters de Alu/Alu
N.º de registo: 3648185 - 1000 comprimidos, 5 mg, blisters de Alu/Alu
N.º de registo: 3985686 - 7 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/PVdC/Alu
N.º de registo: 3985785 - 10 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/PVdC/Alu
N.º de registo: 3985884 - 14 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/PVdC/Alu

N.º de registo: 3985983 - 15 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/PVdC/Alu
N.º de registo: 3986080 - 20 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/PVdC/Alu
N.º de registo: 3986189 - 28 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/PVdC/Alu
N.º de registo: 3986288 - 30 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/PVdC/Alu
N.º de registo: 3986387 - 50 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/PVdC/Alu
N.º de registo: 3986486 - 56 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/PVdC/Alu
N.º de registo: 3986585 - 100 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/PVdC/Alu
N.º de registo: 3986684 - 1000 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/PVdC/Alu

9. Data da Primeira Autorização / Renovação da Autorização de Introdução no Mercado:

Data da primeira autorização: 07 Agosto 1998

Data da última renovação: 12 Fevereiro 2008

10. Data da Revisão do Texto: