

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO DO ESTADO MEMBRO DE REFERÊNCIA COM ALTERAÇÕES

Nota: Este RCM foi o anexado à Decisão da Comissão na sequência do procedimento de arbitragem ao abrigo do artigo 7(5) para Lisinopril Biochemie e nomes associados

Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes dos Estados Membros irão actualizar a informação sobre o produto conforme necessário. Assim, este RCM pode não representar necessariamente o texto actual.

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome de fantasia 5 mg COMPRIMIDOS

Nome de fantasia 10 mg COMPRIMIDOS

Nome de fantasia 20 mg COMPRIMIDOS

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um comprimido contém 5 mg, 10 ou 20 mg de lisinopril, na forma de Lisinopril, di-hidratado. Excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos.

Os comprimidos de 5 mg são brancos, redondos, não revestidos, planos, com um diâmetro de 8 mm e uma ranhura em ambas as faces.

Os comprimidos de 10 mg são rosa claro, redondos, não revestidos, biconvexos, com um diâmetro de 7 mm e uma ranhura em ambas as faces.

Os comprimidos de 20 mg são rosa, redondos, não revestidos, biconvexos, com um diâmetro de 9 mm e uma ranhura.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipertensão

Pode ser usado isoladamente ou concomitantemente com outras classes de medicamentos anti-hipertensores, por exemplo, diuréticos do grupo das tiazidas.

Tratamento da insuficiência cardíaca em associação com diuréticos não poupadore de potássio e, se necessário, com digitálicos.

Tratamento do enfarte agudo do miocárdio, dentro das 24 horas a partir do início do EAM, em doentes com hemodinâmica estável (pressão arterial sistólica > 100 mmHg, creatinina sérica < 177 micromoles/L (2,0 mg/10 mL) e proteinúria < 500 mg/24 h).

O lisinopril deve ser administrado como um suplemento ao tratamento padrão habitual do enfarte do miocárdio (nitratos, trombolíticos, ácido acetilsalicílico e medicamentos bloqueadores β).

Complicações renais da Diabetes Mellitus

Tratamento da doença renal em doentes hipertensos com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia incipiente.

4.2 Posologia e modo de administração

Precaução:

Pode ocorrer hipotensão distinta de primeira dose no grupo de doentes de alto risco (doentes com depleção de volume e/ou sais, i.e., após diálise, vômitos, diarreia, ou em tratamento concomitante com diuréticos, doentes com insuficiência cardíaca, hipertensão grave ou hipertensão renovascular).

Os doentes com depleção de sal e/ou volume devem, se possível, ver estas condições corrigidas antes

de se iniciar o tratamento, possíveis diuréticos devem ser interrompidos, ou a dose deve ser reduzida durante 2 a 3 dias antes do tratamento com inibidores da ECA, e o tratamento deve ser iniciado com a dose única mais baixa de 2,5 mg de lisinopril pela manhã.

Numa situação de elevado risco de hipotensão aguda grave, o doente deve ser estreitamente vigiado por um médico, preferencialmente num hospital, durante o tempo correspondente ao efeito máximo esperado após administração da primeira dose (habitualmente, um mínimo de 8 horas), e de cada vez que a dose do inibidor da ECA e/ou do diurético é aumentada. Isto também se aplica para doentes com angina de peito ou doença vascular cerebral, em que uma grande queda na pressão arterial pode causar enfarte do miocárdio ou trombose cerebral.

Em doentes sofrendo de hipertensão maligna ou doença cardíaca grave, o tratamento e o ajuste de dose devem ser realizados num hospital.

A não ser que seja prescrito de outro modo, é recomendada a seguinte dose:

Hipertensão arterial

A dose inicial recomendada é 5 – 10 mg de manhã. A dose deve ser titulada até o controlo máximo da pressão arterial ter sido atingido. O intervalo de tempo entre os aumentos de dose deve ser de, pelo menos, 3 semanas.

A dose de manutenção habitual é 20 mg de lisinopril uma vez por dia, mas podem ser usadas doses até 80 mg uma vez por dia.

É necessária uma dose inicial mais baixa (2,5 mg de lisinopril de manhã) na função renal diminuída, na insuficiência cardíaca, em doentes que não toleram a interrupção de diuréticos, em doentes que tenham depleção de volume e/ou sal (i.e., vômitos, diarreia ou tratamento com diuréticos), em doentes com hipertensão grave ou renovascular e nos idosos.

Insuficiência cardíaca

O lisinopril pode ser administrado como suplemento de um tratamento que esteja a decorrer com diuréticos e digitálicos.

A dose inicial é 2,5 mg de lisinopril de manhã. A dose de manutenção deve ser titulada gradualmente com um aumento de 2,5 mg de cada vez.

O aumento da dose deve ser dependente da resposta do doente ao tratamento. O intervalo de tempo entre os aumentos de dose deve ser de, pelo menos, 2 semanas e, preferencialmente, 4 semanas. A dose de manutenção habitual é 5-20 mg, uma vez por dia.

A dose máxima diária de 35 mg de lisinopril não deve ser excedida (ver a nota de “Precauções” anterior).

Enfarte agudo do miocárdio

O lisinopril deve ser administrado como suplemento a um tratamento padrão geral de enfarte do miocárdio.

O tratamento com lisinopril pode ser iniciado dentro de 24 horas após a ocorrência dos sintomas, desde que o doente seja hemodinamicamente estável. A dose inicial é de 5 mg de lisinopril e, depois, 5 mg após 24 horas, 10 mg após 48 horas e, a partir daí, 10 mg uma vez por dia. Os doentes com uma baixa pressão arterial sistólica (120 mmHg ou menos) no início do tratamento ou durante os primeiros 3 dias após o enfarte, devem ser tratados com uma dose mais baixa – 2,5 mg (ver secção 4.4). Em caso de hipotensão (pressão arterial sistólica menor que 100 mmHg), pode ser administrada uma dose de manutenção diária máxima de 5 mg, possivelmente com uma redução para 2,5 mg. Se a hipotensão

persistir (pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg durante mais de 1 hora) apesar da redução da dose para 2,5 mg diários de lisinopril, o lisinopril deve ser interrompido.

O tratamento deve ser continuado durante 6 semanas. A dose de manutenção mais baixa é 5 mg diários de lisinopril. Os doentes com sintomas de insuficiência cardíaca devem continuar o tratamento (ver secção 4.4).

O lisinopril é compatível com a administração intravenosa ou transdérmica de nitroglicerina.

Complicações renais da diabetes mellitus

Em doentes hipertensos com diabetes mellitus do tipo 2, a dose é de 10 mg de lisinopril uma vez por dia, que deve ser aumentada para 20 mg diários uma vez por dia, se necessário, para atingir uma pressão arterial diastólica inferior a 90 mmHg na posição sentada.

Dose na insuficiência renal moderada

Depuração da creatinina de 30 a 70 mL/min e em doentes idosos (mais de 65 anos):

A dose inicial é 2,5 mg de lisinopril de manhã.

A dose de manutenção habitual é 5 a 10 mg diários de lisinopril dependente da resposta da pressão arterial.

A dose máxima de 20 mg diários de lisinopril não deve ser excedida.

Recomenda-se a interrupção da administração de diuréticos 2 ou 3 dias antes do início da terapêutica com lisinopril. A possibilidade de efeitos hipotensores com lisinopril podem ser minimizados quer pela interrupção do diurético, quer pelo aumento da ingestão de sais antes do início do tratamento com lisinopril.

O lisinopril pode ser tomado independentemente dos alimentos, mas deve ser tomado com líquido suficiente. O lisinopril apenas deve ser tomado uma vez por dia.

Crianças

A eficácia e segurança da utilização em crianças não foi estabelecida. Como tal, a utilização em crianças não é recomendada.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade ao lisinopril, excipientes ou outros inibidores da ECA.
- Antecedentes de edema angioneurótico em ligação com o tratamento com um inibidor da ECA, hereditário ou edema angioneurótico idiopático (ver secção 4.4).
- Estenose hemodinâmica relevante nas válvulas da aorta ou mitrais ou cardiomiopatia hipertrófica.
- Pressão arterial sistólica \leq 100 mmHg antes do início do tratamento com lisinopril.
- Gravidez ou lactação (ver secção 4.6)
- O uso concomitante de lisinopril e membranas altamente permeáveis de poli(acrilnitril, sódio-2-metilalil-sulfonato) (i.e., AN69) para diálise de crise envolve um risco de reacções anafiláticas (reacções de hipersensibilidade até ao choque). Como tal, esta associação deve ser evitada usando outros medicamentos que não inibidores da ECA para o tratamento da hipertensão e/ou insuficiência cardíaca, ou usando outras membranas para diálise (ver secção 4.4).
- Choque cardiológico.
- Insuficiência renal grave (depuração da creatinina $<$ 30 mL/min).
- Doentes com hemodinâmica instável após enfarte agudo do miocárdio.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O tratamento com lisinopril deve ser iniciado num hospital, no caso de doentes a receber doses elevadas ou repetidas de diuréticos (> 80 mg de furosemida), doentes com hipovolémia, hiponatriemia (sódio sérico < 130 mmL/L), hipotensão preexistente, insuficiência cardíaca instável, insuficiência renal, ou doentes com terapêutica com doses elevadas de vasodilatadores bem como doentes com 70 anos de idade ou mais.

Hipotensão

O lisinopril pode causar uma queda substancial na pressão arterial, especialmente após a primeira dose. A hipotensão sintomática é rara em doentes com hipertensão não complicada. É mais provável que ocorra em doentes que têm depleção de volume como um resultado de tratamento com diuréticos, dietas pobres em sal, diálise, diarreia ou vômitos. Tem sido relatada principalmente em doentes com insuficiência cardíaca grave, com ou sem insuficiência renal concomitante. Isto é mais provável em doentes tratados com doses elevadas de diuréticos da ansa, ou em doentes sofrendo de hiponatriemia ou função renal diminuída. Nestes doentes, o tratamento deve ser iniciado sob estreita supervisão médica, preferencialmente num hospital, com doses baixas, titulação cuidadosa da dose e controlo concomitante da função renal e níveis séricos de potássio. Se possível, o tratamento com diuréticos deve ser interrompido temporariamente. Estas condições também se aplicam a doentes com doenças isquémicas cardíacas ou vasculares cerebrais, em que uma grande descida na pressão arterial pode causar enfarte do miocárdio ou acidentes vasculares cerebrais.

Em caso de hipotensão, o doente deve ser colocado em posição horizontal. Pode ser necessária a reposição do volume com solução salina normal intravenosa. Pode ser necessária atropina no tratamento de bradicardia ligada a esta situação. O aparecimento de hipotensão após a dose inicial não exclui uma cuidadosa titulação adicional do medicamento, depois de um tratamento eficaz.

Se uma hipotensão não aguda em doentes com doenças cardíacas se tornar sintomática, pode ser necessária uma redução da dose e/ou interrupção do tratamento com diuréticos e/ou lisinopril.

Se possível, o tratamento com diuréticos deve ser interrompido durante 2 a 3 dias antes de se iniciar o tratamento com lisinopril.

Hipotensão com enfarte agudo do miocárdio

O tratamento com lisinopril não deve ser iniciado em doentes com enfarte agudo do miocárdio se existe um risco para uma exacerbação hemodinâmica grave adicional após tratamento com um vasodilatador. Isto aplica-se a doentes com uma pressão arterial sistólica de 100 mmHg ou menos ou com choque cardiogénico. A dose de manutenção deve ser reduzida para 5 mg ou, temporariamente, para 2,5 mg, se a pressão arterial sistólica é de 100 mmHg ou menos.

O tratamento de doentes com enfarte agudo do miocárdio com lisinopril pode causar hipotensão grave.

Na hipotensão persistente (pressão arterial sistólica de < 90 mmHg durante mais de 1 hora), o lisinopril deve ser interrompido.

Os doentes com função cardíaca gravemente diminuída após um ataque cardíaco agudo, apenas devem receber lisinopril se forem hemodinamicamente estáveis.

Hipertensão renovascular /estenose da artéria renal

Existe um risco aumentado de hipotensão grave e insuficiência renal, quando doentes com hipertensão renovascular, e estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria num rim único preexistentes são tratados com lisinopril. O tratamento com diuréticos pode ser uma causa que contribui para esta situação. Pode ocorrer perda da função renal com apenas alterações menores na creatinina sérica, mesmo em doentes com estenose unilateral da artéria renal. Nestes doentes, o tratamento deve ser iniciado num hospital, estreitamente vigiado por um médico, com doses baixas e titulação cuidadosa

da dose. O tratamento com diuréticos deve ser interrompido, e a função renal deve ser monitorizada durante a primeira semana de terapêutica.

Insuficiência renal

O lisinopril está contra-indicado em doentes com função renal gravemente diminuída (depuração da creatinina < 30 mL/min) (ver secção 4.3). O lisinopril deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência renal, onde podem ser necessárias menos doses ou doses mais baixas (ver secção 4.2).

As alterações na função renal podem ser antecipadas em indivíduos susceptíveis devido à inibição do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Deve ser realizada uma monitorização estreita da função renal durante a terapêutica conforme seja considerado apropriado nos doentes com insuficiência renal.

A insuficiência renal em ligação com o lisinopril é observada, principalmente, em doentes com doença cardíaca grave ou com doença renal subjacente, inclusive estenose da artéria renal. A insuficiência renal em ligação com o lisinopril é normalmente reversível, se for descoberta imediatamente e tratada apropriadamente.

Em alguns doentes hipertensos sem doença renal preexistente evidente, foram observados aumentos na ureia sanguínea e na creatinina sérica, quando um diurético é administrado concomitantemente. Pode ser necessário uma redução da dose de lisinopril e/ou interrupção do diurético.

No enfarte agudo do miocárdio, o tratamento com lisinopril não deve ser iniciado em doentes que mostrem sinais de uma função renal diminuída, definida como uma concentração de creatinina sérica ≥ 177 micromoles/L (2,0 mg/10 mL) e/ou proteinúria acima de 500 mg/24 h. Se se desenvolver uma função renal diminuída durante o tratamento com lisinopril (depuração da creatinina sérica < 30 mL/min ou uma duplicação dos valores antes do tratamento), o lisinopril deve ser interrompido.

Não existe experiência em relação à administração de lisinopril em receptores de transplantes renais. Como tal, o tratamento com lisinopril não é recomendado.

Hemodiálise

O uso concomitante de lisinopril e membranas altamente permeáveis de poli(acrilnitril, sódio-2-metilalil-sulfonato) (i.e. AN69) durante diálise de crise ou hemofiltração, Tem probabilidade de se experimentarem reacções anafiláticas tais como edema da face, rubor, hipotensão e dispneia dentro de poucos minutos após o início da hemodiálise. É recomendado que se usem membranas alternativas para diálise ou um medicamento antihipertensor alternativo para o tratamento da hipertensão ou insuficiência cardíaca (ver secção 4.3).

Hipercalemia

Pode ocorrer hipercalemia durante o tratamento com lisinopril, especialmente na presença de insuficiência renal e/ou doença cardíaca. Os suplementos de potássio ou os diuréticos poupadões de potássio não são, geralmente, recomendados uma vez que podem levar a aumentos significativos no potássio sérico. Se o uso concomitante dos medicamentos acima mencionados for considerado apropriado, eles devem ser usados com monitorização frequente do potássio sérico.

Hiperaldosteronismo primário

Os doentes com hiperaldosteronismo primário não reagem, geralmente com medicamentos anti-hipertensores que actuam inibindo o sistema renina-angiotensina. Como tal, o uso de lisinopril não é recomendado.

Proteinúria

Pode ocorrer proteinúria, especialmente em doentes com insuficiência existente da função renal ou tomando doses relativamente grandes de lisinopril. O lisinopril apenas deve ser administrado após a avaliação crítica do risco/benefício do tratamento de doentes com proteinúria clínica relevante (mais

de 1 g/dia), e os parâmetros clínicos, bem como os parâmetros laboratoriais devem ser regularmente controlados.

Idosos

Alguns doentes idosos podem apresentar uma resposta maior a um inibidor da ECA que doentes mais novos. É recomendada uma dose inicial baixa (2,5 mg de lisinopril) e o controlo da pressão arterial, avaliação da função renal e/ou parâmetros laboratoriais representativos no início do tratamento.

Aférese lipídica das LDL/dessensibilização

O uso de um inibidor da ECA durante a aférese de LDL (lipoproteínas de baixa densidade) com sulfato de dextrano pode causar reacções anafiláticas com risco de vida.

Também podem ocorrer reacções anafiláticas com risco de vida (i.e., descida da pressão arterial, dispneia, vômitos, reacções cutâneas alérgicas), com a administração concomitante de lisinopril e o tratamento de dessensibilização para veneno de insectos (i.e., picadas de abelha e vespa).

Se forem necessários a aférese de LDL ou o tratamento de dessensibilização para veneno de insectos, o lisinopril deve ser substituído temporariamente por outros medicamentos (não inibidores da ECA) para o tratamento da hipertensão ou insuficiência cardíaca.

Edema angioneurótico (ver secção 4.3)

O edema angioneurótico na face, extremidades, lábios, membranas mucosas, língua, glote e/ou laringe pode ocorrer em doentes em tratamento com inibidores da ECA, incluindo o lisinopril, o que ocorre especialmente durante as primeiras semanas de tratamento. Em tais casos, o lisinopril deve ser interrompido imediatamente e deve ser substituído por um medicamento pertencendo a outra classe de fármacos.

Nos casos em que o edema está limitado à face e aos lábios, a condição normalmente cessa sem tratamento; no entanto, podem tentar-se os anti-histamínicos para alívio dos sintomas.

Os doentes que sofreram anteriormente de edema angioneurótico sem ligação com o tratamento com inibidores da ECA, podem ter um risco aumentado de desenvolvimento de edema angioneurótico depois da ingestão de um inibidor da ECA. O edema angioneurótico em que estão envolvidas a língua, a glote e/ou a laringe pode ser fatal. Deve ser iniciada uma terapêutica de emergência incluindo, mas não necessariamente limitada a, injeção subcutânea de 0,3 a 0,5 mg de solução de adrenalina epinefrina a 1:1000 ou administração intravenosa lenta de 0,1 mg/ml de adrenalina (por favor, verificar se há obstruções e instruções de diluição), com controlo do ECG e da pressão arterial. É necessária a hospitalização dos doentes. Deve ser iniciado um controlo apropriado ao longo de um mínimo de 12 a 24 horas para assegurar que os sintomas desaparecem completamente, antes de ser dada alta ao doente.

Os inibidores da ECA causam uma taxa mais elevada de angioedema em doentes de raça negra do que em doentes de raça não negra.

Estenose da aorta/hipertrofia do miocárdio

Os inibidores da ECA devem ser usados com cuidado em doentes com uma obstrução no aparelho circulatório do ventrículo esquerdo. O lisinopril está contra-indicado se a hipertrofia for hemodinamicamente relevante.

Neutropenia/agranulocitose

O risco de neutropenia parece estar relacionado com a dose e o tipo e está dependente do status clínico do doente. É raramente observada em doentes com hipertensão não complicada, mas pode ocorrer em doentes com algum grau de insuficiência renal, especialmente se esta estiver associada com doença vascular do colagénio (i.e., lúpus eritematoso sistémico ou escleroderme) e terapêutica com

medicamentos imunossupressores. Os glóbulos brancos sanguíneos destes doentes devem ser controlados regularmente. É reversível após a interrupção do inibidor da ECA.

Tosse

Foi relatada tosse durante o tratamento com inibidores da ECA. A tosse é, geralmente, seca e não produtiva e desaparece após a interrupção do tratamento.

Cirurgia/anestesia

O lisinopril pode causar hipotensão ou mesmo choque hipotensivo em doentes submetidos a grandes cirurgias ou durante a anestesia através da potenciação de outros potenciais hipotensores. Esta hipotensão pode ser corrigida através da expansão do volume (ver secção 4.5). O tratamento com lisinopril deve ser interrompido no dia anterior à operação.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Diuréticos

Quando um diurético é administrado juntamente com o lisinopril, o efeito anti-hipertensor é, geralmente, aditivo. Os doentes que são tratados com diuréticos, e especialmente aqueles que têm depleção de volume e/ou sal, podem experimentar uma redução excessiva na pressão arterial, após o início da terapêutica com lisinopril. A possibilidade de hipotensão sintomática durante o tratamento com lisinopril pode ser minimizada pela interrupção de diuréticos antes do início do tratamento com lisinopril (ver secções 4.2 e 4.4), aumentando a ingestão de líquidos e sais antes da ingestão do medicamento e com o início da terapêutica com doses mais baixas do inibidor da ECA. Aumentos adicionais na dose devem ser feitos com precaução.

Diuréticos poupadores de potássio e suplementos de potássio

Os diuréticos poupadores de potássio podem ter um efeito aditivo de aumento do potássio, especialmente na função renal diminuída. Os inibidores da ECA atenuam uma perda de potássio induzida por diuréticos. A administração de diuréticos poupadores de potássio (como i.e., espironolactona, triamterene ou amiloride), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio, pode causar um aumento significativo no potássio sérico. Se estiver indicado o uso concomitante devido a uma hipocaliemia comprovada, eles devem ser usados com precaução e com uma monitorização frequente do potássio sérico.

Cloreto de sódio

Reduz a descida da pressão arterial e os sintomas da insuficiência cardíaca e melhora, deste modo, o efeito do lisinopril.

Medicamentos anti-hipertensores

Aumento do efeito anti-hipertensor do lisinopril.

Analgésicos e medicamentos anti-inflamatórios (i.e., ácido acetilsalicílico, indometacina)
Podem reduzir o efeito anti-hipertensor do lisinopril.

Lítio

A administração concomitante de inibidores da ECA com lítio pode reduzir a excreção de lítio. Os níveis séricos de lítio devem, como tal, ser controlados estreitamente, se os sais de lítio forem ser usados. A posologia deve ser adaptada, quando necessário.

Álcool

Os inibidores da ECA aumentam o efeito do álcool. O álcool fortifica o efeito antihipertensor dos inibidores da ECA.

Anestésicos/narcóticos/hipnóticos

Os inibidores da ECA podem potenciar o efeito hipotensor de certos medicamentos anestésicos (o anestesiologista deve ser informado sobre o tratamento com lisinopril).

Simpaticomiméticos

Podem diminuir o efeito anti-hipertensor dos inibidores da ECA. Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente para confirmar que o efeito desejado está a ser obtido.

O risco de leucopenia é aumentado no tratamento concomitante com alopurinol, citostáticos ou medicamentos imunossupressores, corticóides sistémicos ou procainamida.

Antidiabéticos orais (i.e., sulfonilureia/biguanidas), insulina

Os inibidores da ECA podem fortificar o efeito hipoglicémico dos antidiabéticos, especialmente durante as primeiras semanas do tratamento de associação.

Antiácidos

Induzem uma biodisponibilidade diminuída dos inibidores da ECA.

Anti-inflamatórios não esteróides

A administração de um medicamento anti-inflamatório não esteróide pode reduzir o efeito anti-hipertensor do lisinopril. O lisinopril exerce um efeito aditivo sobre o aumento no potássio sérico, enquanto que a função renal pode diminuir. Estes efeitos são, em princípio, reversíveis e ocorrem especialmente em doentes com função renal comprometida.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez: o lisinopril está contra-indicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Não foram realizados estudos apropriados e bem controlados em humanos. Os inibidores da ECA passam a placenta e podem causar doença e morte fetal e neonatal, quando administrados a mulheres grávidas.

Se os embriões foram expostos a inibidores da ECA durante o segundo ou terceiro trimestre, estes podem causar hipotensão neonatal, insuficiência renal, deformações da face ou crânio e/ou morte. Foram relatados oligohidrâmnios na mãe, reflectindo uma função renal fetal diminuída. O encurtamento dos membros, deformações no crânio, desenvolvimento de pulmões hipoplásticos e inibição do crescimento intra-uterino também estiveram relacionados com o oligohidrâmnios.

Os recém-nascidos que foram expostos a inibidores da ECA enquanto embriões, devem ser observados estreitamente em relação à hipotensão, oligúria e hipercaliémia. Na oligúria, deve ser realizado um tratamento da pressão arterial e perfusão renal.

Foi relatado inibição do crescimento intra-uterino, partos prematuros, ducto arterial aberto e morte fetal, mas não é claro se isto causa inibição da ECA ou doença subjacente da mãe.

Não se sabe se o feto é influenciado desfavoravelmente, se a exposição aos inibidores da ECA for limitada ao primeiro trimestre. As mulheres que engravidem durante o tratamento com um inibidor da ECA, devem ser informadas sobre os possíveis riscos para o feto.

Lactação: Os inibidores da ECA são excretados no leite materno. O efeito nas crianças que estão a ser amamentadas não foi investigado. O aleitamento não é recomendado, quando a mulher é tratada com um inibidor da ECA.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem estudos sobre o efeito na capacidade de conduzir um carro. Na condução de veículos ou no manuseamento de máquinas, deve ser tido em consideração que podem ocorrer tonturas e fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

Foram observados os seguintes efeitos indesejáveis durante o tratamento com lisinopril e outros inibidores da ECA:

Sistema cardiovascular

Ocasionalmente, pode ocorrer hipotensão no início do tratamento ou com o aumento da dose de lisinopril e/ou diurético. Isto é especialmente observado em doentes de alto risco, i.e. doentes que têm depleção de sal ou volume após tratamento com um diurético, insuficiência cardíaca e hipertensão grave ou renal. Podem ocorrer sintomas como tonturas, sensação de fadiga, visão perturbada, raramente acompanhada por inconsciência (síncope).

Foram relatados casos individuais de taquicardia, palpitações, arritmias, dor no peito, angina de peito, enfarte do miocárdio, crises isquémicas transitórias e AVC's, para inibidores da ECA em ligação com descida profunda na pressão arterial.

Se o lisinopril for administrado a doentes com enfarte agudo do miocárdio, pode ocorrer ocasionalmente bloqueio AV de segundo ou terceiro grau e/ou hipotensão grave e/ou insuficiência renal, em casos raros, choque cardiogénico – especialmente nas primeiras 24 horas.

Rins

Pode ocorrer ou ser intensificada a insuficiência renal. Foram relatados casos únicos de insuficiência renal aguda. Foi observada proteinúria, parcialmente com redução simultânea da função renal.

Sistema respiratório

Ocasionalmente, pode ocorrer tosse seca, dores de garganta, rouquidão e bronquite, raramente dispneia, sinusite, rinite, broncospasmos/asma, infiltração dos pulmões, estomatite, glossite e boca seca.

Em casos individuais, ocorreu bloqueio fatal da parte superior do tracto respiratório devido à ocorrência de edema angioneurótico (ver secção 4.4).

Casos isolados de alveolite alérgica (pneumonia eosinofílica) são relatados com o tratamento com lisinopril.

Tracto gastrointestinal/Fígado

Ocasionalmente, podem ocorrer náuseas, dor abdominal e indigestão, raramente vômitos, diarreia, obstipação e perda de apetite.

Os inibidores da ECA podem, em casos raros, causar um síndrome de icterícia, necrose hepática grave repentina e morte. O mecanismo deste síndrome não é conhecido. Se se desenvolver icterícia durante o tratamento com inibidores da ECA, o tratamento deve ser interrompido e o doente deve ser examinado por um médico.

Foram descritos casos individuais de insuficiência hepática, hepatite, função hepática diminuída, pancreatite e íleo.

Pele, vasos

Ocasionalmente, podem ocorrer reacções cutâneas alérgicas como exantema, raramente prurido, urticária e edema angioneurótico da face, lábios e/ou membros.

Casos isolados de reacções cutâneas graves incluem pênfigo, eritema, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

As reacções cutâneas podem ser acompanhadas por febre, mialgia, artralgia, vasculite, eosinofilia, leucocitose e/ou ANA positivo. Se se suspeitar de reacção cutânea grave, o médico responsável deve ser consultado imediatamente, e o tratamento com lisinopril deve ser interrompido.

Estão descritos casos individuais de psoríase como alterações cutâneas, fotosensibilidade, rubor, tendência para transpirar, alopecia, onicólise e agravamento da doença de Raynaud.

Sistema nervoso

Ocasionalmente, cefaleias e fadiga. Raramente sonolência, depressões, perturbações do sono, impotência, neuropatia periférica com parestesia, perturbações no sentido de equilíbrio, convulsões musculares, nervosismo, confusão, zumbidos, visão desfocada, perturbações do paladar e, temporariamente, perda do paladar.

Parâmetros laboratoriais (sangue, urina)

Ocasionalmente, pode ocorrer uma redução na hemoglobina, hematócrito, número de glóbulos brancos sanguíneos e plaquetas. Raramente, ocorrem anemia, trombocitopenia, neutropenia e eosinofilia.

Foram observados casos isolados de agranulocitose e pancitopenia, especialmente em doentes com função renal diminuída, doença do colagénio ou em tratamento concomitante com allopurinol, procainamida ou certos medicamentos imunossupressores.

Estão referidos casos de anemia hemolítica em doentes com perda congénita da enzima glucose-6-fosfato-desidrogenase (G6-PD).

Em doentes com insuficiência renal, insuficiência cardíaca grave e hipertensão renovascular, podem ocorrer raramente um aumento na creatinina sérica, ureia sérica e potássio sérico ou uma descida na concentração de sódio sérico. Em doentes diabéticos, foi observada hipercaliémia.

A proteinúria pode aumentar em casos especiais (ver secção 4.4).

Foram observados casos isolados de aumento das enzimas hepáticas e da bilirrubina sérica.

Notas especiais

Os parâmetros laboratoriais mencionados anteriormente devem ser controlados antes do tratamento com lisinopril e regularmente durante o tratamento. Deve ser realizada a medição dos electrolitos séricos e da creatinina sérica bem como uma contagem sanguínea completa, especialmente na primeira fase do tratamento e em doentes de alto risco (doentes com insuficiência renal com doença de colagénio), e em tratamento concomitante com imunossupressores ou citostáticos, allopurinol e procainamida.

Se os doentes em tratamento com lisinopril mostrarem sintomas de febre, glândulas linfáticas inchadas e/ou dores de garganta, deve ser realizado um controlo dos glóbulos brancos sanguíneos tão depressa quanto possível.

4.9 Sobredosagem

Não estão disponíveis dados relativos à sobredosagem em seres humanos. O fenómeno mais provável na sobredosagem deve ser hipotensão, onde o tratamento habitual seria perfusão de uma solução salina padrão. O lisinopril pode ser removido do sangue por hemodiálise.

Em situação de sobredosagem, o doente deve ser vigiado cuidadosamente, preferencialmente na unidade de cuidados intensivos de um hospital. Os electrolitos e a creatinina séricos devem ser controlados regularmente. Devem ser tomadas precauções contra a absorção, tais como esvaziamento gástrico, administração de adsorventes e sulfato de sódio em 30 minutos após a ingestão da sobredosagem e eliminação acelerada, se a sobredosagem foi tomada recentemente.

Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado em posição de choque, e deve ser dado um suplemento intravenoso de sal e volume rapidamente. O tratamento com angiotensina II deve ser considerado. A bradicardia deve ser tratada com atropina. Pode ser considerado o uso de um "pacemaker". Os inibidores da ECA podem ser removidos da circulação por hemodiálise. O uso de membranas de poliacrilonitrilo altamente permeáveis deve ser evitado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação terapêutica: C09A A03

O lisinopril inibe a enzima conversora da angiotensina (ECA). A enzima conversora da angiotensina é uma peptidil-dipeptidase, que catalisa a conversão de angiotensina I no péptido vasoconstritor angiotensina II. A inibição da ECA resulta numa concentração plasmática diminuída de angiotensina II, resultando numa actividade aumentada da renina plasmática (devido à remoção do feedback negativo da liberação de renina) e numa secreção reduzida de aldosterona.

A ECA é idêntica à quininase-II. Como tal, o lisinopril também pode bloquear a decomposição da bradiquinina, que é um péptido vasodepressor potencial. Ainda não foi esclarecido em que extensão isto tem importância para o efeito terapêutico do lisinopril.

Embora o mecanismo pelo qual o lisinopril diminui a pressão arterial seja antecipado como sendo primariamente uma supressão do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, é mostrado que o lisinopril também tem um efeito anti-hipertensor em doentes com hipertensão por renina baixa.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As medições da excreção urinária em ensaios clínicos mostraram que a fracção de absorção média é aproximadamente 29% (22-50%), com uma variação inter-doente de 6-60% para todas as doses testadas (5-80 mg). A concentração plasmática máxima foi atingida em aproximadamente 7 horas após a administração oral. A absorção do lisinopril não é afectada pela presença de alimentos no tracto gastrointestinal.

O lisinopril não é metabolizado e a fracção absorvida é excretada completa e inalteradamente na urina. Após doses múltiplas, o lisinopril mostrou uma semi-vida efectiva de 12,6 horas.

A maior parte do medicamento é eliminada durante a fase inicial, não contribuindo para a acumulação do medicamento. Esta fase terminal representa provavelmente uma ligação saturável à ECA e não é proporcional à dose. O lisinopril não parece ligar-se a outras proteínas plasmáticas.

No entanto, os doentes com enfarte agudo do miocárdio tenderam para um tempo ligeiramente mais longo para a concentração plasmática máxima. A função renal diminuída reduz a excreção de lisinopril através dos rins. É recomendado um ajuste da dose em doentes com uma depuração da creatinina < 70 ml/min (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança préclínica

Em estudos em animais, o lisinopril revelou ter efeitos relacionados com a sua classe farmacológica, doses maiores causam degeneração tubular renal. Não foi encontrado um efeito teratogénico. Em murganhos e coelhos, pode ser induzida fototoxicidade relacionada com os efeitos farmacológicos do medicamento. O lisinopril não mostrou ter um efeito mutagénico e os estudos de carcinogenicidade não revelaram efeitos indesejáveis.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Manitol, dihidrato de hidrogenofosfato de cálcio, amido de milho pré-gelatinizado, croscarmelose de sódio, estearato de magnésio, Mistura de Pigmentos PB-24823 (amido de milho pré-gelatinizado, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro negro e óxido de ferro amarelo E 172)) (apenas para o 10 mg Comprimidos), Mistura de Pigmentos PB-24824 (amido de milho pré-gelatinizado, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro negro e óxido de ferro amarelo E 172)) (apenas para o 20 mg Comprimidos).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

5 mg: Não conservar acima de 25°C.

10 e 20 mg: Não são necessárias precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/Alumínio e/ou “Securitainers” em PP com um excicante.

Tamanhos de embalagem:

5 mg: 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 100x1, 250, 500 comprimidos.

10 mg: 28, 30, 100, 100 x 1, 250 comprimidos.

20 mg: 14, 28, 30, 56, 98, 100, 100x1, 250, 500 comprimidos.

Poderão não ser comercializados todos os tamanhos de embalagem.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Não aplicável.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<Completar conforme adequado>

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

<Completar conforme adequado>

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

<Completar conforme adequado>

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<Completar conforme adequado>