APROVADO EM

INFARMED

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lisonorm 20 mg + 5 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 20 mg de lisinopril (sob a forma de di-hidrato) e 5 mg de amlodipina (sob a forma de besilato).

Excipientes com efeito conhecido: sódio.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimido biconvexo, redondo, branco ou quase branco, com a gravação "CF2" num lado e sem gravação no outro lado. Diâmetro de 11 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos.

Lisonorm é indicado como terapêutica de substituição de doentes adultos com a tensão arterial adequadamente controlada com lisinopril e amlodipina administrados simultaneamente no mesmo nível de doses.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de um comprimido por dia. A dose diária máxima é de um comprimido. Em geral, preparações de associações de dose fixa não são adequadas para o início de terapêutica.
Lisonorm é indicado apenas em doentes nos quais a dose de manutenção ótima de lisinopril e amlodipina foi titulada, respetivamente, para 20 mg e 5 mg.
Caso seja necessário o ajuste posológico, pode considerar-se a titulação da dose com os componentes individuais.

Populações especiais

Compromisso renal

APROVADO EM

INFARMED

Para obter a dose inicial e a dose de manutenção ótimas em doentes com compromisso renal, os doentes devem ser titulados individualmente utilizando os componentes individuais lisinopril e amlodipina.
A monitorização da função renal e dos níveis séricos de potássio e sódio deve prosseguir durante a terapêutica com Lisonorm. No caso de deterioração da função renal, Lisonorm deve ser suspenso e substituído por uma terapêutica com os componentes individuais adequadamente ajustados. A amlodipina não é dialisável.

Compromisso hepático
Não foram estabelecidas recomendações posológicas em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado; por conseguinte, a dose deve ser selecionada com precaução e deve ser iniciada no limite inferior do intervalo de doses (ver secções 4.4 e 5.2). Para obter a dose inicial e a dose de manutenção ótimas em doentes com compromisso hepático, os doentes devem ser titulados individualmente utilizando a associação livre de lisinopril e amlodipina.
A farmacocinética da amlodipina não foi estudada no compromisso hepático grave. A amlodipina deve ser iniciada na dose mais baixa e titulada lentamente em doentes com alteração grave da função hepática.

População pediátrica (<18 anos)
A segurança e eficácia de Lisonorm em crianças com menos de 18 anos não foram ainda estabelecidas.

Idosos (> 65 anos)
Os doentes idosos devem ser tratados com precaução.
Em estudos clínicos não se observou qualquer alteração do perfil de eficácia ou segurança da amlodipina ou do lisinopril relacionada com a idade. Para obter a dose de manutenção ótima em doentes idosos, deve efetuar-se a titulação individual utilizando a associação livre de lisinopril e amlodipina.

Modo de administração
Para administração oral.

Como os alimentos não afetam a absorção da preparação, Lisonorm pode ser tomado independentemente das refeições, ou seja, antes, durante ou depois das refeições.

4.3 Contraindicações

Relacionadas com o lisinopril:
- Hipersensibilidade ao lisinopril ou a qualquer outro inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA).
- Antecedentes de angioedema associado a terapêutica anterior com um ECA.
- Angioedema hereditário ou idiopático.
- 2o e 3o trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- O uso concomitante de Lisonorm 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).
- O uso concomitante de terapêutica com sacubitril/valsartan. Lisonorm não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver também secções 4.4 e 4.5).

Relacionadas com a amlodipina:
- Hipersensibilidade à amlodipina ou a qualquer outro derivado da di-hidropiridina.
- Hipotensão grave.
- Choque (incluindo choque cardiogénico).
- Obstrução da via de ejeção do ventrículo esquerdo (p. ex., estenose aórtica de grau elevado)
- Insuficiência cardíaca com instabilidade hemodinâmica após enfarte agudo do miocárdio

Relacionadas com Lisonorm:
Todas as contraindicações acima especificadas relacionadas com cada componente individual também estão relacionadas com a associação fixa de Lisonorm.
- Hipersensibilidade a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

As advertências respeitantes a cada componente individual abaixo especificadas devem ser consideradas na utilização da associação fixa de Lisonorm.

Relacionadas com o lisinopril:

Hipotensão sintomática
Observa-se raramente hipotensão sintomática em doentes hipertensos sem complicações. Em doentes hipertensos medicados com lisinopril é mais provável que ocorra hipotensão em doentes com depleção de volume causada, por exemplo, por terapêutica diurética, restrição dietética de sal, diálise, diarreia ou vómitos, ou que tenham uma hipertensão grave dependente da renina (ver secções 4.5 e 4.8). Em doentes com insuficiência cardíaca com ou sem insuficiência renal associada, observou-se hipotensão sintomática. Esta é mais provável que ocorra em doentes com graus mais graves de insuficiência cardíaca, como refletido pela utilização de doses elevadas de diuréticos da ansa, hiponatremia ou compromisso renal funcional. Em doentes com risco acrescido de hipotensão sintomática, o início da terapêutica e o ajuste da dose devem ser rigorosamente monitorizados. Aplicam-se considerações semelhantes a doentes com doença isquémica cardíaca ou vascular cerebral, nos quais uma queda excessiva da tensão arterial poderá resultar num enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado na posição de decúbito e, se necessário, deverá ser-lhe administrada uma perfusão intravenosa de solução salina normal. Uma resposta hipotensora transitória não é uma contraindicação a doses adicionais que, normalmente, podem ser administradas sem problemas assim que a tensão arterial tiver subido após expansão do volume.
Em alguns doentes com insuficiência cardíaca que têm uma tensão arterial normal ou baixa, pode ocorrer uma diminuição adicional da tensão arterial com o lisinopril. Este efeito é de prever e geralmente não constitui um motivo para descontinuar o tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática, pode ser necessário diminuir a dose de lisinopril ou descontinuar o lisinopril.

Hipotensão no enfarte agudo do miocárdio
O tratamento com lisinopril não deve ser iniciado em doentes com enfarte agudo do miocárdio, que estão em risco de deterioração hemodinâmica grave adicional após

tratamento com um vasodilatador. Estes são doentes com tensão arterial sistólica igual ou inferior a 100 mmHg ou doentes em choque cardiogénico. Durante os três primeiros dias após o enfarte, a dose deve ser diminuída se a tensão arterial sistólica for igual ou inferior a 120 mmHg. As doses de manutenção devem ser diminuídas para 5 mg ou temporariamente para 2,5 mg se a tensão arterial sistólica for igual ou inferior a 100 mmHg. Se a hipotensão persistir (tensão arterial sistólica menos de 90 mmHg durante mais de 1 hora), então o lisinopril deve ser suspenso.

Estenose das válvulas aórtica e mitral/cardiomiopatia hipertrófica
Como com outros inibidores da ECA, o lisinopril deve ser administrado com precaução em doentes com estenose da válvula mitral e obstrução da ejeção do ventrículo esquerdo como estenose aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica.

Compromisso renal
Em casos de compromisso da função renal (depuração da creatinina < 80 mL/min), a posologia inicial do lisinopril deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina do doente e, subsequentemente, em função da resposta do doente ao tratamento. A monitorização de rotina do potássio e da creatinina constitui parte integrante da prática clínica normal nestes doentes.
Em doentes com insuficiência cardíaca, a hipotensão após o início da terapêutica com inibidores da ECA pode conduzir a uma deterioração adicional da função renal. Nesta situação foi notificada insuficiência renal aguda, geralmente reversível.
Em alguns doentes com estenose bilateral das artérias renais ou com estenose da artéria no caso de rim único, que foram tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, observaram-se aumentos da ureia sanguínea e da creatinina sérica, geralmente reversíveis após descontinuação da terapêutica. Estes aumentos são especialmente prováveis em doentes com insuficiência renal. Se também estiver presente hipertensão renovascular, existe um risco acrescido de hipotensão grave e insuficiência renal. Nestes doentes, o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica rigorosa com doses baixas e titulação cuidadosa da dose. Dado que o tratamento com diuréticos pode ser um fator contributivo para o acima descrito, estes devem ser descontinuados e a função renal deve ser monitorizada nas primeiras semanas de terapêutica com lisinopril.
Alguns doentes hipertensos sem doença vascular renal pré-existente aparente desenvolveram aumentos da ureia sanguínea e da creatinina sérica, geralmente pequenos e transitórios, em especial quando o lisinopril foi administrado concomitantemente com um diurético. É mais provável que esta situação ocorra em doentes com compromisso renal pré-existente. Poderá ser necessária a diminuição da posologia e/ou a descontinuação do diurético e/ou do lisinopril.
No enfarte agudo do miocárdio, o tratamento com lisinopril não deve ser iniciado em doentes com evidência de disfunção renal, definida como uma concentração da creatinina sérica superior a 177 micromoles/l e/ou uma proteinúria superior a 500 mg/24 horas. No caso de se desenvolver disfunção renal durante o tratamento com lisinopril (concentração da creatinina sérica superior a 265 micromoles/l ou uma duplicação do valor obtido antes do tratamento), o médico deverá considerar a suspensão de lisinopril.

Hipersensibilidade, angioedema
Casos de angioedema da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe foram notificados raramente em doentes tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, incluindo o lisinopril. Estes podem ocorrer em qualquer altura

durante a terapêutica. Nestes casos, o lisinopril deve ser imediatamente descontinuado e deve instituir-se o tratamento e monitorização apropriados a fim de assegurar a resolução completa dos sintomas antes de ser dada alta aos doentes. Mesmo nos casos em que ocorre edema apenas da língua, sem dificuldade respiratória, os doentes podem necessitar de observação prolongada, dado que o tratamento com anti-histamínicos e corticosteroides pode não ser suficiente.
Foram notificados, muito raramente, casos de morte devido a angioedema associado a edema da laringe ou a edema da língua. Os doentes com envolvimento da língua, glote ou laringe poderão apresentar obstrução das vias respiratórias, especialmente no caso de doentes com antecedentes de cirurgia das vias respiratórias. Nestes casos deverá administrar-se imediatamente terapêutica de emergência. Esta pode incluir a administração de adrenalina e/ou a manutenção de uma via respiratória patente. O doente deve ser mantido sob supervisão médica rigorosa até à resolução completa e sustida dos sintomas.
Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina causam uma taxa mais elevada de angioedema em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças.
Doentes com antecedentes de angioedema não associado a uma terapêutica com inibidor da ECA podem estar em risco acrescido de angioedema, enquanto estiverem a ser medicados com um inibidor da ECA (ver secção 4.3).
O uso concomitante de inibidores da ECA com sacubitril/valsartan é contraindicado devido ao aumento do risco de angioedema. O tratamento com sacubitril/valsartan não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de lisinopril. O tratamento com lisinopril não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.3 e 4.5).
O uso concomitante de inibidores da ECA com racecadotril, inibidores mTOR (p. ex., sirolímus, everolímus, temsirolímus) e vildagliptina pode levar a um aumento do risco de angioedema (p. ex., inchaço das vias respiratórias ou língua, com ou sem insuficiência respiratória) (ver secção 4.5). Recomenda-se precaução ao iniciar o racecadotril, inibidores mTOR e vildagliptina num doente que já tome um inibidor da ECA.
Reações anafilactóides em doentes em hemodiálise
Foram notificadas reações anafilactóides em doentes hemodialisados com membranas de fluxo elevado (p. ex., AN 69) e tratados concomitantemente com um inibidor da ECA. Nestes doentes deve considerar-se a utilização de um tipo diferente de membrana de diálise ou uma classe diferente de medicamento anti-hipertensor.

Reações anafilactóides durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL)
Em casos raros, doentes medicados com inibidores da ECA durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com sulfato de dextrano tiveram reações anafilactóides potencialmente fatais. Estas reações foram evitadas com a suspensão temporária da terapêutica com o inibidor da ECA antes de cada aférese.

Dessensibilização
Os doentes medicados com inibidores da ECA tiveram reações anafilactóides persistentes durante o tratamento de dessensibilização (p. ex., veneno de Hymenoptera). Nos mesmos doentes, estas reações foram evitadas quando os inibidores da ECA foram temporariamente suspensos, mas reapareceram após a readministração inadvertida do medicamento.

Insuficiência hepática

Os inibidores da ECA foram associados, muito raramente, a uma síndrome que se inicia com icterícia colestática e que progride para necrose hepática fulminante e (por vezes) morte. O mecanismo desta síndrome não é conhecido. Os doentes medicados com lisinopril que desenvolvam icterícia ou elevações acentuadas das enzimas hepáticas, devem interromper o lisinopril e ser submetidos a um seguimento médico apropriado.

Neutropenia/agranulocitose

Foram notificados casos de neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia em doentes submetidos a tratamento com inibidores da ECA. A neutropenia ocorre raramente em doentes com função renal normal e sem quaisquer outros fatores de complicação. A neutropenia e a agranulocitose são reversíveis após a descontinuação do tratamento com o inibidor da ECA.

O lisinopril deve ser utilizado com extrema precaução em doentes com doença vascular do colagénio, ou submetidos a terapêutica imunossupressora, a tratamento com alopurinol ou procainamida ou com uma combinação destes fatores de complicação, especialmente nos casos de compromisso da função renal pré-existente. Alguns destes doentes desenvolveram infeções graves que, em alguns casos, não responderam a antibioterapia intensa. Se o lisinopril for utilizado nestes doentes, é aconselhável uma monitorização periódica das contagens de leucócitos, e os doentes devem ser informados que têm de comunicar imediatamente qualquer sinal de infeção.

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.

Raça

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina causam uma taxa mais elevada de angioedema em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças.

Como com outros inibidores da ECA, o lisinopril pode ser menos eficaz em diminuir a tensão arterial em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças, possivelmente devido a uma prevalência mais elevada de estados de renina reduzida na população hipertensa negra.

Tosse

Foi notificada tosse com a utilização de inibidores da ECA. A tosse caracteriza-se por ser não produtiva, persistente e resolve-se após descontinuação da terapêutica. A tosse induzida pelos inibidores da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia/anestesia

APROVADO EM

INFARMED

Em doentes submetidos a grande cirurgia ou durante a anestesia com agentes que produzem hipotensão, o lisinopril pode bloquear a formação de angiotensina II secundária a uma libertação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão que se considera ser causada por este mecanismo, a mesma pode ser corrigida por expansão do volume.

Hipercaliemia
Os inibidores da ECA podem causar hipercaliemia devido à inibição da libertação de aldosterona. O efeito não é geralmente significativo em doentes com função renal normal. No entanto, pode ocorrer hipercaliemia em doentes com insuficiência renal, diabetes mellitus e/ou em doentes que tomem suplementos de potássio (incluindo substitutos do sal), diuréticos poupadores de potássio (p.ex. espironolactona, triamtereno ou amilorida), ou nos doentes que tomam outras substâncias ativas associadas a aumentos do potássio sérico (p. ex., heparina, trimetoprim ou a combinação cotrimoxazol, também conhecido como o trimetoprim/sulfametoxazol) e, especialmente, antagonistas da aldosterona ou bloqueadores dos recetores da angiotensina.
Em doentes tratados com inibidores da ECA, os diuréticos poupadores de potássio e os bloqueadores dos recetores da angiotensina devem ser usados com precaução. Se a utilização concomitante dos agentes supracitados for considerada apropriada, o potássio sérico e a função renal devem ser monitorizados (ver secção 4.5).

Doentes diabéticos
Em doentes diabéticos tratados com antidiabéticos orais ou com insulina, o controlo glicémico deve ser monitorizado frequentemente durante o primeiro mês de tratamento com um inibidor da ECA (ver secção 4.5).

Lítio
A associação de lítio e lisinopril não é geralmente recomendada (ver secção 4.5).

Gravidez
Os inibidores da ECA não devem ser iniciados durante a gravidez. A menos que a continuação da terapêutica com o inibidor da ECA seja considerada essencial, o tratamento das doentes que planeiam engravidar deve ser alterado para outros tratamentos anti-hipertensores que tenham um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez. Quando é diagnosticada uma gravidez, o tratamento com inibidores da ECA deve ser imediatamente interrompido e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Relacionadas com a amlodipina:

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

Insuficiência cardíaca
Os doentes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com precaução. Num estudo a longo prazo, controlado com placebo, em doentes com insuficiência cardíaca grave (classes III e IV da NYHA), a incidência notificada de edema pulmonar foi mais elevada no grupo tratado com amlodipina do que no grupo do placebo (ver secção 5.1).

Os bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo a amlodipina, devem ser utilizados com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, porque podem aumentar o risco futuro de acontecimentos cardiovasculares e de mortalidade.

Compromisso hepático
A semivida da amlodipina está prolongada e os valores da AUC estão mais elevados em doentes com alteração da função hepática, não tendo sido estabelecidas recomendações posológicas. Por conseguinte, a amlodipina deve ser iniciada com a dose mais baixa do intervalo de doses, sendo necessário tomar precauções no início do tratamento e durante o aumento da dose. Em doentes com alteração grave da função hepática podem ser necessárias uma titulação lenta da dose e monitorização cuidadosa.

Idosos
Em idosos, o aumento da dose deve ser efetuado com precaução (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal
A amlodipina pode ser utilizada nestes doentes em doses normais. As alterações das concentrações plasmáticas da amlodipina não estão correlacionadas com o grau de alteração da função renal. A amlodipina não é dialisável.

Relacionadas com o Lisonorm:
Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, considerando-se essencialmente "livre de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações relacionadas com o lisinopril

Agentes anti-hipertensores
Quando lisinopril é combinado com outros agentes anti-hipertensores (p.ex. trinitrato de glicerilo e outros nitratos, ou outros vasodilatadores), poderá 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).

Medicamentos que podem aumentar o risco de angioedema
O uso concomitante de inibidores da ECA com sacubitril/valsartan é contraindicado, uma vez que aumenta o risco de angioedema (ver secções 4.3 e 4.4).
O uso concomitante de inibidores da ECA com inibidores alvo da rapamicina nos mamíferos (mTOR) (p. ex., temsirolímus, sirolímus, everolímus) ou inibidores da endopeptidase neutral (NEP) (por ex., racecadotril) ou ativador do plasminogénio tecidual ou vildagliptina pode levar a um aumento do risco de angioedema (ver secção 4.4).

APROVADO EM

INFARMED

Diuréticos
Quando um diurético é adicionado à terapêutica de um doente medicado com lisinopril, o efeito anti-hipertensor é geralmente aditivo.
Os doentes já medicados com diuréticos e especialmente aqueles em que a terapêutica diurética foi recentemente instituída podem, ocasionalmente, ter uma diminuição excessiva da tensão arterial quando se adiciona o lisinopril. A possibilidade de hipotensão sintomática com lisinopril pode ser minimizada interrompendo o diurético antes do início do tratamento com lisinopril (ver secções 4.4 e 4.2).

Suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio ou substitutos do sal contendo potássio e outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos de potássio
Embora o potássio sérico permaneça geralmente dentro dos limites normais, pode ocorrer hipercaliemia em alguns doentes tratados com lisinopril. Os diuréticos poupadores de potássio (p. ex., espironolactona, triamtereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a aumentos significativos do potássio sérico, particularmente em doentes com insuficiência renal. Deve-se ter cuidado também quando o lisinopril é coadministrado com outros agentes que aumentam o potássio sérico, como trimetoprim e cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), pois sabe-se que o trimetoprim atua como um diurético poupador de potássio como o amilorida. Por isso, a associação de lisinopril com os fármacos acima mencionados não é recomendada. Se a utilização concomitante for indicada, devem ser utilizados com precaução e monitorizar frequentemente o potássio sérico (ver secção 4.4).

Ciclosporina: Pode ocorrer hipercaliemia durante a administração simultânea de inibidores da ECA com ciclosporina. Recomenda-se a monitorização do potássio sérico.

Heparina: Pode ocorrer hipercaliemia durante a administração simultânea de inibidores da ECA com heparina. Recomenda-se a monitorização do potássio sérico.

Se o lisinopril for administrado com um diurético expoliador de potássio, a hipocaliemia induzida pelo diurético pode ser atenuada.

Lítio
Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. A utilização concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar o risco de toxicidade do lítio e intensificar a sua toxicidade, já aumentada pelos inibidores da ECA. A utilização de lisinopril com lítio não é recomendada, mas se esta associação provar ser necessária, deverá efetuar-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio (ver secção 4.4).

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) incluindo o ácido acetilsalicílico numa dose ≥3 g/dia
Quando os inibidores da ECA são administrados simultaneamente com medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (i.e., ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e AINEs não-seletivos), pode ocorrer uma atenuação do efeito anti-hipertensor. O uso concomitante de inibidores da ECA e

AINEs pode conduzir a um risco mais elevado de agravamento da função renal, incluindo possível falha renal aguda e a um aumento no potássio sérico, especialmente em doentes com história de fraca função renal. Estes efeitos são geralmente reversíveis. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente em idosos. Os doentes devem ser hidratados adequadamente e a monitorização da função renal deverá ser tida em consideração após o início da terapêutica concomitante e posteriormente em intervalos periódicos.

Ouro
Foram notificadas reações nitritóides (sintomas de vasodilatação incluindo rubores, náuseas, tonturas e hipotensão) após administração de ouro injetável (por exemplo, aurotiomalato de sódio) em doentes submetidos a terapêutica com inibidores da ECA.

Antidepressores tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos
A utilização concomitante de certos medicamentos anestésicos, antidepressores tricíclicos e antipsicóticos com inibidores da ECA pode resultar numa diminuição adicional da tensão arterial (ver secção 4.4).

Simpaticomiméticos
Os simpaticomiméticos podem diminuir os efeitos anti-hipertensores dos inibidores da ECA.

Antidiabéticos
Estudos epidemiológicos sugeriram que a administração concomitante de inibidores da ECA e medicamentos antidiabéticos (insulinas, hipoglicemiantes orais), pode causar um aumento do efeito de diminuição da glucose sanguínea com risco de hipoglicemia. A ocorrência deste fenómeno pareceu ser mais provável durante as primeiras semanas do tratamento associado e nos doentes com compromisso renal.

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, bloqueadores beta, nitratos
O lisinopril pode ser utilizado concomitantemente com ácido acetilsalicílico (em doses cardiológicas), trombolíticos, bloqueadores beta e/ou nitratos.

Interações relacionadas com a amlodipina

Efeitos de outros medicamentos sobre a amlodipina

Inibidores da CYP3A4
A utilização concomitante de amlodipina com inibidores potentes ou moderados da CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamilo e diltiazem) podem dar origem a um aumento significativo da exposição à amlodipina resultando num risco aumentado de hipotensão. A tradução clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Recomenda-se a monitorização clínica e o ajuste posológico poderá, portanto, ser necessário.
A claritromicina é um inibidor do CYP3A4. Existe um risco aumentado de hipotensão em doentes a receber claritromicina com amlodipina. É recomendada a observação cuidadosa dos doentes quando a amlodipina é administrada concomitantemente com claritromicina.

APROVADO EM

INFARMED

Indutores da CYP3A4
Com a coadministração de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática da amlodipina pode variar. Assim, a tensão arterial deve ser monitorizada e deve ser considerada a adequação da dose durante e após a medicação concomitante, em particular, com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, hipericão [Hypericum perforatum]).

Não se recomenda a administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja porque a biodisponibilidade pode aumentar em alguns doentes, resultando num aumento dos efeitos de diminuição da tensão arterial.

Dantroleno (perfusão)
Em animais, observaram-se fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercaliemia, após administração de verapamilo e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, recomenda-se que a coadministração de bloqueadores dos canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes suscetíveis a hipertermia maligna e no tratamento da hipertermia maligna.

Efeitos da amlodipina sobre outros medicamentos
O efeito de diminuição da tensão arterial da amlodipina contribui para os efeitos de diminuição da tensão arterial de outros medicamentos com propriedades anti-hipertensoras.

Tacrolímus
Quando administrado concomitantemente com amodipina, existe um risco de concentração sanguínea aumentada de tacrolímus. No entanto, o mecanismo farmacocinético desta interação não é completamente conhecido. 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.

Inibidores alvo da rapamicina nos mamíferos (mTOR)
Os inibidores mTOR como o sirolimus, temsirolimus e everolimus são substratos do CYP3A. A amlodipina é um inibidor fraco do CYP3A. Com a utilização concomitante de inibidores mTOR, a amlodipina pode aumentar a exposição dos inibidores mTOR.

Ciclosporina
Não foram efetuados estudos de interação com ciclosporina e amlodipina em voluntários saudáveis ou noutras populações, com 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 da ciclosporina em doentes submetidos a transplante renal e a tomar amlodipina, e se necessário a redução das doses de ciclosporina, conforme necessário.

Sinvastatina
A co-administração de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% da exposição à sinvastatina em comparação com a sinvastatina só. Limitar a dose de sinvastatina em doentes a fazerem amlodipina para 20 mg por dia.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A utilização de Lisonorm não é recomendada durante o primeiro trimestre da gravidez e é contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez.

Não existe experiência com a utilização de lisinopril e amlodipina em mulheres grávidas com base em estudos clínicos devidamente controlados. Contudo, a utilização das duas substâncias ativas durante a gravidez ou não é recomendada ou é contraindicada (para informações específicas sobre as substâncias, ver abaixo).

Quando é diagnosticada uma gravidez, o tratamento com Lisonorm deve ser imediatamente interrompido e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa (ver secção 4.4).
Lisonorm não deve ser iniciado durante a gravidez. A menos que a continuação da terapêutica com Lisonorm seja considerada essencial, o tratamento das doentes que planeiam engravidar deve ser alterado para outros tratamentos anti-hipertensores com um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez.

Relacionada com o lisinopril

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

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não foi conclusiva; contudo, não se pode excluir um pequeno aumento do risco. A menos que a continuação da terapêutica com o inibidor da ECA seja considerada essencial, o tratamento das doentes que planeiam engravidar deve ser alterado para outros tratamentos anti-hipertensores que tenham um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez. Quando é diagnosticada uma gravidez, o tratamento com inibidores da ECA deve ser imediatamente interrompido e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa.
Sabe-se que a exposição à terapêutica com inibidores da ECA durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez induz fetotoxicidade humana (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.). Se a exposição ao inibidor da ECA tiver ocorrido a partir do segundo trimestre da gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Os lactentes cujas mães tomaram inibidores da ECA devem ser rigorosamente observados quanto a hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Relacionada com a amlodipina

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi ainda estabelecida.

Em estudos em animais, observou-se toxicidade reprodutiva em doses elevadas (ver secção 5.3).
A utilização durante a gravidez só é recomendada quando não existe uma alternativa mais segura e quando a doença propriamente dita acarreta um maior risco para a mãe e para o feto.

Amamentação

Não está disponível informação relativa à utilização de lisinopril durante a amamentação. A amlodipina é excretada no leite materno. A proporção da dose materna que é recebida pelo lactente foi calculada com uma amplitude interquartil de 3%-7%, com um máximo de 15%. O efeito da amlodipina nos lactentes é desconhecido.
Lisonorm não é recomendado sendo preferíveis tratamentos alternativos com melhores perfis de segurança durante a amamentação, especialmente durante a amamentação de um recém-nascido ou de um prematuro.

Fertilidade

Não existe experiência no que respeita ao efeito de lisinopril e amlodipina sobre a fertilidade com base em estudos clínicos devidamente controlados.

Relacionada com a amlodipina

Foram notificadas alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores dos canais de cálcio. Os dados clínicos são insuficientes no que respeita ao efeito potencial da amlodipina sobre a fertilidade. Num estudo em ratos foram detetados efeitos adversos sobre a fertilidade dos machos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Relacionados com o lisinopril
Durante a condução e utilização de máquinas deve ter-se em consideração que podem ocorrer ocasionalmente tonturas ou cansaço.

Relacionados com a amlodipina
A amlodipina pode ter uma influência reduzida ou moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se os doentes a tomar amlodipina tiverem tonturas, cefaleias, fadiga ou náuseas, a capacidade de reação pode estar alterada. Recomenda-se precaução especialmente no início do tratamento.

De acordo com o acima mencionado, Lisonorm pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (especialmente durante o período inicial de tratamento).

4.8 Efeitos indesejáveis

Durante um estudo clínico controlado (n=195), a incidência de reações adversas em indivíduos medicados concomitantemente com as duas substâncias ativas não foi mais elevada do que em doentes em monoterapia. As reações adversas foram consistentes com as notificadas anteriormente com a amlodipina e/ou com o

lisinopril. As reações adversas foram geralmente ligeiras, transitórias e raramente necessitaram de descontinuação do tratamento. As reações adversas mais frequentes com a associação foram cefaleias (8%), tosse (5%) e tonturas (3%).

As frequências são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As seguintes reações adversas medicamentosas (RAMs) foram notificadas durante o tratamento com lisinopril e amlodipina administrados independentemente:

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	RAMs com lisinopril	RAMs com amlodipina
Doenças do sangue e do sistema linfático	Raros	Diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito	
	Muito raros	Depressão da medula óssea, agranulocitose (ver secção 4.4), leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia, linfadenopatia	Trombocitopenia, Leucocitopenia
Doenças do sistema imunitário	Muito raros	Doença autoimune	Reações alérgicas
	Desconhecido	Reação anafilática/anafilactóide	
Doenças endócrinas	Raros	Síndrome da secreção insuficiente de hormona antidiurética (SIHAD)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito raros	Hipoglicemia	Hiperglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Alterações do humor, perturbações do sono, halucinações	Insónia, alterações do humor (incluindo ansiedade), depressão
	Raros	Confusão mental	Confusão
	Desconhecido	Sintomas depressivos	
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas, cefaleias	Sonolência, tonturas, cefaleias (especialmente no

APROVADO EM

INFARMED

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	RAMs com lisinopril	RAMs com amlodipina
			início do tratamento)
	Pouco frequentes	Vertigens, parestesia, disgeusia	Síncope, tremores, disgeusia, hipoestesia, parestesia
	Raros	Distúrbio olfativo	
	Muito raros		Hipertonia, neuropatia periférica
	Desconhecido	Síncope	Afeção extrapiramidal
Afeções oculares	Frequentes		Perturbações visuais (incluindo diplopia)
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes		Acufeno
Cardiopatias	Frequentes		Palpitações
	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio, possivelmente secundário a hipotensão excessiva em doentes em alto risco (ver secção 4.4), taquicardia, palpitações	Arritmias (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular)
	Muito raros		Enfarte do miocárdio
Vasculopatias	Frequentes	Efeitos ortostáticos (incluindo a hipotensão)	Rubor
	Pouco frequentes	Acidente vascular cerebral, possivelmente secundário a hipotensão excessiva em doentes em alto risco (ver secção 4.4), fenómeno de Raynaud	Hipotensão
	Muito raros		Vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Tosse	Dispneia
	Pouco frequentes	Rinite	Tosse Rinite
	Muito raros	Broncospasmo, alveolite alérgica/pneumonia eosinofílica, sinusite	
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia, vómitos	Dor abdominal, Náuseas, Dispepsia,

APROVADO EM

INFARMED

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	RAMs com lisinopril	RAMs com amlodipina
			Alteração dos hábitos intestinais (diarreia e obstipação)
	Pouco frequentes	Dor abdominal, náuseas, indigestão	Vómitos, Xerostomia
	Raros	Xerostomia	
	Muito raros	Pancreatite, angioedema intestinal	Pancreatite, gastrite, hiperplasia gengival
Afeções hepatobiliares	Muito raros	Hepatite - tanto hepatocelular como colestática, icterícia e insuficiência hepática (ver secção 4.4)	Hepatite, Icterícia Aumento das enzimas hepáticas**
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Exantema cutâneo, prurido	Alopecia, exantema cutâneo, exantema, púrpura, descoloração cutânea, hiperhidrose, prurido, urticária
	Raros	Psoríase, urticária, alopecia, hipersensibilidade/ edema angioneurótico: edema angioneurótico da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe (ver secção 4.4)	
	Muito raros	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pênfigo, sudorese, pseudolinfoma cutâneo*	Eritema multiforme, angioedema, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidade,
	Desconhecido		Necrólise epidérmica tóxica
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes		Inchaço dos tornozelos, cãibras musculares
	Pouco frequentes		Artralgia, mialgia, lombalgia
Doenças renais e	Frequentes	Disfunção renal	

APROVADO EM

INFARMED

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	RAMs com lisinopril	RAMs com amlodipina
urinárias	Pouco frequentes		Perturbações da micção, noctúria, aumento da frequência urinária
	Raros	Insuficiência renal aguda, uremia	
	Muito raros	Oligúria/anúria	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Impotência	Impotência, ginecomastia
	Raros	Ginecomastia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes		Edema
	Frequentes		Fadiga, astenia
	Pouco frequentes	Fadiga, astenia	Dor no peito, dor, mal-estar
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequentes	Aumento da ureia sanguínea, aumento da creatinina sérica, hipercaliemia, aumento das enzimas hepáticas	Aumento de peso, diminuição de peso
	Raros	Aumento da bilirrubina sérica, hiponatremia	

* Pode ocorrer um complexo de sintomas que pode incluir um ou mais dos seguintes: febre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpos antinucleares positivos (ANA), velocidade de sedimentação eritrocitária elevada, eosinofilia, leucocitose, exantema cutâneo, fotossensibilidade ou outras manifestações dermatológicasr.
** Principalmente consistente com colestase.

Os dados de segurança dos ensaios clínicos sugerem que o lisinopril é geralmente bem tolerado em doentes pediátricos hipertensos, e que o perfil de segurança nesta faixa etária é comparável ao verificado em adultos.

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

APROVADO EM

INFARMED

1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existem dados sobre sobredosagem com Lisonorm no ser humano.

Relacionados com a sobredosagem com lisinopril
Existem dados limitados sobre sobredosagem no ser humano. Os sintomas associados a sobredosagem com inibidores da ECA podem incluir hipotensão, choque circulatório, perturbações eletrolíticas, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse.
O tratamento recomendado da sobredosagem é a perfusão intravenosa de solução salina normal. Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado em posição de choque. Se disponível, também se pode considerar o tratamento com angiotensina II por perfusão e/ou catecolaminas por via intravenosa. Se a ingestão for recente, tomar medidas para eliminar o lisinopril (p. ex., emese, lavagem gástrica, administração de absorventes e de sulfato de sódio). O lisinopril pode ser removido da circulação geral por hemodiálise (ver secção 4.4). Deve ter-se em consideração a terapêutica por aplicação de um pacemaker na bradicardia resistente ao tratamento. Os sinais vitais e as concentrações séricas de eletrólitos e creatinina devem ser monitorizados.

Relacionados com a sobredosagem com amlodipina
No ser humano, a experiência com sobredosagem intencional é limitada.

Sintomas
Os dados disponíveis sugerem que uma sobredosagem importante pode causar vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Foi notificada hipotensão sistémica, acentuada e provavelmente prolongada, incluindo choque com evolução fatal.

Tratamento
A hipotensão clinicamente importante, devida a sobredosagem com amlodipina, exige suporte cardiovascular ativo incluindo a monitorização frequente da função cardíaca e respiratória, elevação das extremidades e atenção ao volume de fluidos circulantes e ao débito urinário.
A administração de um vasoconstritor poderá ser útil para restabelecer o tónus vascular e a tensão arterial, desde que a sua utilização não seja contra-indicada. A administração intravenosa de gluconato de cálcio poderá ser benéfica na reversão dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.
A lavagem gástrica pode ser útil em alguns casos. Em voluntários saudáveis, demonstrou-se que a utilização de carvão ativado até 2 horas após a ingestão de 10 mg de amlodipina diminui a velocidade de absorção da amlodipina.
Como a amlodipina tem uma elevada ligação às proteínas plasmáticas, é pouco provável que a diálise seja benéfica.

A sobredosagem com Lisonorm pode resultar em vasodilatação periférica excessiva com hipotensão acentuada, choque circulatório, perturbações eletrolíticas,

insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse. Recomenda-se o tratamento sintomático (colocação do doente em posição de decúbito, monitorização, e, quando necessário, suporte das funções cardíaca e respiratória, tensão arterial, equilíbrio hidro-eletrolítico e concentrações da creatinina). No caso de hipotensão grave, as extremidades inferiores devem ser elevadas e, nos casos em que administração intravenosa de fluidos não produz a resposta suficiente, pode ser necessário o tratamento de suporte associado à administração de vasopressores periféricos, a menos que contraindicado. Se disponível, também se pode considerar o tratamento com angiotensina II em perfusão. A administração intravenosa de gluconato de cálcio pode ser benéfica na reversão dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.
O lisinopril pode ser removido da circulação sistémica por hemodiálise. Durante a diálise deve evitar-se a utilização de membranas de poliacrilonitrilo de fluxo elevado.

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 dos canais de cálcio
3.5.1 Aparelho Cardiovascular. Vasodilatadores. Antianginosos

código ATC: C09BB03

Lisonorm é uma associação de dose fixa contendo as substâncias ativas lisinopril e amlodipina.

Lisinopril

Mecanismo de ação
O lisinopril é um inibidor da peptidil-dipeptidase. Inibe a enzima de conversão da angiotensina (ECA) que catalisa a conversão de angiotensina I no péptido vasoconstritor angiotensina II. A angiotensina II também estimula a secreção de aldosterona pelo cortex adrenal. A inibição da ECA resulta na diminuição dos níveis plasmáticos de angiotensina II que diminuem a atividade vasopressora e reduzem a secreção de aldosterona. Esta redução pode resultar num aumento da concentração sérica de potássio.

Efeitos farmacodinâmicos
Pensa-se que embora o mecânismo através do qual o lisinopril baixa a tensão arterial é sobretudo de supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o lisinopril é antihipertensor mesmo nos doentes com hipertensão por renina baixa. A ECA é identica à quininase II, uma enzima que degrada a bradiquicina. Embora os níveis elevados de bradiquinina, um péptido vasodilatador potente, desempenhem um papel nos efeitos terapeuticos do lisinopril, tal continua por elucidar.

Eficácia e segurança clínicas

APROVADO EM

INFARMED

O efeito do lisinopril na mortalidade e morbilidade na insuficiencia cardiaca foi estudado comparando uma dose alta (32,5 mg ou 35 mg uma vez ao dia) com uma dose baixa (2,5 mg ou 5 mg uma vez ao dia). Num estudo com 3.164 doentes, com um periodo médio de follow-up de 46 meses para os doentes sobreviventes, a dose alta de lisinopril produziu uma redução do risco de 12% no endpoint combinado da mortalidade por todas as causas e da hospitalização por todas as causas (p=0,002) e uma redução do risco de 8% na mortalidade por todas as causas e na hospitalização cardio vascular (p=0,036) quando comparada com a dose baixa. Foram observadas reduções do risco para a mortalidade por todas as causas (8%; p=0,128) e para a mortalidade cardiovascular (10%; p=0,073). Numa análise post-hoc, o número de hostipalizações por insuficiencia cardiaca foi reduzido em 24% (p=0,002) nos doentes tratados com a dose alta de lisinopril em comparação com a dose baixa. Os beneficios sintomáticos nos doentes tratados com doses altas e baixas de lisinopril foram semelhantes.

Os resultados do estudo demonstraram que o perfil global de eventos adversos para os doentes tratados com doses altas ou baixas de lisinopril foi semelhante quer na natureza, quer em número. Os eventos previsíveis resultantes da inibição da ECA, como a hipotensão ou a função renal alterada, foram controlados e raramente conduziram ao abandono do tratamento. A tosse foi menos frequente nos doentes tratados com doses altas de lisinopril em relação às doses baixas.

No estudo GISSI-3, que utilizou um desenho fatorial 2x2 para comparar os efeitos do lisinopril e do trinitrato de glicerilo administrado sozinho ou em combinação durante 6 semanas versus o controlo, em 19.394 doentes a quem se administrou o tratamento nas 24 horas após um enfarte agudo do miocárdio, o lisinopril produziu uma redução do risco estatisticamente significativa na mortalidade de 11% versus o controlo (2p=0,03). A redução do risco com o trinitrato de glicerilo não foi significativa mas a combinação do lisinopril e do trinitrato de glicerilo produziu uma redução significativa do risco na mortalidade de 17% versus o controlo (2p=0,02). Nos sub-grupos de idosos (com idade >70 anos) e nas mulheres, pré-definidos como doentes de alto risco de mortalidade, foi observado um benefício significativo para o endpoint combinado da mortalidade e da função cardíaca. O endpoint combinado para todos os doentes, tal como os sub-grupos de alto risco, demonstraram também aos 6 meses um benefício significativo para os doentes tratados com lisinopril ou lisinopril mais trinitrato de glicerilo durante 6 semanas, indicando um efeito de prevenção do lisinopril. Como esperado de qualquer tratamento vasodilatador, o aumento de incidentes de hipotensão e disfunção renal foi associado ao tratamento de lisinopril mas estes não foram associados a um aumento proporcional na mortalidade.

Num ensaio multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, que comparou o lisinopril com um bloqueador dos canais de cálcio em 335 doentes hipertensos com diabetes mellitus Tipo 2 e com nefropatia incipiente caracterizada por microalbuminúria, o lisinopril administrado em doses de 10 mg a 20 mg uma vez por dia durante 12 meses, diminuiu a tensão arterial sistólica/diastólica em 13/10 mmHg e a taxa de excreção urinária de albumina em 40%. Quando se comparou com o bloqueador dos canais de cálcio, que produziu uma diminuição semelhante da tensão arterial, os doentes tratados com lisinopril apresentaram uma diminuição significativamente superior da taxa de excreção urinária de albumina, demonstrando que a ação inibidora da ECA do lisinopril, para além da sua ação anti-hipertensora,

APROVADO EM

INFARMED

diminuiu a microalbuminúria através de um mecanismo direto sobre os tecidos renais.

O tratamento com lisinopril não afeta o controlo glicemico, demonstrado pela falta de efeito significativo nos níveis da hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Fármacos com ação no sistema renina-angiotensina (SRA)
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 ECAe 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.

População pediátrica
Num estudo clínico envolvendo 115 doentes pediátricos hipertensos com idades compreendidas entre os 6 e os 16 anos, os doentes com peso corporal inferior a 50 kg receberam 0,625 mg, 2,5 mg ou 20 mg de lisinopril, uma vez por dia, e doentes com peso corporal de 50 kg ou superior receberam 1,25 mg, 5 mg ou 40 mg de lisinopril, uma vez por dia. Após 2 semanas de administração única diária, lisinopril baixou a pressão arterial de uma forma dose-dependente com eficácia anti-hipertensora consistente, demonstrada com doses superiores a 1,25 mg.

Este efeito foi confirmado numa fase de suspensão da terapêutica, em que a pressão arterial diastólica subiu cerca de 9 mmHg mais em doentes aleatorizados para placebo, do que em doentes que estavam aleatorizados para doses médias ou altas de lisinopril. O efeito anti-hipertensor dose-dependente de lisinopril foi consistente em vários subgrupos demográficos: idade, fase de desenvolvimento, género e raça.

APROVADO EM

INFARMED

Amlodipina

A amlodipina é um inibidor do influxo dos iões cálcio do grupo di-hidropiridina (bloqueador dos canais lentos de cálcio ou antagonista dos iões cálcio) e inibe o influxo transmembranar de iões cálcio no músculo cardíaco e músculo liso vascular.

O mecanismo da ação anti-hipertensora da amlodipina resulta de um efeito relaxante direto sobre o músculo liso vascular. Não está totalmente esclarecido o mecanismo segundo o qual a amlodipina alivia a angina, mas a amlodipina reduz a carga isquémica total pelas duas ações seguintes:

- A amlodipina dilata as arteriolas periféricas e reduz assim a resistência periférica total (pós-carga) contra a qual o coração trabalha. Como a frequência cardíaca permanece estável, o consumo energético e as necessidades de oxigénio do miocárdio são reduzidos.

- O mecanismo de ação da amlodipina, provavelmente, também envolve a dilatação das prinicipais artérias e arteríolas coronárias, em ambas as regiões normais e isquémicas. Esta dilatação aumenta a quantidade de oxigénio dispensada ao miocárdio nos doentes com espasmo das artérias coronárias (angina variante ou angina de Prinzmetal).

Em doentes com hipertensão, a administração de uma dose única diária obtém diminuições clinicamente significativas da tensão arterial, tanto na posição de decúbito como de pé, durante todo o período de 24 horas. Devido ao início de ação lento, a hipotensão aguda não é uma característica da administração da amlodipina.

Nos doentes com angina, uma única administração diária de amlodipina aumenta o tempo de exercício total, o tempo para aparecimento de angina, o tempo para aparecimento de depressão do segmento ST de 1 mm, e diminui tanto a frequência dos ataques de angina como o consumo de comprimidos de trinitrato de glicerilo.

A amlodipina não foi associada a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos e é adequada para utilização em doentes com asma, diabetes e gota.

Insuficiência cardíaca

Os estudos hemodinâmicos e os ensaios clínicos controlados que utilizaram o esforço em doentes com insuficiência cardíaca das classes II-IV da NYHA demonstraram que a amlodipina não causa deterioração clínica, avaliada pela tolerância ao esforço, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo controlado por placebo (PRAISE), desenhado para avaliar os doentes com insuficiência cardíaca das classes III-IV da NYHA, tratados com digoxina, diuréticos e inibidores da ECA demonstrou que a amlodipina não aumentou o risco de mortalidade ou mortalidade e morbilidade combinadas, nos doentes com insuficiência cardíaca. A amlodipina, num estudo de acompanhamento, de longo prazo e controlado por placebo (PRAISE-2) em doentes com insuficiência cardíaca das classes II e IV da NYHA, sem sintomas clínicos ou sinais objetivos sugestivos de doença isquémica subjacente, com doses estáveis de inibidores da ECA, digitálicos e diuréticos, não teve efeito na mortalidade cardiovascular total. Nesta mesma população, a amlodipina foi associada a um maior número de relatos de edema pulmonar.

APROVADO EM

INFARMED

Ensaio com um tratamento anti-hipertensor e hipolipemiante para prevenção de ataques cardíacos (ALLHAT)
Foi realizado um estudo de morbilidade e mortalidade, aleatorizado, com dupla ocultação, denominado The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) para comparar terapêuticas mais recentes: a amlodipina na dose de 2,5-10 mg/dia (bloqueador dos canais de cálcio) ou lisinopril na dose de 10-40 mg/dia (inibidor da ECA) como terapêuticas de primeira linha, com a terapêutica com um diurético tiazídico, a clorotalidona na dose de 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 doença coronária, incluindo: enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral anteriores (> 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 critério de avaliação primário consistiu numa combinação de doença coronária fatal e enfarte do miocárdio não fatal. Não se observaram diferenças significativas no critério de avaliação primário entre a terapêutica com amlodipina e a terapêutica com clorotalidona: RR: 0,98, IC 95% [0,90-1,07], p=0,65. Entre os critérios de avaliação secundários, a incidência de insuficiência cardíaca (componente do desfecho de um critério de avaliação cardiovascular composto) foi significativamente mais alta no grupo da amlodipina quando comparada com a do grupo da clorotalidona (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38; 95% IC [1,25-1,52] p<0,001). Contudo, não se observaram diferenças significativas na mortalidade por todas as causas entre a terapêutica com amlodipina e a terapêutica com clorotalidona: RR: 0,96, IC 95% [0,89-1,02], p=0,20.

População pediátrica (com idade de 6 ou mais anos)
Num estudo que incluiu 268 crianças com 6 a 17 anos de idade predominantemente com hipertensão secundária, a comparação das doses de 2,5 mg e de 5 mg de amlodipina com placebo, revelou que as duas doses diminuíram significativamente mais a tensão arterial sistólica do que o placebo. A diferença entre as duas doses não foi estatisticamente significativa.
Os efeitos a longo prazo da amlodipina no crescimento, puberdade e desenvolvimento geral não foram estudados. A eficácia a longo prazo da terapêutica com amlodipina na infância para diminuir a morbilidade e mortalidade cardiovasculares na idade adulta também não foi estabelecida.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Lisinopril
O lisinopril é um inibidor da ECA, oralmente ativo, que não contém sulfidril.

Absorção
Após administração oral de lisinopril, as concentrações séricas máximas ocorrem num período de cerca de 7 horas, embora se observe uma tendência para um ligeiro atraso no tempo necessário para atingir as concentrações séricas máximas em doentes com enfarte agudo do miocárdio. Com base na recuperação urinária, a

extensão da absorção média do lisinopril é de, aproximadamente, 25%, com uma variabilidade interindividual de 6 - 60% em todas as doses estudadas (5 - 80 mg). A biodisponibilidade absoluta diminui para aproximadamente 16% em doentes com insuficiência cardíaca. A absorção do lisinopril não é afetada pela presença de alimentos.

Distribuição
O lisinopril não parece estar ligado a outras proteínas séricas além da enzima de conversão da angiotensina (ECA) circulante. Estudos efetuados em ratos indicam que o lisinopril não atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica.

Eliminação
O lisinopril não é sujeito a qualquer metabolismo e é excretado totalmente na urina sob a forma inalterada. Após administração de doses múltiplas, o lisinopril tem uma semivida de acumulação efetiva de 12,6 horas. A depuração do lisinopril é de aproximadamente 50 mL/min em indivíduos saudáveis. As concentrações séricas, ao diminuírem, apresentam uma fase terminal prolongada, que não contribui para acumulação da substância ativa. Esta fase terminal representa provavelmente uma saturação das ligações à ECA e não é proporcional à dose.

Características farmacocinéticas em populações especiais

Compromisso hepático
A alteração da função hepática em doentes cirróticos produziu uma diminuição da absorção de lisinopril (cerca de 30% como determinado pela recuperação urinária), mas resultou num aumento da exposição (de aproximadamente 50%) em comparação com indivíduos saudáveis, devido a uma diminuição da depuração.

Compromisso renal
A função renal alterada diminui a eliminação de lisinopril, que é excretado pelos rins, embora esta diminuição seja clinicamente importante apenas quando a velocidade de filtração glomerular é inferior a 30 mL/min. Na insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina 30 a 80 mL/min), a AUC média aumentou em apenas 13%, enquanto na insuficiência renal grave foi observado um aumento de 4,5 vezes da AUC média (depuração da creatinina 5-30 mL/min). O lisinopril pode ser removido por diálise. Durante um período de 4 horas de hemodiálise, as concentrações plasmáticas de lisinopril diminuíram em média 60%, com uma depuração por diálise entre 40 e 55 mL/min.

Insuficiência cardíaca
Os doentes com insuficiência cardíaca têm uma exposição ao lisinopril superior à observada em indivíduos saudáveis (um aumento médio da AUC de 125%), embora, com base na reabsorção urinária de lisinopril, se observe uma diminuição da absorção de aproximadamente 16% em comparação com indivíduos saudáveis.

População pediátrica
O perfil farmacocinético do lisinopril foi estudado em 29 doentes pediátricos hipertensos, com idades entre os 6 e 16 anos, com uma VFG superior a 30 mL/min/1,73m2. Após doses entre 0,1 mg e 0,2 mg/kg, as concentrações plasmáticas máximas de lisinopril no estado de equilíbrio ocorreram em 6 horas e a

extensão de absorção com base na reabsorção urinária foi de cerca de 28%. Estes valores são semelhantes aos obtidos anteriormente em adultos.
Neste estudo, os valores da AUC e Cmax em crianças foram consistentes com os observados em adultos.

Idosos
Os doentes de idade mais avançada apresentam níveis sanguíneos mais elevados e níveis mais elevados da área sob a curva da concentração plasmática-tempo (aumento de aproximadamente 60%), quando comparados com os indivíduos mais jovens.

Amlodipina

Absorção, distribuição e ligação às proteínas plasmáticas:
Após administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida, atingindo-se níveis sanguíneos máximos 6-12 horas após a administração da dose. A biodisponibilidade absoluta foi calculada entre 64% e 80%.
O volume de distribuição é de aproximadamente 21 L/kg. Estudos in vitro demonstraram que aproximadamente 97,5% da amlodipina circulante está ligada às proteínas plasmáticas.
A biodisponibilidade da amlodipina não é afetada pela ingestão de alimentos.

Biotransformação e eliminação
A semivida de eliminação plasmática terminal é de cerca de 35-50 horas e é consistente com a administração de uma dose diária. A amlodipina é extensivamente metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos sendo 10% do composto de origem e 60% dos metabolitos excretados na urina.

Características farmacocinéticas em populações especiais

Alteração da função hepática
Os dados clínicos disponíveis sobre a administração da amlodipina em doentes com alteração da função hepática são muito limitados. Doentes com insuficiência hepática apresentam uma depuração da amlodipina diminuída resultando numa semivida mais prolongada e num aumento da AUC de aproximadamente 40-60%.

Idosos
O tempo até se atingirem as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina é semelhante em doentes idosos e em doentes mais jovens. Em doentes idosos, a depuração da amlodipina tende a diminuir com os aumentos resultantes da AUC e da semivida de eliminação.
Os aumentos da AUC e da semivida de eliminação em doentes com insuficiência cardíaca congestiva foram os previstos para o grupo etário de doentes estudado.

População pediátrica
Um estudo farmacocinético populacional foi conduzido em 74 crianças hipertensas com idades entre 1 e 17 anos (com 34 doentes com 6 a 12 anos de idade e 28 doentes com 13 a 17 anos de idade) medicadas com amlodipina em doses de 1,25 mg a 20 mg administradas uma vez ou duas vezes por dia. Em crianças com 6 a 12 anos de idade e em adolescentes com 13 a 17 anos de idade, a depuração oral (Cl/F) normal foi respetivamente de 22,5 e 27,4 L/h no sexo masculino e

respetivamente de 16,4 e 21,3 L/h no sexo feminino. Observou-se uma grande variabilidade da exposição entre indivíduos. Os dados comunicados em crianças com menos de 6 anos são limitados.

Associação de dose fixa
Não foram descritas interações farmacocinéticas entre as substâncias ativas de Lisonorm. Os parâmetros farmacocinéticos (AUC, Cmax, tmax, semivida) não foram diferentes dos observados após administração separada dos componentes individuais.

A absorção gastrointestinal de Lisonorm não é influenciada pelos alimentos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não se realizaram estudos não clínicos com a associação de lisinopril-amlodipina.

Lisinopril
Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia geral, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.
Demonstrou-se que os inibidores da ECA, como classe, induzem efeitos adversos sobre o desenvolvimento fetal tardio, resultando em morte fetal e efeitos congénitos, que afetam em particular o crânio. Também foi notificada fetotoxicidade, atraso do crescimento intrauterino e patência do canal arterial. Pensa-se que estas anomalias do desenvolvimento são, em parte, consequência de uma ação direta dos inibidores da ECA sobre o sistema renina-angiotensina do feto e, em parte, devidas a uma isquemia resultante da hipotensão materna e de diminuições do fluxo sanguíneo feto-placentário e da distribuição de oxigénio/nutrientes para o feto.

Amlodipina

Toxicologia reprodutiva
Estudos reprodutivos em ratos e ratinhos revelaram 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 no ser humano, com base em mg/kg.

Compromisso da fertilidade
Não se observaram efeitos sobre a fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas durante 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes* a dose humana máxima recomendada de 10 mg/dia numa base de mg/m2). Num outro estudo, em que ratos macho foram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias numa dose comparável com a dose humana numa base de mg/kg, detetou-se uma diminuição dos níveis plasmáticos de hormona estimuladora de folículos e de testosterona, assim como diminuição da densidade dos espermatozoides e do número de espermátides maduras e de 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

APROVADO EM

INFARMED

2,5 mg/kg/dia não revelaram qualquer evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para ratinhos, semelhante à dose clínica máxima recomendada de 10 mg/dia numa base de mg/m2, e para os ratos o dobro* desta dose) aproximou-se da dose máxima tolerada em ratinhos mas não em ratos.
Estudos de mutagenicidade não revelaram efeitos relacionados com a substância ativa tanto a nível dos genes como dos cromossomas.

* Com base num peso do doente de 50 kg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina
Amido de sódio glicolado (tipo A)
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25 ºC.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ou 100 comprimidos em blisters brancos de PVC/PE/PVDC-alumínio numa embalagem exterior.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratório MEDINFAR - Produtos Farmacêuticos, SA
Rua Henrique de Paiva Couceiro, nº 29, Venda Nova
2700-451 Amadora

APROVADO EM

INFARMED

Portugal

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

N.º de registo: 5564976 - 20 comprimidos, 20 mg + 5 mg, blister PVC/PE/PVDC-alumínio
N.º de registo: 5453063 - 28 comprimidos, 20 mg + 5 mg, blister PVC/PE/PVDC-alumínio
N.º de registo: 5453071 - 30 comprimidos, 20 mg + 5 mg, blister PVC/PE/PVDC-alumínio
N.º de registo: 5453105 - 50 comprimidos, 20 mg + 5 mg, blister PVC/PE/PVDC-alumínio
N.º de registo: 5453113 - 56 comprimidos, 20 mg + 5 mg, blister PVC/PE/PVDC-alumínio
N.º de registo: 5565007 - 60 comprimidos, 20 mg + 5 mg, blister PVC/PE/PVDC-alumínio
N.º de registo: 5453121 - 90 comprimidos, 20 mg + 5 mg, blister PVC/PE/PVDC-alumínio
N.º de registo: 5453139 - 98 comprimidos, 20 mg + 5 mg, blister PVC/PE/PVDC-alumínio
N.º de registo: 5453147 - 100 comprimidos, 20 mg + 5 mg, blister PVC/PE/PVDC-alumínio

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

Data da primeira autorização: 20 de março de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1 de dezembro de 2020

APROVADO EM

INFARMED

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lisonorm 20 mg + 10 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 20 mg de lisinopril (sob a forma de di-hidrato) e 10 mg de amlodipina (sob a forma de besilato).

Excipientes com efeito conhecido: sódio.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimido biconvexo, redondo, branco ou quase branco, com a gravação "CF3" num lado e sem gravação no outro lado. Diâmetro de aproximadamente 11 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos.

Lisonorm é indicado como terapêutica de substituição de doentes adultos com a tensão arterial adequadamente controlada com lisinopril e amlodipina administrados simultaneamente no mesmo nível de doses.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de um comprimido por dia. A dose diária máxima é de um comprimido. Em geral, preparações de associações de dose fixa não são adequadas para o início de terapêutica.
Lisonorm é indicado apenas em doentes nos quais a dose de manutenção ótima de lisinopril e amlodipina foi titulada, respetivamente, para 20 mg e 10 mg.
Caso seja necessário o ajuste posológico, pode considerar-se a titulação da dose com os componentes individuais.

Populações especiais

Compromisso renal

APROVADO EM

INFARMED

Para obter a dose inicial e a dose de manutenção ótimas em doentes com compromisso renal, os doentes devem ser titulados individualmente utilizando os componentes individuais lisinopril e amlodipina.
A monitorização da função renal e dos níveis séricos de potássio e sódio deve prosseguir durante a terapêutica com Lisonorm. No caso de deterioração da função renal, Lisonorm deve ser suspenso e substituído por uma terapêutica com os componentes individuais adequadamente ajustados. A amlodipina não é dialisável.

Compromisso hepático
Não foram estabelecidas recomendações posológicas em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado; por conseguinte, a dose deve ser selecionada com precaução e deve ser iniciada no limite inferior do intervalo de doses (ver secções 4.4 e 5.2). Para obter a dose inicial e a dose de manutenção ótimas em doentes com compromisso hepático, os doentes devem ser titulados individualmente utilizando a associação livre de lisinopril e amlodipina.
A farmacocinética da amlodipina não foi estudada no compromisso hepático grave. A amlodipina deve ser iniciada na dose mais baixa e titulada lentamente em doentes com alteração grave da função hepática.

População pediátrica (<18 anos)
A segurança e eficácia de Lisonorm em crianças com menos de 18 anos não foram ainda estabelecidas.

Idosos (> 65 anos)
Os doentes idosos devem ser tratados com precaução.
Em estudos clínicos não se observou qualquer alteração do perfil de eficácia ou segurança da amlodipina ou do lisinopril relacionada com a idade. Para obter a dose de manutenção ótima em doentes idosos, deve efetuar-se a titulação individual utilizando a associação livre de lisinopril e amlodipina.

Modo de administração
Para administração oral.

Como os alimentos não afetam a absorção da preparação, Lisonorm pode ser tomado independentemente das refeições, ou seja, antes, durante ou depois das refeições.

4.3 Contraindicações

Relacionadas com o lisinopril:
- Hipersensibilidade ao lisinopril ou a qualquer outro inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA).
- Antecedentes de angioedema associado a terapêutica anterior com um ECA.
- Angioedema hereditário ou idiopático.
- 2o e 3o trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- O uso concomitante de Lisonorm 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).
- O uso concomitante de terapêutica com sacubitril/valsartan. Lisonorm não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver também secções 4.4 e 4.5).

Relacionadas com a amlodipina:
- Hipersensibilidade à amlodipina ou a qualquer outro derivado da di-hidropiridina.
- Hipotensão grave.
- Choque (incluindo choque cardiogénico).
- Obstrução da via de ejeção do ventrículo esquerdo (p. ex., estenose aórtica de grau elevado)
- Insuficiência cardíaca com instabilidade hemodinâmica após enfarte agudo do miocárdio

Relacionadas com Lisonorm:
Todas as contraindicações acima especificadas relacionadas com cada componente individual também estão relacionadas com a associação fixa de Lisonorm.
- Hipersensibilidade a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

As advertências respeitantes a cada componente individual abaixo especificadas devem ser consideradas na utilização da associação fixa de Lisonorm.

Relacionadas com o lisinopril:

Hipotensão sintomática
Observa-se raramente hipotensão sintomática em doentes hipertensos sem complicações. Em doentes hipertensos medicados com lisinopril é mais provável que ocorra hipotensão em doentes com depleção de volume causada, por exemplo, por terapêutica diurética, restrição dietética de sal, diálise, diarreia ou vómitos, ou que tenham uma hipertensão grave dependente da renina (ver secções 4.5 e 4.8). Em doentes com insuficiência cardíaca com ou sem insuficiência renal associada, observou-se hipotensão sintomática. Esta é mais provável que ocorra em doentes com graus mais graves de insuficiência cardíaca, como refletido pela utilização de doses elevadas de diuréticos da ansa, hiponatremia ou compromisso renal funcional. Em doentes com risco acrescido de hipotensão sintomática, o início da terapêutica e o ajuste da dose devem ser rigorosamente monitorizados. Aplicam-se considerações semelhantes a doentes com doença isquémica cardíaca ou vascular cerebral, nos quais uma queda excessiva da tensão arterial poderá resultar num enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado na posição de decúbito e, se necessário, deverá ser-lhe administrada uma perfusão intravenosa de solução salina normal. Uma resposta hipotensora transitória não é uma contraindicação a doses adicionais que, normalmente, podem ser administradas sem problemas assim que a tensão arterial tiver subido após expansão do volume.
Em alguns doentes com insuficiência cardíaca que têm uma tensão arterial normal ou baixa, pode ocorrer uma diminuição adicional da tensão arterial com o lisinopril. Este efeito é de prever e geralmente não constitui um motivo para descontinuar o tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática, pode ser necessário diminuir a dose de lisinopril ou descontinuar o lisinopril.

Hipotensão no enfarte agudo do miocárdio
O tratamento com lisinopril não deve ser iniciado em doentes com enfarte agudo do miocárdio, que estão em risco de deterioração hemodinâmica grave adicional após

tratamento com um vasodilatador. Estes são doentes com tensão arterial sistólica igual ou inferior a 100 mmHg ou doentes em choque cardiogénico. Durante os três primeiros dias após o enfarte, a dose deve ser diminuída se a tensão arterial sistólica for igual ou inferior a 120 mmHg. As doses de manutenção devem ser diminuídas para 5 mg ou temporariamente para 2,5 mg se a tensão arterial sistólica for igual ou inferior a 100 mmHg. Se a hipotensão persistir (tensão arterial sistólica menos de 90 mmHg durante mais de 1 hora), então o lisinopril deve ser suspenso.

Estenose das válvulas aórtica e mitral/cardiomiopatia hipertrófica
Como com outros inibidores da ECA, o lisinopril deve ser administrado com precaução em doentes com estenose da válvula mitral e obstrução da ejeção do ventrículo esquerdo como estenose aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica.

Compromisso renal
Em casos de compromisso da função renal (depuração da creatinina < 80 ml/min), a posologia inicial do lisinopril deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina do doente e, subsequentemente, em função da resposta do doente ao tratamento. A monitorização de rotina do potássio e da creatinina constitui parte integrante da prática clínica normal nestes doentes.
Em doentes com insuficiência cardíaca, a hipotensão após o início da terapêutica com inibidores da ECA pode conduzir a uma deterioração adicional da função renal. Nesta situação foi notificada insuficiência renal aguda, geralmente reversível.
Em alguns doentes com estenose bilateral das artérias renais ou com estenose da artéria no caso de rim único, que foram tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, observaram-se aumentos da ureia sanguínea e da creatinina sérica, geralmente reversíveis após descontinuação da terapêutica. Estes aumentos são especialmente prováveis em doentes com insuficiência renal. Se também estiver presente hipertensão renovascular, existe um risco acrescido de hipotensão grave e insuficiência renal. Nestes doentes, o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica rigorosa com doses baixas e titulação cuidadosa da dose. Dado que o tratamento com diuréticos pode ser um fator contributivo para o acima descrito, estes devem ser descontinuados e a função renal deve ser monitorizada nas primeiras semanas de terapêutica com lisinopril.
Alguns doentes hipertensos sem doença vascular renal pré-existente aparente desenvolveram aumentos da ureia sanguínea e da creatinina sérica, geralmente pequenos e transitórios, em especial quando o lisinopril foi administrado concomitantemente com um diurético. É mais provável que esta situação ocorra em doentes com compromisso renal pré-existente. Poderá ser necessária a diminuição da posologia e/ou a descontinuação do diurético e/ou do lisinopril.
No enfarte agudo do miocárdio, o tratamento com lisinopril não deve ser iniciado em doentes com evidência de disfunção renal, definida como uma concentração da creatinina sérica superior a 177 micromoles/l e/ou uma proteinúria superior a 500 mg/24 horas. No caso de se desenvolver disfunção renal durante o tratamento com lisinopril (concentração da creatinina sérica superior a 265 micromoles/l ou uma duplicação do valor obtido antes do tratamento), o médico deverá considerar a suspensão de lisinopril.

Hipersensibilidade, angioedema
Casos de angioedema da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe foram notificados raramente em doentes tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, incluindo o lisinopril. Estes podem ocorrer em qualquer altura

durante a terapêutica. Nestes casos, o lisinopril deve ser imediatamente descontinuado e deve instituir-se o tratamento e monitorização apropriados a fim de assegurar a resolução completa dos sintomas antes de ser dada alta aos doentes. Mesmo nos casos em que ocorre edema apenas da língua, sem dificuldade respiratória, os doentes podem necessitar de observação prolongada, dado que o tratamento com anti-histamínicos e corticosteroides pode não ser suficiente.
Foram notificados, muito raramente, casos de morte devido a angioedema associado a edema da laringe ou a edema da língua. Os doentes com envolvimento da língua, glote ou laringe poderão apresentar obstrução das vias respiratórias, especialmente no caso de doentes com antecedentes de cirurgia das vias respiratórias. Nestes casos deverá administrar-se imediatamente terapêutica de emergência. Esta pode incluir a administração de adrenalina e/ou a manutenção de uma via respiratória patente. O doente deve ser mantido sob supervisão médica rigorosa até à resolução completa e sustida dos sintomas.
Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina causam uma taxa mais elevada de angioedema em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças.
Doentes com antecedentes de angioedema não associado a uma terapêutica com inibidor da ECA podem estar em risco acrescido de angioedema, enquanto estiverem a ser medicados com um inibidor da ECA (ver secção 4.3).
O uso concomitante de inibidores da ECA com sacubitril/valsartan é contraindicado devido ao aumento do risco de angioedema. O tratamento com sacubitril/valsartan não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de lisinopril. O tratamento com lisinopril não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.3 e 4.5).
O uso concomitante de inibidores da ECA com racecadotril, inibidores mTOR (p. ex., sirolímus, everolímus, temsirolímus) e vildagliptina pode levar a um aumento do risco de angioedema (p. ex., inchaço das vias respiratórias ou língua, com ou sem insuficiência respiratória) (ver secção 4.5). Recomenda-se precaução ao iniciar o racecadotril, inibidores mTOR e vildagliptina num doente que já tome um inibidor da ECA.

Reações anafilactóides em doentes em hemodiálise
Foram notificadas reações anafilactóides em doentes hemodialisados com membranas de fluxo elevado (p. ex., AN 69) e tratados concomitantemente com um inibidor da ECA. Nestes doentes deve considerar-se a utilização de um tipo diferente de membrana de diálise ou uma classe diferente de medicamento anti-hipertensor.

Reações anafilactóides durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL)
Em casos raros, doentes medicados com inibidores da ECA durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com sulfato de dextrano tiveram reações anafilactóides potencialmente fatais. Estas reações foram evitadas com a suspensão temporária da terapêutica com o inibidor da ECA antes de cada aférese.

Dessensibilização
Os doentes medicados com inibidores da ECA tiveram reações anafilactóides persistentes durante o tratamento de dessensibilização (p. ex., veneno de Hymenoptera). Nos mesmos doentes, estas reações foram evitadas quando os inibidores da ECA foram temporariamente suspensos, mas reapareceram após a readministração inadvertida do medicamento.

Insuficiência hepática
Os inibidores da ECA foram associados, muito raramente, a uma síndrome que se inicia com icterícia colestática e que progride para necrose hepática fulminante e (por vezes) morte. O mecanismo desta síndrome não é conhecido. Os doentes medicados com lisinopril que desenvolvam icterícia ou elevações acentuadas das enzimas hepáticas, devem interromper o lisinopril e ser submetidos a um seguimento médico apropriado.
Neutropenia/agranulocitose
Foram notificados casos de neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia em doentes submetidos a tratamento com inibidores da ECA. A neutropenia ocorre raramente em doentes com função renal normal e sem quaisquer outros fatores de complicação. A neutropenia e a agranulocitose são reversíveis após a descontinuação do tratamento com o inibidor da ECA.
O lisinopril deve ser utilizado com extrema precaução em doentes com doença vascular do colagénio, ou submetidos a terapêutica imunossupressora, a tratamento com alopurinol ou procainamida ou com uma combinação destes fatores de complicação, especialmente nos casos de compromisso da função renal pré-existente. Alguns destes doentes desenvolveram infeções graves que, em alguns casos, não responderam a antibioterapia intensa. Se o lisinopril for utilizado nestes doentes, é aconselhável uma monitorização periódica das contagens de leucócitos, e os doentes devem ser informados que têm de comunicar imediatamente qualquer sinal de infeção.

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.

Raça
Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina causam uma taxa mais elevada de angioedema em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças.
Como com outros inibidores da ECA, o lisinopril pode ser menos eficaz em diminuir a tensão arterial em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças, possivelmente devido a uma prevalência mais elevada de estados com renina reduzida na população hipertensa negra.

Tosse
Foi notificada tosse com a utilização de inibidores da ECA. A tosse caracteriza-se por ser não produtiva, persistente e resolve-se após descontinuação da terapêutica. A tosse induzida pelos inibidores da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia/anestesia
Em doentes submetidos a grande cirurgia ou durante a anestesia com agentes que produzem hipotensão, o lisinopril pode bloquear a formação de angiotensina II secundária a uma libertação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão que se considera ser causada por este mecanismo, a mesma pode ser corrigida por expansão do volume.

Hipercaliemia
Os inibidores da ECA podem causar hipercaliemia devido à inibição da libertação de aldosterona. O efeito não é geralmente significativo em doentes com função renal normal. No entanto, pode ocorrer hipercaliemia em doentes com insuficiência renal, diabetes mellitus e/ou em doentes que tomem suplementos de potássio (incluindo substitutos do sal), diuréticos poupadores de potássio (p.ex. espironolactona, triantereno ou amilorida), ou nos doentes que tomam outras substâncias ativas associadas a aumentos do potássio sérico (p. ex., heparina, trimetoprim ou a combinação cotrimoxazol, também conhecido como o trimetoprim/sulfametoxazol) e, especialmente, antagonistas da aldosterona ou bloqueadores dos recetores da angiotensina.
Em doentes tratados com inibidores da ECA, os diuréticos poupadores de potássio e os bloqueadores dos recetores da angiotensina devem ser usados com precaução. Se a utilização concomitante dos agentes supracitados for considerada apropriada, o potássio sérico e a função renal devem ser monitorizados (ver secção 4.5).

Doentes diabéticos
Em doentes diabéticos tratados com antidiabéticos orais ou com insulina, o controlo glicémico deve ser monitorizado frequentemente durante o primeiro mês de tratamento com um inibidor da ECA (ver secção 4.5).

Lítio
A associação de lítio e lisinopril não é geralmente recomendada (ver secção 4.5).

Gravidez
Os inibidores da ECA não devem ser iniciados durante a gravidez. A menos que a continuação da terapêutica com o inibidor da ECA seja considerada essencial, o tratamento das doentes que planeiam engravidar deve ser alterado para outros tratamentos anti-hipertensores que tenham um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez. Quando é diagnosticada uma gravidez, o tratamento com inibidores da ECA deve ser imediatamente interrompido e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Relacionadas com a amlodipina:

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

Insuficiência cardíaca
Os doentes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com precaução. Num estudo a longo prazo, controlado com placebo, em doentes com insuficiência cardíaca grave (classes III e IV da NYHA), a incidência notificada de edema pulmonar foi mais elevada no grupo tratado com amlodipina do que no grupo do placebo (ver secção 5.1).

APROVADO EM

INFARMED

Os bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo a amlodipina, devem ser utilizados com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, porque podem aumentar o risco futuro de acontecimentos cardiovasculares e de mortalidade.

Compromisso hepático
A semivida da amlodipina está prolongada e os valores da AUC estão mais elevados em doentes com alteração da função hepática, não tendo sido estabelecidas recomendações posológicas. Por conseguinte, a amlodipina deve ser iniciada com a dose mais baixa do intervalo de doses, sendo necessário tomar precauções no início do tratamento e durante o aumento da dose. Em doentes com alteração grave da função hepática podem ser necessárias uma titulação lenta da dose e monitorização cuidadosa.

Idosos
Em idosos, o aumento da dose deve ser efetuado com precaução (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal
A amlodipina pode ser utilizada nestes doentes em doses normais. As alterações das concentrações plasmáticas da amlodipina não estão correlacionadas com o grau de alteração da função renal. A amlodipina não é dialisável.

Relacionadas com o Lisonorm:
Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, considerando-se essencialmente "livre de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações relacionadas com o lisinopril

Agentes anti-hipertensores
Quando lisinopril é combinado com outros agentes anti-hipertensores (p.ex. trinitrato de glicerilo e outros nitratos, ou outros vasodilatadores), poderá 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).

Medicamentos que podem aumentar o risco de angioedema
O uso concomitante de inibidores da ECA com sacubitril/valsartan é contraindicado, uma vez que aumenta o risco de angioedema (ver secções 4.3 e 4.4).
O uso concomitante de inibidores da ECA com inibidores alvo da rapamicina nos mamíferos (mTOR) (p. ex., temsirolimus, sirolimus, everolimus) ou inibidores da endopeptidase neutral (NEP) (por ex., racecadotril) ou ativador do plasminogénio tecidual ou vildagliptina pode levar a um aumento do risco de angioedema (ver secção 4.4).

APROVADO EM

INFARMED

Diuréticos
Quando um diurético é adicionado à terapêutica de um doente medicado com lisinopril, o efeito anti-hipertensor é geralmente aditivo.
Os doentes já medicados com diuréticos e especialmente aqueles em que a terapêutica diurética foi recentemente instituída podem, ocasionalmente, ter uma diminuição excessiva da tensão arterial quando se adiciona o lisinopril. A possibilidade de hipotensão sintomática com lisinopril pode ser minimizada interrompendo o diurético antes do início do tratamento com lisinopril (ver secções 4.4 e 4.2).

Suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio ou substitutos do sal contendo potássio e outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos de potássio
Embora o potássio sérico permaneça geralmente dentro dos limites normais, pode ocorrer hipercaliemia em alguns doentes tratados com lisinopril. Os diuréticos poupadores de potássio (p. ex., espironolactona, triamtereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a aumentos significativos do potássio sérico, particularmente em doentes com insuficiência renal. Deve-se ter cuidado também quando o lisinopril é coadministrado com outros agentes que aumentam o potássio sérico, como trimetoprim e cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), pois sabe-se que o trimetoprim atua como um diurético poupador de potássio como o amilorida. Por isso, a associação de lisinopril com os fármacos acima mencionados não é recomendada. Se a utilização concomitante for indicada, devem ser utilizados com precaução e monitorizar frequentemente o potássio sérico (ver secção 4.4).

Ciclosporina: Pode ocorrer hipercaliemia durante a administração simultânea de inibidores da ECA com ciclosporina. Recomenda-se a monitorização do potássio sérico.

Heparina: Pode ocorrer hipercaliemia durante a administração simultânea de inibidores da ECA com heparina. Recomenda-se a monitorização do potássio sérico.

Se o lisinopril for administrado com um diurético expoliador de potássio, a hipocaliemia induzida pelo diurético pode ser atenuada.

Lítio
Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. A utilização concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar o risco de toxicidade do lítio e intensificar a sua toxicidade, já aumentada pelos inibidores da ECA. A utilização de lisinopril com lítio não é recomendada, mas se esta associação provar ser necessária, deverá efetuar-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio (ver secção 4.4).

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) incluindo o ácido acetilsalicílico numa dose ≥3 g/dia
Quando os inibidores da ECA são administrados simultaneamente com medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (i.e., ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e AINEs não-seletivos), pode ocorrer uma atenuação do efeito anti-hipertensor. O uso concomitante de inibidores da ECA e

AINEs pode conduzir a um risco mais elevado de agravamento da função renal, incluindo possível falha renal aguda e a um aumento no potássio sérico, especialmente em doentes com história de fraca função renal. Estes efeitos são geralmente reversíveis. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente em idosos. Os doentes devem ser hidratados adequadamente e a monitorização da função renal deverá ser tida em consideração após o início da terapêutica concomitante e posteriormente em intervalos periódicos.

Ouro
Foram notificadas reações nitritóides (sintomas de vasodilatação incluindo rubores, náuseas, tonturas e hipotensão) após administração de ouro injetável (por exemplo, aurotiomalato de sódio) em doentes submetidos a terapêutica com inibidores da ECA.

Antidepressores tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos
A utilização concomitante de certos medicamentos anestésicos, antidepressores tricíclicos e antipsicóticos com inibidores da ECA pode resultar numa diminuição adicional da tensão arterial (ver secção 4.4).

Simpaticomiméticos
Os simpaticomiméticos podem diminuir os efeitos anti-hipertensores dos inibidores da ECA.

Antidiabéticos
Estudos epidemiológicos sugeriram que a administração concomitante de inibidores da ECA e medicamentos antidiabéticos (insulinas, hipoglicemiantes orais), pode causar um aumento do efeito de diminuição da glucose sanguínea com risco de hipoglicemia. A ocorrência deste fenómeno pareceu ser mais provável durante as primeiras semanas do tratamento associado e nos doentes com compromisso renal.

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, bloqueadores beta, nitratos
O lisinopril pode ser utilizado concomitantemente com ácido acetilsalicílico (em doses cardiológicas), trombolíticos, bloqueadores beta e/ou nitratos.

Interações relacionadas com a amlodipina

Efeitos de outros medicamentos sobre a amlodipina

Inibidores da CYP3A4
A utilização concomitante de amlodipina com inibidores potentes ou moderados da CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamilo e diltiazem) podem dar origem a um aumento significativo da exposição à amlodipina resultando num risco aumentado de hipotensão. A tradução clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Recomenda-se a monitorização clínica e o ajuste posológico poderá, portanto, ser necessário.
A claritromicina é um inibidor do CYP3A4. Existe um risco aumentado de hipotensão em doentes a receber claritromicina com amlodipina. É recomendada a observação cuidadosa dos doentes quando a amlodipina é administrada concomitantemente com claritromicina.

APROVADO EM

INFARMED

Indutores da CYP3A4
Com a coadministração de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática da amlodipina pode variar. Assim, a tensão arterial deve ser monitorizada e deve ser considerada a adequação da dose durante e após a medicação concomitante, em particular, com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, hipericão [Hypericum perforatum]).

Não se recomenda a administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja porque a biodisponibilidade pode aumentar em alguns doentes, resultando num aumento dos efeitos de diminuição da tensão arterial.

Dantroleno (perfusão)
Em animais, observaram-se fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercaliemia, após administração de verapamilo e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, recomenda-se que a coadministração de bloqueadores dos canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes suscetíveis a hipertermia maligna e no tratamento da hipertermia maligna.

Efeitos da amlodipina sobre outros medicamentos

O efeito de diminuição da tensão arterial da amlodipina contribui para os efeitos de diminuição da tensão arterial de outros medicamentos com propriedades anti-hipertensoras.

Tacrolímus
Quando administrado concomitantemente com amodipina, existe um risco de concentração sanguínea aumentada de tacrolímus. No entanto, o mecanismo farmacocinético desta interação não é completamente conhecido. 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.

Inibidores alvo da rapamicina nos mamíferos (mTOR)
Os inibidores mTOR como o sirolimus, temsirolimus e everolimus são substratos do CYP3A. A amlodipina é um inibidor fraco do CYP3A. Com a utilização concomitante de inibidores mTOR, a amlodipina pode aumentar a exposição dos inibidores mTOR.

Ciclosporina
Não foram efetuados estudos de interação com ciclosporina e amlodipina em voluntários saudáveis ou noutras populações, com 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 da ciclosporina em doentes submetidos a transplante renal e a tomar amlodipina, e se necessário a redução das doses de ciclosporina, conforme necessário.

Sinvastatina
A co-administração de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% da exposição à sinvastatina em comparação com a sinvastatina só. Limitar a dose de sinvastatina em doentes a fazerem amlodipina para 20 mg por dia.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A utilização de Lisonorm não é recomendada durante o primeiro trimestre da gravidez e é contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez.

Não existe experiência com a utilização de lisinopril e amlodipina em mulheres grávidas com base em estudos clínicos devidamente controlados. Contudo, a utilização das duas substâncias ativas durante a gravidez ou não é recomendada ou é contraindicada (para informações específicas sobre as substâncias, ver abaixo).

Quando é diagnosticada uma gravidez, o tratamento com Lisonorm deve ser imediatamente interrompido e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa (ver secção 4.4).
Lisonorm não deve ser iniciado durante a gravidez. A menos que a continuação da terapêutica com Lisonorm seja considerada essencial, o tratamento das doentes que planeiam engravidar deve ser alterado para outros tratamentos anti-hipertensores com um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez.

Relacionada com o lisinopril

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

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não foi conclusiva; contudo, não se pode excluir um pequeno aumento do risco. A menos que a continuação da terapêutica com o inibidor da ECA seja considerada essencial, o tratamento das doentes que planeiam engravidar deve ser alterado para outros tratamentos anti-hipertensores que tenham um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez. Quando é diagnosticada uma gravidez, o tratamento com inibidores da ECA deve ser imediatamente interrompido e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa.
Sabe-se que a exposição à terapêutica com inibidores da ECA durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez induz fetotoxicidade humana (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.). Se a exposição ao inibidor da ECA tiver ocorrido a partir do segundo trimestre da gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Os lactentes cujas mães tomaram inibidores da ECA devem ser rigorosamente observados quanto a hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Relacionada com a amlodipina

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi ainda estabelecida.
Em estudos em animais, observou-se toxicidade reprodutiva em doses elevadas (ver secção 5.3).
A utilização durante a gravidez só é recomendada quando não existe uma alternativa mais segura e quando a doença propriamente dita acarreta um maior risco para a mãe e para o feto.

Amamentação

Não está disponível informação relativa à utilização de lisinopril durante a amamentação. A amlodipina é excretada no leite materno. A proporção da dose materna que é recebida pelo lactente foi calculada com uma amplitude interquartil de 3%-7%, com um máximo de 15%. O efeito da amlodipina nos lactentes é desconhecido.
Lisonorm não é recomendado sendo preferíveis tratamentos alternativos com melhores perfis de segurança durante a amamentação, especialmente durante a amamentação de um recém-nascido ou de um prematuro.

Fertilidade

Não existe experiência no que respeita ao efeito de lisinopril e amlodipina sobre a fertilidade com base em estudos clínicos devidamente controlados.

Relacionada com a amlodipina
Foram notificadas alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores dos canais de cálcio. Os dados clínicos são insuficientes no que respeita ao efeito potencial da amlodipina sobre a fertilidade. Num estudo em ratos foram detetados efeitos adversos sobre a fertilidade dos machos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Relacionados com o lisinopril
Durante a condução e utilização de máquinas deve ter-se em consideração que podem ocorrer ocasionalmente tonturas ou cansaço.

Relacionados com a amlodipina
A amlodipina pode ter uma influência reduzida ou moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se os doentes a tomar amlodipina tiverem tonturas, cefaleias, fadiga ou náuseas, a capacidade de reação pode estar alterada. Recomenda-se precaução especialmente no início do tratamento.

De acordo com o acima mencionado, Lisonorm pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (especialmente durante o período inicial de tratamento).

4.8 Efeitos indesejáveis

Durante um estudo clínico controlado (n=195), a incidência de reações adversas em indivíduos medicados concomitantemente com as duas substâncias ativas não foi mais elevada do que em doentes em monoterapia. As reações adversas foram consistentes com as notificadas anteriormente com a amlodipina e/ou com o

lisinopril. As reações adversas foram geralmente ligeiras, transitórias e raramente necessitaram de descontinuação do tratamento. As reações adversas mais frequentes com a associação foram cefaleias (8%), tosse (5%) e tonturas (3%).

As frequências são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As seguintes reações adversas medicamentosas (RAMs) foram notificadas durante o tratamento com lisinopril e amlodipina administrados independentemente:

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	RAMs com lisinopril	RAMs com amlodipina
Doenças do sangue e do sistema linfático	Raros	Diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito	
	Muito raros	Depressão da medula óssea, agranulocitose (ver secção 4.4), leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia, linfadenopatia	Trombocitopenia, Leucocitopenia
Doenças do sistema imunitário	Muito raros	Doença autoimune	Reações alérgicas
	Desconhecido	Reação anafilática/anafilactóide	
Doenças endócrinas	Raros	Síndrome da secreção insuficiente de hormona antidiurética (SIHAD)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito raros	Hipoglicemia	Hiperglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Alterações do humor, perturbações do sono, halucinações	Insónia, alterações do humor (incluindo ansiedade), depressão
	Raros	Confusão mental	Confusão
	Desconhecido	Sintomas depressivos	
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas, cefaleias	Sonolência, tonturas, cefaleias (especialmente no

APROVADO EM

INFARMED

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	RAMs com lisinopril	RAMs com amlodipina
			início do tratamento)
	Pouco frequentes	Vertigens, parestesia, disgeusia	Síncope, tremores, disgeusia, hipoestesia, parestesia
	Raros	Distúrbio olfativo	
	Muito raros		Hipertonia, neuropatia periférica
	Desconhecido	Síncope	Afeção extrapiramidal
Afeções oculares	Frequentes		Perturbações visuais (incluindo diplopia)
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes		Acufeno
Cardiopatias	Frequentes		Palpitações
	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio, possivelmente secundário a hipotensão excessiva em doentes em alto risco (ver secção 4.4), taquicardia, palpitações	Arritmias (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular)
	Muito raros		Enfarte do miocárdio
Vasculopatias	Frequentes	Efeitos ortostáticos (incluindo hipotensão)	Rubor
	Pouco frequentes	Acidente vascular cerebral, possivelmente secundário a hipotensão excessiva em doentes em alto risco (ver secção 4.4), fenómeno de Raynaud	Hipotensão
	Muito raros		Vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Tosse	Dispneia
	Pouco frequentes	Rinite	Tosse Rinite
	Muito raros	Broncospasmo, alveolite alérgica/pneumonia eosinofílica, sinusite	
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia, vómitos	Dor abdominal, Náuseas, Dispepsia, Alteração dos hábitos

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	RAMs com lisinopril	RAMs com amlodipina
			intestinais (diarreia e obstipação)
	Pouco frequentes	Dor abdominal, náuseas, indigestão	Vómitos Xerostomia
	Raros	Xerostomia	
	Muito raros	Pancreatite, angioedema intestinal	Pancreatite, gastrite, hiperplasia gengival
Afeções hepatobiliares	Muito raros	Hepatite - tanto hepatocelular como colestática, icterícia e insuficiência hepática (ver secção 4.4)	Hepatite, Icterícia, Aumento das enzimas hepáticas**
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Exantema cutâneo, prurido	Alopecia, exantema cutâneo, exantema, púrpura, descoloração cutânea, hiperhidrose, prurido, urticária
	Raros	Psoríase, urticária, alopecia, hipersensibilidade/edema angioneurótico: edema angioneurótico da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe (ver secção 4.4)	
	Muito raros	Necrólise Epidérmica Tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pênfigo, sudorese, pseudolinfoma cutâneo*	Eritema multiforme, angioedema, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidade
	Desconhecido		Necrólise epidérmica tóxica
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes		Inchaço dos tornozelos, cãibras musculares
	Pouco frequentes		Artralgia, mialgia, lombalgia
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Disfunção renal	
	Pouco frequentes		Perturbações da micção, noctúria,

APROVADO EM

INFARMED

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	RAMs com lisinopril	RAMs com amlodipina
			aumento da frequência urinária
	Raros	Insuficiência renal aguda, uremia	
	Muito raros	Oligúria/anúria	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Impotência	Impotência, ginecomastia
	Raros	Ginecomastia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes		Edema
	Frequentes		Fadiga, astenia
	Pouco frequentes	Fadiga, astenia	Dor no peito, dor, mal-estar
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequentes	Aumento da ureia sanguínea, aumento da creatinina sérica, hipercaliemia, aumento das enzimas hepáticas	Aumento de peso, diminuição de peso
	Raros	Aumento da bilirrubina sérica, hiponatremia	

* Pode ocorrer um complexo de sintomas que pode incluir um ou mais dos seguintes: febre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpos antinucleares positivos (ANA), velocidade de sedimentação eritrocitária elevada, eosinofilia, leucocitose, exantema cutâneo, fotossensibilidade ou outras manifestações dermatológicas.
** Principalmente consistente com colestase.

Os dados de segurança dos ensaios clínicos sugerem que o lisinopril é geralmente bem tolerado em doentes pediátricos hipertensos, e que o perfil de segurança nesta faixa etária é comparável ao verificado em adultos.

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

APROVADO EM

INFARMED

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existem dados sobre sobredosagem com Lisonorm no ser humano.

Relacionados com a sobredosagem com lisinopril
Existem dados limitados sobre sobredosagem no ser humano. Os sintomas associados a sobredosagem com inibidores da ECA podem incluir hipotensão, choque circulatório, perturbações eletrolíticas, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse.
O tratamento recomendado da sobredosagem é a perfusão intravenosa de solução salina normal. Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado em posição de choque. Se disponível, também se pode considerar o tratamento com angiotensina II por perfusão e/ou catecolaminas por via intravenosa. Se a ingestão for recente, tomar medidas para eliminar o lisinopril (p. ex., emese, lavagem gástrica, administração de absorventes e de sulfato de sódio). O lisinopril pode ser removido da circulação geral por hemodiálise (ver secção 4.4). Deve ter-se em consideração a terapêutica por aplicação de um pacemaker na bradicardia resistente ao tratamento. Os sinais vitais e as concentrações séricas de eletrólitos e creatinina devem ser monitorizados.

Relacionados com a sobredosagem com amlodipina
No ser humano, a experiência com sobredosagem intencional é limitada.

Sintomas
Os dados disponíveis sugerem que uma sobredosagem importante pode causar vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Foi notificada hipotensão sistémica, acentuada e provavelmente prolongada, incluindo choque com evolução fatal.

Tratamento
A hipotensão clinicamente importante, devida a sobredosagem com amlodipina, exige suporte cardiovascular ativo incluindo a monitorização frequente da função cardíaca e respiratória, elevação das extremidades e atenção ao volume de fluidos circulantes e ao débito urinário.
A administração de um vasoconstritor poderá ser útil para restabelecer o tónus vascular e a tensão arterial, desde que a sua utilização não seja contra-indicada. A administração intravenosa de gluconato de cálcio poderá ser benéfica na reversão dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.
A lavagem gástrica pode ser útil em alguns casos. Em voluntários saudáveis, demonstrou-se que a utilização de carvão ativado até 2 horas após a ingestão de 10 mg de amlodipina diminui a velocidade de absorção da amlodipina.
Como a amlodipina tem uma elevada ligação às proteínas plasmáticas, é pouco provável que a diálise seja benéfica.

A sobredosagem com Lisonorm pode resultar em vasodilatação periférica excessiva com hipotensão acentuada, choque circulatório, perturbações eletrolíticas, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse. Recomenda-se o tratamento sintomático (colocação do doente em

posição de decúbito, monitorização, e, quando necessário, suporte das funções cardíaca e respiratória, tensão arterial, equilíbrio hidro-eletrolítico e concentrações da creatinina). No caso de hipotensão grave, as extremidades inferiores devem ser elevadas e, nos casos em que administração intravenosa de fluidos não produz a resposta suficiente, pode ser necessário o tratamento de suporte associado à administração de vasopressores periféricos, a menos que contraindicado. Se disponível, também se pode considerar o tratamento com angiotensina II em perfusão. A administração intravenosa de gluconato de cálcio pode ser benéfica na reversão dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.
O lisinopril pode ser removido da circulação sistémica por hemodiálise. Durante a diálise deve evitar-se a utilização de membranas de poliacrilonitrilo de fluxo elevado.

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 dos canais de cálcio
3.5.1 Aparelho Cardiovascular. Vasodilatadores. Antianginosos

código ATC: C09BB03

Lisonorm é uma associação de dose fixa contendo as substâncias ativas lisinopril e amlodipina.

Lisinopril

Mecanismo de ação
O lisinopril é um inibidor da peptidil-dipeptidase. Inibe a enzima de conversão da angiotensina (ECA) que catalisa a conversão de angiotensina I no péptido vasoconstritor angiotensina II. A angiotensina II também estimula a secreção de aldosterona pelo cortex adrenal. A inibição da ECA resulta na diminuição dos níveis plasmáticos de angiotensina II que diminuem a atividade vasopressora e reduzem a secreção de aldosterona. Esta redução pode resultar num aumento da concentração sérica de potássio.

Efeitos farmacodinâmicos
Pensa-se que embora o mecânismo através do qual o lisinopril baixa a tensão arterial é sobretudo de supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o lisinopril é antihipertensor mesmo nos doentes com hipertensão por renina baixa. A ECA é identica à quininase II, uma enzima que degrada a bradiquicina. Embora os níveis elevados de bradiquinina, um péptido vasodilatador potente, desempenhem um papel nos efeitos terapeuticos do lisinopril, tal continua por elucidar.

Eficácia e segurança clínicas

APROVADO EM

INFARMED

O efeito do lisinopril na mortalidade e morbilidade na insuficiencia cardiaca foi estudado comparando uma dose alta (32,5 mg ou 35 mg uma vez ao dia) com uma dose baixa (2,5 mg ou 5 mg uma vez ao dia). Num estudo com 3.164 doentes, com um periodo médio de follow-up de 46 meses para os doentes sobreviventes, a dose alta de lisinopril produziu uma redução do risco de 12% no endpoint combinado da mortalidade por todas as causas e da hospitalização por todas as causas (p=0,002) e uma redução do risco de 8% na mortalidade por todas as causas e na hospitalização cardio vascular (p=0,036) quando comparada com a dose baixa. Foram observadas reduções do risco para a mortalidade por todas as causas (8%; p=0,128) e para a mortalidade cardiovascular (10%; p=0,073). Numa análise post-hoc, o número de hostipalizações por insuficiencia cardiaca foi reduzido em 24% (p=0,002) nos doentes tratados com a dose alta de lisinopril em comparação com a dose baixa. Os beneficios sintomáticos nos doentes tratados com doses altas e baixas de lisinopril foram semelhantes.

Os resultados do estudo demonstraram que o perfil global de eventos adversos para os doentes tratados com doses altas ou baixas de lisinopril foi semelhante quer na natureza, quer em número. Os eventos previsíveis resultantes da inibição da ECA, como a hipotensão ou a função renal alterada, foram controlados e raramente conduziram ao abandono do tratamento. A tosse foi menos frequente nos doentes tratados com doses altas de lisinopril em relação às doses baixas.
No estudo GISSI-3, que utilizou um desenho fatorial 2x2 para comparar os efeitos do lisinopril e do trinitrato de glicerilo administrado sozinho ou em combinação durante 6 semanas versus o controlo, em 19.394 doentes a quem se administrou o tratamento nas 24 horas após um enfarte agudo do miocárdio, o lisinopril produziu uma redução do risco estatisticamente significativa na mortalidade de 11% versus o controlo (2p=0,03). A redução do risco com o trinitrato de glicerilo não foi significativa mas a combinação do lisinopril e do trinitrato de glicerilo produziu uma redução significativa do risco na mortalidade de 17% versus o controlo (2p=0,02). Nos sub-grupos de idosos (com idade >70 anos) e nas mulheres, pré-definidos como doentes de alto risco de mortalidade, foi observado um benefício significativo para o endpoint combinado da mortalidade e da função cardíaca. O endpoint combinado para todos os doentes, tal como os sub-grupos de alto risco, demonstraram também aos 6 meses um benefício significativo para os doentes tratados com lisinopril ou lisinopril mais trinitrato de glicerilo durante 6 semanas, indicando um efeito de prevenção do lisinopril. Como esperado de qualquer tratamento vasodilatador, o aumento de incidentes de hipotensão e disfunção renal foi associado ao tratamento de lisinopril mas estes não foram associados a um aumento proporcional na mortalidade.

Num ensaio multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, que comparou o lisinopril com um bloqueador dos canais de cálcio em 335 doentes hipertensos com diabetes mellitus Tipo 2 e com nefropatia incipiente caracterizada por microalbuminúria, o lisinopril administrado em doses de 10 mg a 20 mg uma vez por dia durante 12 meses, diminuiu a tensão arterial sistólica/diastólica em 13/10 mmHg e a taxa de excreção urinária de albumina em 40%. Quando se comparou com o bloqueador dos canais de cálcio, que produziu uma diminuição semelhante da tensão arterial, os doentes tratados com lisinopril apresentaram uma diminuição significativamente superior da taxa de excreção urinária de albumina, demonstrando que a ação inibidora da ECA do lisinopril, para além da sua ação anti-hipertensora,

APROVADO EM

INFARMED

diminuiu a microalbuminúria através de um mecanismo direto sobre os tecidos renais.

O tratamento com lisinopril não afeta o controlo glicemico, demonstrado pela falta de efeito significativo nos níveis da hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Fármacos com ação no sistema renina-angiotensina (SRA)
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 ECAe 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.

População pediátrica
Num estudo clínico envolvendo 115 doentes pediátricos hipertensos com idades compreendidas entre os 6 e os 16 anos, os doentes com peso corporal inferior a 50 kg receberam 0,625 mg, 2,5 mg ou 20 mg de lisinopril, uma vez por dia, e doentes com peso corporal de 50 kg ou superior receberam 1,25 mg, 5 mg ou 40 mg de lisinopril, uma vez por dia. Após 2 semanas de administração única diária, lisinopril baixou a pressão arterial de uma forma dose-dependente com eficácia anti-hipertensora consistente, demonstrada com doses superiores a 1,25 mg.

Este efeito foi confirmado numa fase de suspensão da terapêutica, em que a pressão arterial diastólica subiu cerca de 9 mmHg mais em doentes aleatorizados para placebo, do que em doentes que estavam aleatorizados para doses médias ou altas de lisinopril. O efeito anti-hipertensor dose-dependente de lisinopril foi consistente em vários subgrupos demográficos: idade, fase de desenvolvimento, género e raça.

APROVADO EM

INFARMED

Amlodipina

A amlodipina é um inibidor do influxo dos iões cálcio do grupo di-hidropiridina (bloqueador dos canais lentos de cálcio ou antagonista dos iões cálcio) e inibe o influxo transmembranar de iões cálcio no músculo cardíaco e músculo liso vascular.

O mecanismo da ação anti-hipertensora da amlodipina resulta de um efeito relaxante direto sobre o músculo liso vascular. Não está totalmente esclarecido o mecanismo segundo o qual a amlodipina alivia a angina, mas a amlodipina reduz a carga isquémica total pelas duas ações seguintes:

- A amlodipina dilata as arteriolas periféricas e reduz assim a resistência periférica total (pós-carga) contra a qual o coração trabalha. Como a frequência cardíaca permanece estável, o consumo energético e as necessidades de oxigénio do miocárdio são reduzidos.

- O mecanismo de ação da amlodipina, provavelmente, também envolve a dilatação das prinicipais artérias e arteríolas coronárias, em ambas as regiões normais e isquémicas. Esta dilatação aumenta a quantidade de oxigénio dispensada ao miocárdio nos doentes com espasmo das artérias coronárias (angina variante ou angina de Prinzmetal).

Em doentes com hipertensão, a administração de uma dose única diária obtém diminuições clinicamente significativas da tensão arterial, tanto na posição de decúbito como de pé, durante todo o período de 24 horas. Devido ao início de ação lento, a hipotensão aguda não é uma característica da administração da amlodipina.

Nos doentes com angina, uma única administração diária de amlodipina aumenta o tempo de exercício total, o tempo para aparecimento de angina, o tempo para aparecimento de depressão do segmento ST de 1 mm, e diminui tanto a frequência dos ataques de angina como o consumo de comprimidos de trinitrato de glicerilo.

A amlodipina não foi associada a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos e é adequada para utilização em doentes com asma, diabetes e gota.

Insuficiência cardíaca

Os estudos hemodinâmicos e os ensaios clínicos controlados que utilizaram o esforço em doentes com insuficiência cardíaca das classes II-IV da NYHA demonstraram que a amlodipina não causa deterioração clínica, avaliada pela tolerância ao esforço, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo controlado por placebo (PRAISE), desenhado para avaliar os doentes com insuficiência cardíaca das classes III-IV da NYHA, tratados com digoxina, diuréticos e inibidores da ECA demonstrou que a amlodipina não aumentou o risco de mortalidade ou mortalidade e morbilidade combinadas, nos doentes com insuficiência cardíaca. A amlodipina, num estudo de acompanhamento, de longo prazo e controlado por placebo (PRAISE-2) em doentes com insuficiência cardíaca das classes II e IV da NYHA, sem sintomas clínicos ou sinais objetivos sugestivos de doença isquémica subjacente, com doses estáveis de inibidores da ECA, digitálicos e diuréticos, não teve efeito na mortalidade cardiovascular total. Nesta mesma população, a amlodipina foi associada a um maior número de relatos de edema pulmonar.

Ensaio com um tratamento anti-hipertensor e hipolipemiante para prevenção de ataques cardíacos (ALLHAT)
Foi realizado um estudo de morbilidade e mortalidade, aleatorizado, com dupla ocultação, denominado The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) para comparar terapêuticas mais recentes: a amlodipina na dose de 2,5-10 mg/dia (bloqueador dos canais de cálcio) ou lisinopril na dose de 10-40 mg/dia (inibidor da ECA) como terapêuticas de primeira linha, com a terapêutica com um diurético tiazídico, a clorotalidona na dose de 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 doença coronária, incluindo: enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral anteriores (> 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 critério de avaliação primário consistiu numa combinação de doença coronária fatal e enfarte do miocárdio não fatal. Não se observaram diferenças significativas no critério de avaliação primário entre a terapêutica com amlodipina e a terapêutica com clorotalidona: RR: 0,98, IC 95% [0,90-1,07], p=0,65. Entre os critérios de avaliação secundários, a incidência de insuficiência cardíaca (componente do desfecho de um critério de avaliação cardiovascular composto) foi significativamente mais alta no grupo da amlodipina quando comparada com a do grupo da clorotalidona (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38; 95% IC [1,25-1,52] p<0,001). Contudo, não se observaram diferenças significativas na mortalidade por todas as causas entre a terapêutica com amlodipina e a terapêutica com clorotalidona: RR: 0,96, IC 95% [0,89-1,02], p=0,20.

População pediátrica (com idade de 6 ou mais anos)
Num estudo que incluiu 268 crianças com 6 a 17 anos de idade predominantemente com hipertensão secundária, a comparação das doses de 2,5 mg e de 5 mg de amlodipina com placebo, revelou que as duas doses diminuíram significativamente mais a tensão arterial sistólica do que o placebo. A diferença entre as duas doses não foi estatisticamente significativa.
Os efeitos a longo prazo da amlodipina no crescimento, puberdade e desenvolvimento geral não foram estudados. A eficácia a longo prazo da terapêutica com amlodipina na infância para diminuir a morbilidade e mortalidade cardiovasculares na idade adulta também não foi estabelecida.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Lisinopril
O lisinopril é um inibidor da ECA, oralmente ativo, que não contém sulfidril.

Absorção
Após administração oral de lisinopril, as concentrações séricas máximas ocorrem num período de cerca de 7 horas, embora se observe uma tendência para um ligeiro atraso no tempo necessário para atingir as concentrações séricas máximas em

doentes com enfarte agudo do miocárdio. Com base na recuperação urinária, a extensão da absorção média do lisinopril é de, aproximadamente, 25%, com uma variabilidade interindividual de 6 - 60% em todas as doses estudadas (5 - 80 mg). A biodisponibilidade absoluta diminui para aproximadamente 16% em doentes com insuficiência cardíaca. A absorção do lisinopril não é afetada pela presença de alimentos.

Distribuição
O lisinopril não parece estar ligado a outras proteínas séricas além da enzima de conversão da angiotensina (ECA) circulante. Estudos efetuados em ratos indicam que o lisinopril não atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica.

Eliminação
O lisinopril não é sujeito a qualquer metabolismo e é excretado totalmente na urina sob a forma inalterada. Após administração de doses múltiplas, o lisinopril tem uma semivida de acumulação efetiva de 12,6 horas. A depuração do lisinopril é de aproximadamente 50 mL/min em indivíduos saudáveis. As concentrações séricas, ao diminuírem, apresentam uma fase terminal prolongada, que não contribui para acumulação da substância ativa. Esta fase terminal representa provavelmente uma saturação das ligações à ECA e não é proporcional à dose.

Características farmacocinéticas em populações especiais
Compromisso hepático
A alteração da função hepática em doentes cirróticos produziu uma diminuição da absorção de lisinopril (cerca de 30% como determinado pela recuperação urinária), mas resultou num aumento da exposição (de aproximadamente 50%) em comparação com indivíduos saudáveis, devido a uma diminuição da depuração.

Compromisso renal
A função renal alterada diminui a eliminação de lisinopril, que é excretado pelos rins, embora esta diminuição seja clinicamente importante apenas quando a velocidade de filtração glomerular é inferior a 30 mL/min. Na insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina 30 a 80 mL/min), a AUC média aumentou em apenas 13%, enquanto na insuficiência renal grave foi observado um aumento de 4,5 vezes da AUC média (depuração da creatinina 5-30 mL/min). O lisinopril pode ser removido por diálise. Durante um período de 4 horas de hemodiálise, as concentrações plasmáticas de lisinopril diminuíram em média 60%, com uma depuração por diálise entre 40 e 55 mL/min.

Insuficiência cardíaca
Os doentes com insuficiência cardíaca têm uma exposição ao lisinopril superior à observada em indivíduos saudáveis (um aumento médio da AUC de 125%), embora, com base na reabsorção urinária de lisinopril, se observe uma diminuição da absorção de aproximadamente 16% em comparação com indivíduos saudáveis.

População pediátrica
O perfil farmacocinético do lisinopril foi estudado em 29 doentes pediátricos hipertensos, com idades entre os 6 e 16 anos, com uma VFG superior a 30 mL/min/1,73m2. Após doses entre 0,1 mg e 0,2 mg/kg, as concentrações plasmáticas máximas de lisinopril no estado de equilíbrio ocorreram em 6 horas e a

extensão de absorção com base na reabsorção urinária foi de cerca de 28%. Estes valores são semelhantes aos obtidos anteriormente em adultos.
Neste estudo, os valores da AUC e Cmax em crianças foram consistentes com os observados em adultos.

Idosos
Os doentes de idade mais avançada apresentam níveis sanguíneos mais elevados e níveis mais elevados da área sob a curva da concentração plasmática-tempo (aumento de aproximadamente 60%), quando comparados com os indivíduos mais jovens.

Amlodipina

Absorção, distribuição e ligação às proteínas plasmáticas:
Após administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida, atingindo-se níveis sanguíneos máximos 6-12 horas após a administração da dose. A biodisponibilidade absoluta foi calculada entre 64% e 80%.
O volume de distribuição é de aproximadamente 21 L/kg. Estudos in vitro demonstraram que aproximadamente 97,5% da amlodipina circulante está ligada às proteínas plasmáticas.
A biodisponibilidade da amlodipina não é afetada pela ingestão de alimentos.

Biotransformação e eliminação
A semivida de eliminação plasmática terminal é de cerca de 35-50 horas e é consistente com a administração de uma dose diária. A amlodipina é extensivamente metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos sendo 10% do composto de origem e 60% dos metabolitos excretados na urina.

Características farmacocinéticas em populações especiais

Alteração da função hepática
Os dados clínicos disponíveis sobre a administração da amlodipina em doentes com alteração da função hepática são muito limitados. Doentes com insuficiência hepática apresentam uma depuração da amlodipina diminuída resultando numa semivida mais prolongada e num aumento da AUC de aproximadamente 40-60%.
Idosos
O tempo até se atingirem as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina é semelhante em doentes idosos e em doentes mais jovens. Em doentes idosos, a depuração da amlodipina tende a diminuir com os aumentos resultantes da AUC e da semivida de eliminação.
Os aumentos da AUC e da semivida de eliminação em doentes com insuficiência cardíaca congestiva foram os previstos para o grupo etário de doentes estudado.

População pediátrica
Um estudo farmacocinético populacional foi conduzido em 74 crianças hipertensas com idades entre 1 e 17 anos (com 34 doentes com 6 a 12 anos de idade e 28 doentes com 13 a 17 anos de idade) medicadas com amlodipina em doses de 1,25 mg a 20 mg administradas uma vez ou duas vezes por dia. Em crianças com 6 a 12 anos de idade e em adolescentes com 13 a 17 anos de idade, a depuração oral (Cl/F) normal foi respetivamente de 22,5 e 27,4 L/h no sexo masculino e respetivamente de 16,4 e 21,3 L/h no sexo feminino. Observou-se uma grande

variabilidade da exposição entre indivíduos. Os dados comunicados em crianças com menos de 6 anos são limitados.

Associação de dose fixa
Não foram descritas interações farmacocinéticas entre as substâncias ativas de Lisonorm. Os parâmetros farmacocinéticos (AUC, Cmax, tmax, semivida) não foram diferentes dos observados após administração separada dos componentes individuais.

A absorção gastrointestinal de Lisonorm não é influenciada pelos alimentos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não se realizaram estudos não clínicos com a associação de lisinopril-amlodipina.

Lisinopril
Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia geral, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.
Demonstrou-se que os inibidores da ECA, como classe, induzem efeitos adversos sobre o desenvolvimento fetal tardio, resultando em morte fetal e efeitos congénitos, que afetam em particular o crânio. Também foi notificada fetotoxicidade, atraso do crescimento intrauterino e patência do canal arterial. Pensa-se que estas anomalias do desenvolvimento são, em parte, consequência de uma ação direta dos inibidores da ECA sobre o sistema renina-angiotensina do feto e, em parte, devidas a uma isquemia resultante da hipotensão materna e de diminuições do fluxo sanguíneo feto-placentário e da distribuição de oxigénio/nutrientes para o feto.

Amlodipina
Toxicologia reprodutiva
Estudos reprodutivos em ratos e ratinhos revelaram 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 no ser humano, com base em mg/kg.

Compromisso da fertilidade
Não se observaram efeitos sobre a fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas durante 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes* a dose humana máxima recomendada de 10 mg/dia numa base de mg/m2). Num outro estudo, em que ratos macho foram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias numa dose comparável com a dose humana numa base de mg/kg, detetou-se uma diminuição dos níveis plasmáticos de hormona estimuladora de folículos e de testosterona, assim como diminuição da densidade dos espermatozoides e do número de espermátides maduras e de 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 revelaram qualquer evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para ratinhos, semelhante à dose clínica máxima recomendada de

APROVADO EM

INFARMED

10 mg/dia numa base de mg/m2, e para os ratos o dobro* desta dose) aproximou-se da dose máxima tolerada em ratinhos mas não em ratos.
Estudos de mutagenicidade não revelaram efeitos relacionados com a substância ativa tanto a nível dos genes como dos cromossomas.

* Com base num peso do doente de 50 kg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina
Amido de sódio glicolado (tipo A)
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 e 100 comprimidos em blisters brancos de PVC/PE/PVDC-Alu numa embalagem exterior.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratório MEDINFAR - Produtos Farmacêuticos, SA
Rua Henrique de Paiva Couceiro, nº 29, Venda Nova
2700-451 Amadora
Portugal

APROVADO EM

INFARMED

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

N.º de registo: 5594502 - 28 comprimidos, 20 mg + 10 mg, blister PVC/PE/PVDC-alumínio
N.º de registo: 5594510 - 30 comprimidos, 20 mg + 10 mg, blister PVC/PE/PVDC-alumínio
N.º de registo: 5594528 - 50 comprimidos, 20 mg + 10 mg, blister PVC/PE/PVDC-alumínio
N.º de registo: 5594536 - 56 comprimidos, 20 mg + 10 mg, blister PVC/PE/PVDC-alumínio
N.º de registo: 5594544 - 60 comprimidos, 20 mg + 10 mg, blister PVC/PE/PVDC-alumínio
N.º de registo: 5594551 - 90 comprimidos, 20 mg + 10 mg, blister PVC/PE/PVDC-alumínio
N.º de registo: 5594569 - 98 comprimidos, 20 mg + 10 mg, blister PVC/PE/PVDC-alumínio
N.º de registo: 5594577 - 100 comprimidos, 20 mg + 10 mg, blister PVC/PE/PVDC-alumínio

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

Data da primeira autorização: 24 de março de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1 de dezembro de 2020