

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, DAS FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DA APRESENTAÇÃO E DIMENSÃO DAS EMBALAGENS NOS ESTADOS-MEMBROS

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Embalagem</u>	<u>Dimensão das embalagens</u>
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Austria	Acemin	2.5 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Austria	Acemin	5 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Austria	Acemin	10 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Austria	Acemin	20 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Austria	Acemin	30 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28
Bélgica	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28/56

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Embalagem</u>	<u>Dimensão das embalagens</u>
	Ophem straat,110 B-1180 Brussels Bélgica						
Bélgica	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Bélgica	Zestril	10 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28
Bélgica	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Bélgica	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28/56
Bélgica	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Bélgica	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Dinamarca	Zestril	2.5 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	14
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28/98

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Embalagem</u>	<u>Dimensão das embalagens</u>
	Dinamarca						
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Dinamarca	Zestril	10 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28/98
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Dinamarca	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28/98
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Dinamarca	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finlândia	Zestril	2.5 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	14
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finlândia	Zestril	10 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28/98
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28/98

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Embalagem</u>	<u>Dimensão das embalagens</u>
	FIN-02200 Espoo Finlândia						
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finlândia	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28/98
França	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil Malmaison França	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28/100
França	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil Malmaison França	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28/100
Alemanha	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Alemanha	Acerbon Aceday Listen	2.5 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Alemanha	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Alemanha	Acerbon Aceday Listen	5 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Embalagem</u>	<u>Dimensão das embalagens</u>
Alemanha	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Alemanha	Acerbon Aceday Listen	10 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Alemanha	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Alemanha	Acerbon Aceday Listen	20 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Grécia	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grécia	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	14/28
Grécia	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grécia	Zestril	10 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	14
Grécia	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	14

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Embalagem</u>	<u>Dimensão das embalagens</u>
	Grécia						
Grécia	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grécia	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	14
Grécia	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grécia	Zestril	40 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	
Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	2.5 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28
Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28
Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	10 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Embalagem</u>	<u>Dimensão das embalagens</u>
Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28
Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	
Itália	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	14
Itália	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	10 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	14
Itália	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	14

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Embalagem</u>	<u>Dimensão das embalagens</u>
Itália	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA , rue Egide Van Ophem straat ,110 B-1180 Brussels Bélgica	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28/56
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA , rue Egide Van Ophem straat ,110 B-1180 Brussels Bélgica	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC	28/56
Países Baixos	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Países Baixos	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blisters de AL/PVC y Blister de alumínio PVC/PVDC HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Embalagem</u>	<u>Dimensão das embalagens</u>
Países Baixos	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Países Baixos	Zestril	10	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC y Blister de alumínio PVC/PVDC HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30
Países Baixos	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Países Baixos	Zestril	20	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC y Blister de alumínio PVC/PVDC HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30
Países Baixos	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Países Baixos	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Embalagem</u>	<u>Dimensão das embalagens</u>
Países Baixos	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Países Baixos	Zestril	40 mg	Comprimidos	Oral use		
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Noruega	Zestril	2.5 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC	14/100
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Noruega	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC	28/98/100
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Noruega	Zestril	10 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC	28/98/100
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Noruega	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC	28/98/100

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Embalagem</u>	<u>Dimensão das embalagens</u>
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Noruega	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC	
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril -5	5 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC	14/28/56
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril Mite	10 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC	28/56
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC	28/56

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Embalagem</u>	<u>Dimensão das embalagens</u>
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC	28/56
Espanha	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Espanha	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC	60/500
Espanha	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Espanha	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC	28/500
Espanha	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Espanha	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC	

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Embalagem</u>	<u>Dimensão das embalagens</u>
Suécia	Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Suécia	Zestril	2.5 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC	14
Suécia	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Suécia	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC	28/98/100
Suécia	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Suécia	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral use	Tubo de polipropileno	100
Suécia	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Suécia	Zestril	10 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC	28/98/100
Suécia	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Suécia	Zestril	10 mg	Comprimidos	Oral use	Tubo de polipropileno	100

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Embalagem</u>	<u>Dimensão das embalagens</u>
Suécia	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Suécia	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC	28/98/100
Suécia	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Suécia	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral use	Tubo de polipropileno	100
Suécia	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Suécia	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC	28/98/100
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	2.5 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC	28
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC	28

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Embalagem</u>	<u>Dimensão das embalagens</u>
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	10 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC	28
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral use	Blisters de AL/PVC	28
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	30	Comprimidos	Oral use		

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA AS ALTERAÇÕES DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DOS MEDICAMENTOS APRESENTADOS PELA EMA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO ZESTRIL E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (ver o Anexo I)

Questões relativas à qualidade

Não foram identificadas questões significativas relativamente à qualidade.

As informações farmacêuticas do resumo das características do medicamento (RCM) foram harmonizadas, à excepção das secções que os Estados-Membros terão de introduzir a nível nacional, quando aplicarem o RCM harmonizado (secção 6).

Questões de eficácia

As divergências que existiam anteriormente entre os RCM dos Estados-Membros da UE incluíam:

Secção 4.1 Indicações terapêuticas

Foi solicitado ao titular da autorização de introdução no mercado que propusesse e justificasse cientificamente uma abordagem comum na UE, dado existirem divergências entre as aprovações nacionais relativamente à utilização do Zestril:

- no tratamento da hipertensão (hipertensão arterial e hipertensão renovascular) e na sua utilização isoladamente ou em associação com os diuréticos tiazídicos;
- e no tratamento da nefropatia diabética incipiente, com microalbuminúria (30-300 mg/24h), indicação que não foi aprovada em todos os Estados-Membros da UE.

Hipertensão

Muitas publicações, mencionadas no documento de resposta, e uma experiência clínica prolongada apoiam a indicação sem restrições.

Enfarte agudo do miocárdio

Orientações de tratamento consensuais identificam os inibidores da enzima de conversão da angiotensina como uma terapêutica de eficácia comprovada num contexto de enfarte agudo do miocárdio. Os principais dados específicos do lisinopril são provenientes do GISSI-3, que identificou um benefício duradouro ao fim de seis semanas resultante da terapêutica com lisinopril, quando iniciada nas 24h seguintes a um enfarte agudo do miocárdio, em doentes hemodinamicamente estáveis. Os objectivos da terapêutica são indicados na secção sobre farmacodinâmica do resumo das características do produto.

Insuficiência cardíaca

Os inibidores da ECA, enquanto classe, são considerados uma terapêutica de eficácia comprovada no tratamento da insuficiência cardíaca. No caso do lisinopril, os dados específicos adequados são sobretudo provenientes do ensaio ATLAS. Os objectivos do tratamento da insuficiência cardíaca sintomática com inibidores da ECA encontram-se convenientemente descritos nos manuais de medicina comuns e a informação sobre os resultados do ensaio ATLAS relativos ao Zestril é apresentada na Secção 5.1 do resumo das características do produto.

Complicações renais da diabetes mellitus

As indicações propostas em relação à nefropatia incipiente são específicas do lisinopril, comparativamente a outros inibidores da ECA, e serão analisadas em algum pormenor.

A documentação específica sobre o efeito do lisinopril nas complicações renais e retiniais da diabetes *mellitus* é proveniente de dois ensaios: o estudo 306 (EUCLID), realizado em doentes normotensos com diabetes *mellitus* insulino-dependente (DMID), e o estudo 298 (BRILLIANT) em doentes hipertensos com diabetes *mellitus* não insulino-dependente (DMNID).

Nefropatia incipiente em doentes DMID com uma pressão arterial normal (estudo 306)

O EUCLID foi um ensaio europeu multicêntrico, de distribuição aleatória, com administração de lisinopril (n=265) e de placebo (n=265) em doentes DMID com pressão arterial normal, definida como pressão arterial diastólica de 75-90 mmHg e pressão arterial sistólica igual ou inferior a 155 mmHg, com idades compreendidas entre os 20 e os 59 anos, com menos de 36 anos de idade no início da DMID e necessidade de terapêutica com insulina nos 12 meses seguintes ao diagnóstico.

Após um mês inicial de administração do placebo, foram administrados 2,5 mg de lisinopril ou de placebo, aquando da distribuição aleatória e, em seguida, uma dose única diária de 10 mg de lisinopril ou de placebo. A dose era aumentada para o dobro se, em qualquer momento, ao fim de 3 meses, a pressão arterial diastólica fosse superior a 75 mmHg. O ensaio teve uma duração de 24 meses. Era permitida a administração de 20 mg de nifedipina duas vezes ao dia, livremente, por duas vezes consecutivas num período de 4 semanas e em qualquer momento do ensaio, caso a pressão arterial sistólica fosse superior a 160 mmHg ou a pressão arterial diastólica superior a 95 mmHg.

O parâmetro primário de avaliação da eficácia foi a alteração da taxa de excreção urinária de albumina (TEA) aos 24 meses. Os parâmetros secundários foram a taxa de filtração glomerular, a retinopatia, os factores de risco vasculares (factores lipídicos e hemostáticos), a hemoglobina glicosilada (HbA_{1C}), a pressão arterial, a frequência cardíaca e a qualidade de vida.

No início do ensaio, os doentes incluídos, com uma idade média de 34 anos e diabetes *mellitus* insulino-dependente há 14-15 anos em média, apresentavam uma taxa de excreção de albumina de 8 µg/min. Apenas 13% dos doentes a receber placebo e 17% com lisinopril apresentavam sinais de micro-albuminúria (TEA 20-200 µg/min), embora tivessem sido considerados 40% para efeitos do cálculo do valor estatístico do ensaio. A pressão arterial sistólica média foi de 122±11 e 123±11 mmHg, e a pressão arterial diastólica média de 80±5 e 80±4 mmHg, nos grupos tratados com lisinopril e placebo, respectivamente.

Resultados primários em termos de eficácia

Após 24 meses de tratamento e ajustamento da taxa de excreção de albumina de referência e do centro de ensaio, conforme especificado no protocolo (Quadro 1), o lisinopril produziu uma taxa média de excreção de albumina 2,2 µg/min inferior à do placebo (p=0,03). Depois de ajustada em função da pressão arterial, a diferença diminuiu para 17,3% (p=0,05).

Quadro 1 Taxa de excreção de albumina no início e no fim de 24 meses de tratamento.

Tratamento	Início			24 meses		
	n	Média geométrica	Percentil 25°, 75°	N	Média geométrica	Percentil 25°, 75°
Lisinopril	262	8,0	4,4, 14,8	230	7,4	4,4, 10,7
Placebo	263	8,0	4,7, 14,0	226	9,5	4,5, 15,2

O efeito do lisinopril e do placebo foi ainda comparado em doentes que apresentavam, no início do ensaio, uma albuminúria normal (TEA <20 µg/min) ou microalbuminúria (TEA 20-200 µg/min). Não foi observada qualquer diferença significativa, em percentagem relativa, entre a taxa de excreção de albumina dos grupos em tratamento, embora tenha sido identificada uma tendência favorável ao lisinopril.

Quadro 2 Diferença entre os grupos em termos de diminuição da TEA aos 24 meses (lisinopril – placebo) e em diferença percentual relativa da TEA (ou seja, percentagem em que a TEA é mais baixa no grupo tratado com lisinopril em comparação com o grupo placebo) em doentes com albuminúria normal, ou microalbuminúria, no início do ensaio.

Início do ensaio	Diferença entre os grupos em termos de diminuição da TEA			
	µg /min	%	95% CI	P
Normoalbuminúricos	1,0	12,7	-2,9; 26	0,1
Microalbuminúricos*	34,2	49,7	-14,5; 77,9	0,1

* n=39 no grupo tratado com lisinopril e n=34 no grupo placebo.

O efeito do tratamento também foi analisado em função da taxa de excreção de albumina inicial, utilizando quatro categorias: <5, 5-<10, 10-<20 e 20-200 µg/min, tendo-se verificado que nenhuma destas categorias apresentava uma diferença estatisticamente significativa.

Além disso, procedeu-se a uma análise separada (não predefinida), após ajustamento da taxa de excreção da albumina de referência e do centro, que incidiu, unicamente, em doentes que compareceram à consulta final. Esta análise mostrou que a diferença entre os grupos de tratamento era de 0,23 µg/min nos doentes com albuminúria normal (p=0,6) e de 38,5 µg/min nos doentes com microalbuminúria (p<0,001).

As alterações no estado albuminúrico não revelaram diferenças significativas entre os grupos de tratamento.

Mudanças na taxa de excreção de albumina e outros factores: após 24 meses, a diferença relativa, em percentagem, da TEA só foi significativa nos subgrupos de doentes com um deficiente controlo glicémico (HbA_{1c} superior a 7%), nas mulheres e nos doentes que apresentavam no início do ensaio uma pressão arterial diastólica inferior a 80 mmHg.

Parâmetros secundários

Taxa de filtração glomerular: aproximadamente 10% das medições da taxa de filtração glomerular foram excluídos da análise, uma vez que os valores eram inferiores a 30 ml/min/1,73m², o que foi considerado contraditório com as outras avaliações da função renal e atribuível a problemas na recolha de amostras de sangue. Ao fim de 24 meses, a taxa de filtração glomerular aumentou face à taxa inicial de forma semelhante no grupo tratado com lisinopril (4,7 ml/min/1,73m²) e no grupo placebo (4,6 ml/min/1,73m²).

Pressão arterial em posição sentada: as diferenças do tratamento na redução média quer da pressão sistólica quer da pressão diastólica foram significativas (8,2 e 6,7 no grupo tratado com lisinopril para 4,5 (p<0,0004) e 4,7 (p<0,006) mmHg no grupo placebo, respectivamente). Esta diferença poderá ter sido causada pelo facto de se procurar reduzir a pressão arterial diastólica para menos de 75mmHg aumentando para o dobro a dose de lisinopril ou de placebo, sendo apenas permitida a administração de nifedipina se a pressão sistólica fosse superior a 160 ou a pressão diastólica superior a 95 mmHg em ambos os grupos.

Retinopatia

Foram tiradas fotografias da retina a dois campos de 45° de cada olho, no início e aos 24 meses, por fotógrafos especializados. Os diapositivos das fotografias foram classificados por um perito do centro de classificação retinal, que desconhecia os objectivos do tratamento.

Os doentes foram classificados em níveis de retinopatia de 1 a 6, de acordo com o olho mais afectado:

- nível 0 – ausência de retinopatia
- nível 1 – retinopatia mínima não-proliferativa
- nível 2 – retinopatia moderada não-proliferativa

- nível 3 – retinopatia grave não-proliferativa
- nível 4 – retinopatia fotocoagulada
- nível 5 – retinopatia proliferativa

O principal parâmetro em termos de resultados foi a progressão da retinopatia em pelo menos um nível. Os doentes que não podiam progredir (níveis 4 e 5) foram excluídos das análises.

A progressão em pelo menos dois níveis também foi analisada e, neste caso, os doentes com níveis 3, 4 ou 5, no início do ensaio, foram excluídos.

A incidência de novas retinopatias foi examinada nas pessoas que não apresentavam retinopatia no início do ensaio. A progressão para a retinopatia proliferativa ou para a fotocoagulação (níveis 4 ou 5) foi examinada nos doentes sem retinopatia ou sem retinopatia proliferativa no início do ensaio.

Os rácios de probabilidades foram calculados e o ajustamento em relação ao centro incluído no protocolo. Os ajustamentos foram realizados através da regressão logística.

A prevalência da retinopatia no início do ensaio era de 59% (103/175) no grupo tratado com lisinopril e de 65% (117/179) no grupo placebo ($p=0,2$).

Registaram-se diferenças de tratamento significativas favoráveis ao lisinopril no que respeita à progressão e à regressão (Quadro 3). No entanto, após o ajustamento em relação ao centro e/ou ao controlo glicémico, a única significância estatística que subsistiu foi a diferença na progressão para os níveis 4 ou 5.

Quadro 3 Progressão ou regressão da retinopatia após 24 meses

	Lisinopril (%)	Placebo (%)	Rácio de probabilidades (95% CI)	(valor-p)
Progressão de pelo menos 1 nível	21/159 (13)	39/166 (23)	0.50 (0.28, 0.89)	0.02 ¹
Progressão de pelo menos 2 níveis	3/157 (2)	11/166 (7)	0.27 (0.07, 1.00)	0.05 ²
Progressão para os níveis 4 ou 5	2/159 (1)	11/166 (7)	0.18 (0.04, 0.82)	0.03
Incidência de novas retinopatias	13/72 (18)	15/62 (24)	0.69 (0.30, 1.59)	0.4
Regressão em pelo menos 1 nível	33/103 (32)	28/117 (24)	1.48 (0.82, 2.68)	0.2

Após o ajustamento em relação ao centro, e ao centro mais controlo glicémico, o rácio de probabilidades passou a ser de 0,5 (0,28, 0,92; $p=0,03$) e 0,55 ($p=0,06$), respectivamente.

1. O ajustamento em relação à HbA_{1c} inicial diminuiu o rácio de probabilidades para 0,30 ($p=0,07$).

A pressão arterial sistólica foi 3 mmHg mais baixa no grupo tratado com lisinopril do que no grupo que recebeu placebo durante o estudo. Após o ajustamento relativamente a esta diferença na pressão arterial sistólica, o rácio de probabilidades da progressão para os níveis 4 ou 5 diminuiu para 0,57 e tornou-se insignificante ($p=0,09$).

Em resumo, o ensaio 306 (EUCLID) não foi adequado para fornecer a documentação necessária para fundamentar a indicação proposta em relação à nefropatia incipiente. Apenas uma minoria dos doentes que participaram no ensaio pertencia à população-alvo sugerida de doentes DMID com pressão arterial normal e microalbuminúria e, neste grupo, não pôde ser demonstrada, por análises predefinidas, uma eficácia superior e estatisticamente significativa do lisinopril relativamente ao placebo.

Não foram demonstrados efeitos benéficos significativos adicionais do lisinopril no tratamento da retinopatia em doentes com diabetes *mellitus* insulino-dependente, para além dos efeitos de diminuição da pressão arterial e de controlo glicémico.

Nefropatia incipiente em doentes DMNID hipertensos (estudo 298)

O estudo 298 (BRILLIANT) foi um ensaio de distribuição aleatória em grupos paralelos, que consistiu na administração de lisinopril (n=168), por um lado, e de nifedipina (n=167), por outro, com controlo da taxa de excreção de albumina e da pressão arterial, realizado em 59 centros europeus. Para serem incluídos, os doentes deviam ser do sexo masculino e ter entre 18 e 75 anos, ou do sexo feminino em pós-menopausa/não férteis, entre os 40 e os 75 anos de idade, com diabetes do tipo 2 diagnosticada há pelo menos 3 meses, clinicamente estáveis mediante a administração de antidiabéticos orais e/ou regime dietético, e apresentando nefropatia incipiente (taxa de excreção de albumina 20-300 µg/min) em algum momento do período de rastreio de 6 meses anterior à entrada na fase inicial do ensaio, confirmada antes da distribuição aleatória, pressão diastólica em posição sentada de 90-110 mmHg durante essa fase inicial, e interrupção do tratamento da hipertensão pelo menos 2 a 4 semanas antes da entrada na fase inicial do ensaio.

Foram administrados oralmente 10 mg de lisinopril, numa única dose diária, ou 20 mg de nifedipina de libertação prolongada duas vezes ao dia. A dose devia ser aumentada para o dobro se a pressão arterial diastólica fosse superior a 90 mmHg, em qualquer consulta após a distribuição aleatória, e novamente reduzida se, em qualquer altura subsequente, o investigador considerasse que isso era adequado. Podia ser administrada uma medicação adicional, furosemida, se a pressão arterial diastólica permanecesse superior a 90 mmHg apesar do aumento das doses administradas. Os doentes que apresentaram uma pressão arterial diastólica em posição sentada igual ou superior a 120 mmHg, em algum momento durante o estudo, foram retirados.

Os parâmetros primários de avaliação da eficácia foram a alteração da taxa de excreção urinária de albumina e da pressão arterial entre o início e os 12 meses. Os parâmetros secundários eram a HbA_{1C}, a depuração da creatinina, factores lipídicos e hemostáticos.

Resultados primários em termos de eficácia

Os doentes a quem foi administrado lisinopril revelaram uma redução 20 µg/min superior na taxa média de excreção de albumina, comparativamente aos doentes tratados com nifedipina de libertação prolongada, tanto aos 6 meses como aos 12 meses (Quadro 4). Contudo, não foi observada qualquer diferença na depuração (“clearance”) da creatinina entre os grupos de tratamento (Quadro 5).

Quadro 4 Taxa de excreção de albumina (µg/min) nos grupos de tratamento

	Lisinopril	Nifedipina de libertação prolongada	Diferença de tratamento (lisinopril-nifedipina)*
Início	n=156; Média=91,4 Mediana=65,5; Intervalo=20-297	n=158; Média=86,6; Mediana=63,0; Intervalo=20-289	
12 meses	n=123; Média=73,6; Mediana=39,0; Intervalo=20-510	n=123; Média=100,0, Mediana=58,0; Intervalo=9-1192	
Alteração entre o início e 6 meses	n=134; Mediana= -24,5	n=130; Mediana= -8,0	-20 (mediana); IC a 95% -30; -10 p=0,0002
Alteração entre o início e 12 meses	n=123; Mediana= -17,0	n=123; Mediana= -2,0	-20 (mediana); IC a 95% -32; -9 p=0,0006

* A diferença no tratamento não foi mediana lisinopril – mediana nifedipina.

Quadro 5 Depuração de creatinina (média e desvio padrão)

	Lisinopril	Nifedipina
Início	102; 46	99; 40
Ao fim de 6 meses	105; 50	108; 46
Ao fim de 12 meses	105; 54	105; 60

A análise da pressão arterial em posição sentada revelou diferenças numéricas, embora não significativas estatisticamente, na redução da pressão sistólica e da pressão diastólica entre os grupos de tratamento ao fim de 12 meses (13 e 9,5 mmHg no grupo tratado com lisinopril e 11 (p=0,27) e 10 mmHg (p=0,49) no grupo tratado com nifedipina de libertação prolongada, respectivamente).

A maior dose permitida foi utilizada em 48% dos doentes tratados com lisinopril (20 mg numa toma única diária) e em 46% dos doentes tratados com nifedipina de libertação prolongada (40 mg duas vezes ao dia) (p=0,6). No entanto, a percentagem de doentes tratados com lisinopril que também receberam furosemida (27%) foi mais elevada do que a dos doentes tratados com nifedipina de libertação prolongada (17%; p=0,055).

A HbA_{1c} aumentou ligeiramente em ambos os grupos de tratamento entre o início e os 12 meses (7,5 para 7,8 no grupo tratado com lisinopril e 7,6 para 7,8 no grupo tratado com nifedipina de libertação prolongada, p=0,27).

Os outros dados utilizados em apoio da indicação podem resumir-se do seguinte modo:

DMID normotensa

Realizaram-se vários ensaios com diferentes inibidores da ECA nesta população, os quais revelaram uma redução da taxa de excreção de albumina e uma menor progressão para a macroalbuminúria. Tanto quanto se sabe, não existem mais ensaios com inibidores da ECA centrados na retinopatia.

DMNID hipertensa

O relatório do perito faz referência ao micro-HOPE (ramipril) e ao RENAAL (losartan), que forneceram dados clínicos. Também foi possível tomar o IDNT e o IRMA-2 (irbesartan) em consideração.

É reconhecido que os inibidores da ECA constituem uma terapêutica de primeira linha de eficácia comprovada em doentes com diabetes *mellitus* insulino-dependente com qualquer grau de hipertensão. A definição de “tensão normal” pode ser ilusória nesta população. Genericamente, os inibidores de ECA reduzem a microalbuminúria nos doentes DMID numa extensão que poderá não ser totalmente explicada pela redução da pressão arterial. Contudo, a documentação do EUCLID é considerada insuficiente para justificar uma indicação específica do Zestril: globalmente, a redução da taxa de excreção de albumina do grupo de tratamento vs. placebo, neste ensaio, foi pouco significativa quando ajustada em função da pressão arterial, não podendo a eficácia ser demonstrada na população alvo com microalbuminúria no início, por estar insuficientemente representada no ensaio. Os efeitos sobre a retinopatia na população do estudo não foram convincentes após o ajustamento em função da pressão arterial e do controlo glicémico e também não são confirmados por dados externos.

Na DMNID hipertensa com nefropatia (incipiente), há um importante apoio externo a favor do benefício preferencial da modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). O estudo BRILLIANT revelou-se deficiente devido à sua curta duração e na medida em que não conseguiu demonstrar efeitos na taxa de filtração glomerular.

Após uma avaliação da documentação facultada pelo titular da autorização de introdução no mercado e após análise das práticas clínicas actuais no âmbito da UE relativamente à utilização de Zestril, o seguinte texto foi considerado como sendo o mais adequado para efeitos de harmonização da secção 4.1 (Indicações terapêuticas):

4.1 Indicações terapêuticas

Hipertensão

Tratamento da hipertensão arterial.

Insuficiência cardíaca

Tratamento da insuficiência cardíaca sintomática.

Enfarte agudo do miocárdio

Tratamento a curto prazo (6 semanas) de doentes hemodinamicamente estáveis nas 24 horas seguintes a um enfarte agudo do miocárdio.

Complicações renais da diabetes *mellitus*

Tratamento da doença renal em doentes hipertensos com diabetes *mellitus* do tipo 2 e nefropatia incipiente (ver secção 5.1).

Secção 4.2. Posologia e modo de administração

Foi solicitado ao titular da autorização de introdução no mercado que substanciasse cientificamente as informações divergentes entre os Estados-Membros e que justificasse uma proposta de texto comum, especialmente no que se refere ao intervalo posológico diário da terapêutica.

Após uma avaliação da documentação facultada pelo titular da autorização de introdução no mercado e após análise das práticas clínicas actuais no âmbito da UE relativamente à utilização de Zestril, o seguinte texto foi considerado como sendo o mais adequado para efeitos de harmonização da secção 4.2 (Posologia):

4.2 Posologia e modo de administração

O Zestril deve ser administrado oralmente numa toma única diária. À semelhança de qualquer outra medicação tomada uma vez por dia, o Zestril deve ser tomado aproximadamente à mesma hora todos os dias. A absorção dos comprimidos de Zestril não é afectada pelos alimentos.

A dose deve ser individualizada, de acordo com o perfil do doente e com a resposta em termos de pressão arterial (ver secção 4.4)

Hipertensão

O Zestril pode ser utilizado em monoterapia ou em associação com outras classes de medicamentos anti-hipertensores.

Dose inicial

Nos doentes com hipertensão, a dose inicial habitualmente recomendada é de 10 mg. Os doentes com um sistema renina-angiotensina-aldosterona fortemente activado (em particular, hipertensão vascular renal, depleção de sais e/ou volume, descompensação cardíaca, ou hipertensão grave) podem sentir uma diminuição excessiva da pressão arterial após a primeira dose. É recomendada uma dose inicial de 2,5-5 mg nesses doentes e o início do tratamento fazer-se sob vigilância médica. É necessária uma dose inicial mais baixa se existir insuficiência renal (ver Quadro 1 infra).

Dose de manutenção

A dose de manutenção habitualmente eficaz é de 20 mg, administrada numa toma única diária. Em geral, se o efeito terapêutico desejado não puder ser alcançado, num período de 2 a 4 semanas, com uma determinada dose, essa dose pode ser aumentada. A dose máxima utilizada em ensaios clínicos controlados, de longa duração, foi de 80 mg/dia.

Doentes tratados com diuréticos

Pode ocorrer uma hipotensão sintomática após o início da terapêutica com Zestril. Esta é mais susceptível de se verificar em doentes que estejam a ser tratados com diuréticos. Recomenda-se prudência, por conseguinte, uma vez que estes doentes podem ter depleção de sais e/ou de volume. Se possível, o diurético deve ser interrompido 2 a 3 dias antes do início da terapêutica com Zestril. Em doentes hipertensos cujo tratamento com o diurético não possa ser interrompido, a terapêutica com Zestril deve ser iniciada com uma dose de 5 mg. A função renal e o potássio sérico devem ser monitorizados. A dose subsequente de Zestril deverá ser ajustada de acordo com a resposta em termos de pressão arterial. Se necessário, a terapêutica com diuréticos poderá ser retomada (ver secção 4.4 e secção 4.5).

Ajustamento da dose em caso de insuficiência renal

A dose em doentes com insuficiência renal deve basear-se na depuração de creatinina, tal como é descrito no Quadro 1 infra.

Quadro 1 Ajustamento da dose em caso de insuficiência renal

Depuração da creatinina (ml/min)	Dose inicial (mg/dia)
Menos de 10 ml/min (incluindo doentes em diálise)	2,5 mg*
10 - 30 ml/min	2,5–5 mg
31 - 80 ml/min	5–10 mg

* A dose e/ou a frequência de administração devem ser ajustadas consoante a resposta da pressão arterial.

A dose pode ser aumentada até a pressão arterial ficar controlada, ou até atingir a dose máxima de 40 mg diários.

Insuficiência cardíaca

Nos doentes com insuficiência cardíaca sintomática, o Zestril deve ser utilizado como terapêutica adjuvante de diuréticos e, quando necessário, de digitálicos ou bloqueadores beta. A administração de Zestril pode ser iniciada com uma dose de 2,5 mg uma vez por dia, que deverá ser administrada sob vigilância médica para determinar o efeito inicial sobre a pressão arterial. A dose de Zestril deve ser aumentada:

- Em incrementos não superiores a 10 mg
- Em intervalos não inferiores a 2 semanas
- Para a dose mais elevada tolerada pelo doente, até um máximo de 35 mg numa toma única diária.

O ajustamento da dose deve ser baseado na resposta clínica individual dos doentes

Os doentes com risco elevado de hipotensão sintomática, por exemplo, os doentes com depleção de sais, com ou sem hiponatremia, e os doentes com hipovolemia ou que tenham estado sujeitos a uma terapêutica com diuréticos em doses altas, deverão ter esses problemas corrigidos, se possível, antes de iniciarem a terapêutica com Zestril. A função renal e o potássio sérico devem ser monitorizados (ver secção 4.4).

Enfarte agudo do miocárdio

Os doentes deverão ser medicados, conforme o indicado, com os tratamentos habitualmente recomendados como por exemplo trombolíticos, aspirina e beta-bloqueadores. A nitroglicerina intravenosa ou transdérmica pode ser utilizada em conjunto com o Zestril.

Dose inicial (primeiros 3 dias a seguir ao enfarte)

O tratamento com Zestril pode ser iniciado nas 24 horas seguintes ao início dos sintomas. Não se deve iniciar o tratamento se a tensão arterial sistólica for inferior a 100 mmHg. A primeira dose de Zestril é de 5 mg administrados oralmente, seguida de 5 mg às 24 horas, 10 mg às 48 horas e depois 10 mg uma

vez por dia. Aos doentes com uma pressão arterial sistólica baixa (120 mmHg ou menos), quando o tratamento for iniciado ou durante os primeiros três dias a seguir ao enfarte, deve ser administrada uma dose mais baixa – 2,5 mg oralmente (ver secção 4.4).

Em casos de insuficiência renal (depuração de creatinina inferior a 80 ml/min), a dose inicial de Zestril deve ser ajustada de acordo com a depuração de creatinina do doente (ver Quadro 1).

Dose de manutenção

A dose de manutenção é de 10 mg uma vez por dia. Se surgir hipotensão (pressão arterial sistólica inferior ou igual a 100 mmHg) pode ser administrada uma dose de manutenção diária de 5 mg com reduções temporárias para 2,5 mg, se necessário. Se ocorrer uma hipotensão prolongada (pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg durante mais de 1 hora) o Zestril deve ser retirado.

O tratamento deve prosseguir durante 6 semanas, ao fim das quais o doente deverá ser reavaliado. Os doentes que desenvolverem sintomas de insuficiência cardíaca devem continuar a tomar Zestril (ver secção 4.2).

Complicações renais da diabetes mellitus

Em doentes hipertensos com diabetes *mellitus* de tipo 2 e nefropatia incipiente, a dose é de 10 mg de Zestril uma vez por dia, a qual poderá ser aumentada para 20 mg uma vez por dia, se necessário, tendo em vista a obtenção de uma pressão arterial diastólica em posição sentada inferior a 90 mmHg.

Em casos de insuficiência renal (depuração de creatinina inferior a 80 ml/min), a dose inicial de Zestril deve ser ajustada de acordo com a depuração de creatinina do doente (ver Quadro 1).

Utilização em pediatria

A eficácia e a segurança da utilização em crianças ainda não foram totalmente estabelecidas. Consequentemente, a utilização pediátrica não é recomendada.

Utilização em idosos

Nos estudos clínicos, não se verificaram alterações relacionadas com a idade no perfil de eficácia ou de segurança do medicamento. Nos casos em que a idade avançada está associada a uma diminuição da função renal, porém, devem seguir-se as orientações apresentadas no Quadro 1 para determinar a dose inicial de Zestril. Subsequentemente, a dose deverá ser ajustada em função da resposta da pressão arterial.

Utilização em transplantados renais

Não existe experiência relativamente à administração de Zestril em doentes com transplantes renais recentes. Consequentemente, o tratamento com Zestril não é recomendado.

Questões relacionadas com a segurança

Secção 4.3 Contra-indicações

Foi solicitado ao titular da autorização de introdução no mercado que propusesse e justificasse cientificamente uma abordagem comum extensiva a toda a UE, uma vez que se considerou que o texto das contra-indicações diferia consideravelmente entre os Estados-Membros, sobretudo no que se refere aos seguintes casos:

- estenose arterial renal bilateral ou estenose arterial renal unilateral em doentes só com um rim;
- após um transplante renal;
- pressão arterial sistólica inferior ou igual a 100 mmHg antes do início do tratamento com lisinopril;
- estenose aórtica ou estenose da válvula mitral ou cardiomiopatia hipertrófica hemodinamicamente relevantes;

- gravidez e aleitamento;
- utilização concomitante de lisinopril e de membranas de alto fluxo de poliacrilonitrilo (por exemplo, AN 69) para diálise de emergência;
- choque cardiogénico;
- insuficiência renal grave;
- diálise;
- doentes hemodinamicamente instáveis após um enfarte agudo do miocárdio.

Após uma avaliação da documentação facultada pelo titular da autorização de introdução no mercado e após análise das práticas clínicas actuais no âmbito da UE relativamente à utilização de Zestril, o seguinte texto foi considerado como sendo o mais adequado para efeitos de harmonização da secção 4.3 Contra-indicações. O texto do RCM harmonizado não difere tanto do dos RCM actualmente aprovados que venha a induzir alterações significativas nas práticas clínicas:

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao Zestril, a qualquer dos excipientes ou a qualquer outro inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA).

- Antecedentes de angioedema associado a tratamento prévio com um inibidor da ECA
- Angioedema hereditário ou idiopático
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.6).

Secção 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Após uma avaliação da documentação facultada pelo titular da autorização de introdução no mercado e após análise das práticas clínicas actuais no âmbito da UE relativamente à utilização de Zestril, foi aprovado o texto harmonizado mais adequado para a Secção 4.4 (Advertências e precauções especiais de utilização) (consultar o Anexo III). O texto do RCM harmonizado não difere tanto do dos RCM actualmente aprovados que venha a induzir alterações significativas nas práticas clínicas.

Todas as outras secções do RCM foram harmonizadas em resultado do procedimento de recurso (excepto Questões Administrativas, ver infra).

Questões administrativas

Outras secções do RCM que não foram harmonizadas e que os Estados-Membros necessitarão de introduzir quando aplicarem o RCM harmonizado são as seguintes: titular da autorização de introdução no mercado, número da autorização de introdução no mercado, data da primeira autorização/renovação da autorização, data da revisão do texto.

Relação risco/benefício

Com base na documentação enviada pelo titular da autorização de introdução no mercado e no debate científico no Comité, o CPMP considerou que a relação risco/benefício de Zestril é favorável para a sua utilização em doentes esquizofrénicos resistentes ao tratamento e em relação a perturbações psicóticas que ocorram no decurso da doença de Parkinson, nos casos em que o tratamento padrão foi mal sucedido.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Considerando que:

- o âmbito do recurso incidia na harmonização dos resumos das características dos medicamentos,
- o resumo das características dos medicamentos proposto pelos titulares da autorização de introdução no mercado foi avaliado com base na documentação apresentada e no debate

científico mantido no âmbito do Comité, o CPMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado cujo resumo das características do medicamento consta do anexo III do parecer. As divergências identificadas no início do recurso foram sanadas.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Nota: Este RCM foi o anexado à Decisão da Comissão na sequência do procedimento de arbitragem ao abrigo do Artigo 30 para os medicamentos contendo lisinopril. O texto era válido à data da Decisão da Comissão.

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

Zestril, 2,5 mg, comprimidos.
Zestril, 5 mg, comprimidos.
Zestril, 10 mg, comprimidos.
Zestril, 20 mg, comprimidos.
Zestril, 30 mg, comprimidos.
Zestril, 40 mg, comprimidos.

[Para ser implementado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém lisinopril dihidratado equivalente a 2,5 mg de lisinopril anidro.
Cada comprimido contém lisinopril dihidratado equivalente a 5 mg de lisinopril anidro.
Cada comprimido contém lisinopril dihidratado equivalente a 10 mg de lisinopril anidro.
Cada comprimido contém lisinopril dihidratado equivalente a 20 mg de lisinopril anidro.
Cada comprimido contém lisinopril dihidratado equivalente a 30 mg de lisinopril anidro.
Cada comprimido contém lisinopril dihidratado equivalente a 40 mg de lisinopril anidro.

Excipientes, ver 6.1.

[Para ser implementado nacionalmente]

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos.

Os comprimidos de 2,5 mg são brancos, redondos e biconvexos. Os comprimidos apresentam um diâmetro de 6 mm.

Os comprimidos de 5 mg são cor-de-rosa, redondos e biconvexos. Os comprimidos apresentam um diâmetro de 6 mm.

Os comprimidos de 10 mg são cor-de-rosa, redondos e biconvexos. Os comprimidos apresentam um diâmetro de 8 mm.

Os comprimidos de 20 mg são cor-de-rosa, redondos e biconvexos. Os comprimidos apresentam um diâmetro de 8 mm.

Os comprimidos de 30 mg são cor-de-rosa, redondos e biconvexos. Os comprimidos apresentam um diâmetro de 9 mm.

Os comprimidos de 40 mg são amarelo, redondos e biconvexos. Os comprimidos apresentam um diâmetro de 9 mm.

Todos os comprimidos são marcados com um número numa das faces, que identifica a dosagem do comprimido.

[Para ser implementado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipertensão

Tratamento da hipertensão arterial.

Insuficiência Cardíaca

Tratamento da insuficiência cardíaca sintomática.

Enfarte Agudo do Miocárdio

Tratamento de curta duração (6 semanas) de doentes hemodinamicamente estáveis, nas 24 horas seguintes a um enfarte agudo do miocárdio.

Complicações Renais da Diabetes Mellitus

Tratamento da doença renal nos doentes hipertensos com diabetes mellitus do Tipo 2 e nefropatia incipiente (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Zestril deve ser administrado por via oral, numa toma única diária. Tal como acontece com todos os outros medicamentos de toma única diária, Zestril deve ser tomado aproximadamente sempre à mesma hora do dia. A absorção de Zestril comprimidos não é afectada pelos alimentos.

A dose deve ser individualizada de acordo com o perfil do doente e com a resposta em termos da pressão arterial (ver secção 4.4)

Hipertensão arterial

Zestril pode ser utilizado em monoterapia ou em associação com outras classes de medicamentos anti-hipertensores.

Dose inicial

Nos doentes com hipertensão, a dose inicial habitualmente recomendada é de 10 mg. Os doentes com um sistema renina-angiotensina-aldosterona fortemente activado (em particular, hipertensão renovascular, depleção de sais e/ou volume, descompensação cardíaca ou hipertensão grave) poderão sentir uma diminuição excessiva da pressão arterial após a administração da dose inicial. Recomenda-se uma dose inicial de 2,5-5 mg nestes doentes e o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica. É necessária uma dose inicial mais baixa em presença de insuficiência renal (ver Quadro 1, abaixo).

Dose de manutenção

A dose de manutenção habitualmente eficaz é de 20 mg administrados numa toma única diária. Em geral, se o efeito terapêutico pretendido não for atingido num período de 2 a 4 semanas com uma determinada dose, essa dose pode ser aumentada. A dose máxima usada em ensaios clínicos controlados de longa duração foi de 80 mg/dia.

Doentes Medicados com Diuréticos

Poderá ocorrer hipotensão sintomática após o início da terapêutica com Zestril. Esta situação é mais provável nos doentes que estejam a ser tratados com diuréticos. Assim, recomenda-se, precaução, dado que estes doentes podem apresentar depleção de sais e/ou de volume. Se possível, o diurético deverá ser interrompido 2 ou 3 dias antes do início da terapêutica com Zestril. Nos doentes hipertensos em que não se possa interromper o tratamento com o diurético, a terapêutica com Zestril deverá iniciar-se com uma dose de 5 mg. Dever-se-á monitorizar a função renal e o potássio sérico. A posologia subsequente de Zestril deverá ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial. Se necessário, a terapêutica diurética pode ser retomada (ver secção 4.4 e secção 4.5).

Ajuste Posológico na Insuficiência Renal

A posologia em doentes com insuficiência renal deverá basear-se na depuração da creatinina, conforme apresentado no Quadro 1 que se segue.

Quadro 1 Ajuste posológico na insuficiência renal.

Depuração da Creatinina (ml/min)	Dose Inicial (mg/dia)
Inferior a 10 ml/min (incluindo doentes em diálise)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

* A posologia e/ou a frequência de administração devem ser ajustadas de acordo com a resposta da pressão arterial.

A posologia pode ser aumentada até a pressão arterial se encontrar controlada ou até uma dose máxima de 40 mg por dia.

Insuficiência Cardíaca

Em doentes com insuficiência cardíaca sintomática, Zestril deve ser utilizado como terapêutica adjuvante dos diuréticos e, sempre que considerado adequado, dos digitálicos e bloqueadores-beta. Zestril pode ser iniciado com uma dose de 2,5 mg uma vez por dia, que deverá ser administrada sob supervisão médica para determinar o efeito inicial sobre a pressão arterial. A dose de Zestril deve ser aumentada:

- Em incrementos não superiores a 10 mg
- Em intervalos não inferiores a 2 semanas
- Até à dose mais elevada tolerada pelo doente, num máximo de 35mg, uma vez por dia.

O ajuste posológico deve ser feito de acordo com a resposta clínica individual dos doentes.

Os doentes com elevado risco de hipotensão sintomática, por ex., os que apresentam depleção salina com ou sem hiponatremia, doentes com hipovolemia ou doentes que tenham sido submetidos a uma terapêutica diurética intensa, deverão ter estas condições corrigidas, se possível, antes de iniciarem a terapêutica com Zestril. A função renal e o potássio sérico deverão ser monitorizados (ver secção 4.4).

Enfarte Agudo do Miocárdio

Os doentes deverão ser medicados, conforme apropriado, com os tratamentos habitualmente recomendados, tais como trombolíticos, aspirina e bloqueadores-beta. O trinitrato de gliceril administrado por via intravenosa ou transdérmica pode ser utilizado concomitantemente com Zestril.

Dose inicial (primeiros 3 dias após o enfarte)

O tratamento com Zestril pode ser iniciado nas 24 horas subsequentes ao início dos sintomas. O tratamento não deverá ser iniciado caso a pressão arterial sistólica seja inferior a 100 mm Hg. A primeira dose de Zestril é de 5 mg administrados por via oral, seguida de 5 mg às 24 horas, 10 mg às 48 horas e 10 mg, uma vez por dia, nos dias subsequentes. Aos doentes com uma pressão arterial sistólica baixa (120 mm Hg ou menos) deve ser administrada uma dose mais baixa - 2,5 mg por via oral - quando se inicia o tratamento ou durante os primeiros 3 dias após o enfarte (ver secção 4.4). Nos casos de insuficiência renal (depuração da creatinina <80 ml/min), a posologia inicial de Zestril deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina do doente (ver Quadro 1).

Dose de manutenção

A dose de manutenção é de 10 mg uma vez por dia. Se ocorrer hipotensão (pressão arterial sistólica menor ou igual a 100 mm Hg) poderá ser administrada uma dose diária de manutenção de 5 mg, com reduções temporárias para 2,5 mg, caso seja necessário. Se ocorrer hipotensão prolongada (pressão arterial sistólica menor que 90 mm Hg durante mais de 1 hora) o tratamento com Zestril deve ser interrompido.

O tratamento deverá continuar durante 6 semanas, período após o qual se deverá proceder à re-avaliação do doente. Os doentes que desenvolvam sintomas de insuficiência cardíaca devem continuar o tratamento com Zestril (ver secção 4.2).

Complicações Renais da Diabetes Mellitus

Em doentes hipertensos com diabetes mellitus do tipo 2 e nefropatia incipiente, a dose diária de Zestril é de 10 mg, uma vez por dia, a qual poderá ser aumentada para 20 mg, uma vez por dia, se necessário, a fim de atingir uma pressão arterial diastólica, em posição sentada, inferior a 90 mm Hg.

Nos casos de insuficiência renal (depuração da creatinina <80 ml/min), a posologia inicial de Zestril deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina do doente (ver Quadro 1).

Uso Pediátrico

A eficácia e segurança da utilização em crianças não foram totalmente estabelecidas. Assim, não se recomenda a utilização em crianças.

Utilização nos Idosos

Nos estudos clínicos, não houve alteração da eficácia ou perfil de segurança do fármaco relacionadas com a idade. No entanto, quando a idade avançada está associada a uma diminuição da função renal, dever-se-ão utilizar as indicações do Quadro 1 para determinar a dose inicial de Zestril. Posteriormente, a posologia deverá ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial.

Utilização nos doentes submetidos a transplante renal

Não existe experiência relativa à administração de Zestril em doentes com transplantes renais recentes. Assim, não se recomenda o tratamento com Zestril.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade ao Zestril, a qualquer um dos excipientes ou a qualquer outro inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA).
- Antecedentes de angioedema associado a tratamento prévio com inibidores da ECA
- Angioedema hereditário ou idiopático.
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secção 4.6)

4.4 Advertências e precauções de utilização

Hipotensão Sintomática

Raramente tem sido observada hipotensão sintomática em doentes hipertensos sem complicações. O aparecimento de hipotensão é mais provável nos doentes hipertensos medicados com Zestril se o doente apresentar depleção de volume, por ex., por terapêutica diurética, dieta restrita em sal, diálise, diarreia ou vômitos, ou nos doentes que apresentem hipertensão grave dependente da renina (ver secção 4.5 e secção 4.8). Nos doentes com insuficiência cardíaca, com ou sem insuficiência renal associada, observou-se hipotensão sintomática. Esta situação ocorre mais frequentemente em doentes com insuficiência cardíaca de maior gravidade, e que se reflecte na utilização de doses elevadas de diuréticos da ansa, hiponatremia ou insuficiência renal funcional. Em doentes com risco acrescido de hipotensão sintomática, o início da terapêutica e o ajuste posológico devem ser cuidadosamente monitorizados. São aplicáveis considerações idênticas aos doentes com isquémia cardíaca ou doença cerebrovascular, nos quais uma diminuição excessiva da pressão arterial pode ter como consequência um enfarte do miocárdio ou um acidente vascular cerebral.

Se ocorrer hipotensão o doente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, deverá administrar-se soro fisiológico em perfusão intravenosa. Uma resposta hipotensora transitória não constitui uma contra-indicação para doses adicionais, que podem ser administradas habitualmente sem dificuldades logo que a pressão arterial tenha subido após expansão da volémia.

Nalguns doentes com insuficiência cardíaca e cuja pressão arterial é normal ou baixa, pode ocorrer uma redução adicional da pressão arterial sistémica com Zestril. Este efeito pode ser previsto e não constitui, habitualmente, razão para suspender o tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática poderá ser necessária uma redução da dose ou a interrupção do tratamento com Zestril.

Hipotensão no Enfarte Agudo do Miocárdio

O tratamento com Zestril não deve ser iniciado em doentes com enfarte agudo do miocárdio que se encontrem em risco de deterioração hemodinâmica grave após tratamento com um vasodilatador. Estes doentes têm uma pressão sistólica igual ou inferior a 100 mm Hg ou estão em choque

cardiogénico. Durante os três primeiros dias após o enfarte, a dose deve ser reduzida caso a pressão sistólica seja igual ou inferior a 120 mm Hg. As doses de manutenção devem ser reduzidas para 5 mg ou, temporariamente, para 2,5 mg se a pressão sistólica for igual ou inferior a 100 mm Hg. Se a hipotensão persistir (pressão sistólica menor que 90 mm Hg durante mais de 1 hora), o tratamento com Zestril deve ser interrompido.

Estenose das válvulas aórtica e mitral / cardiomiopatia hipertrófica

Tal como com outros inibidores da ECA, Zestril deve ser administrado com precaução nos doentes com estenose da válvula mitral e obstrução do débito do ventrículo esquerdo, nomeadamente estenose da aorta ou cardiomiopatia hipertrófica.

Insuficiência Renal

Nos casos de insuficiência renal (depuração da creatinina <80 ml/min), a posologia inicial de Zestril deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina do doente (ver Quadro 1 na secção 4.2.) e, subsequentemente, em função da resposta do doente ao tratamento. A monitorização de rotina dos níveis de potássio e de 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 ACE pode originar um agravamento adicional da insuficiência renal. Nesta situação foi notificada insuficiência renal aguda, geralmente reversível.

Nalguns doentes com estenose da artéria renal bilateral ou com estenose da artéria em rim único, que foram tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, observaram-se aumentos da uremia e da creatinina sérica, geralmente reversíveis após suspensão da terapêutica. Estas alterações são particularmente mais prováveis em doentes com insuficiência renal. Caso esteja também presente hipertensão renovascular, existe um risco aumentado de hipotensão grave e de insuficiência renal. Nestes doentes, o tratamento deve ser iniciado sob vigilância médica rigorosa, com doses baixas e procedendo a titulações cuidadosas da dose. Uma vez que o tratamento com diuréticos pode constituir um factor contribuinte para a situação anteriormente referida, a sua administração deve ser suspensa, procedendo-se à monitorização da função renal, durante as primeiras semanas da terapêutica com Zestril.

Alguns doentes hipertensos sem doença vascular renal pré-existente aparente apresentaram aumentos da uremia e da creatinina sérica, geralmente pequenos e transitórios, em especial quando Zestril foi administrado concomitantemente com um diurético. Esta situação é mais provável de ocorrer em doentes com insuficiência renal pré-existente. Poderá ser necessário proceder a uma redução da posologia e/ou suspensão do diurético e/ou de Zestril.

No enfarte agudo do miocárdio, o tratamento com Zestril não deve ser iniciado em doentes com diagnóstico de disfunção renal, definida por uma concentração sérica de creatinina superior a 177 micromol/l e/ou proteinúria superior a 500 mg/24 h. Se a disfunção renal se desenvolver durante o tratamento com Zestril (concentração de creatinina sérica superior a 265 micromol/l ou uma duplicação do valor obtido antes do tratamento) o médico deverá considerar a suspensão de Zestril.

Hipersensibilidade / Angioedema

Raramente foram notificados casos de angioedema da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe em doentes tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, incluindo o Zestril. Esta situação pode ocorrer em qualquer momento, durante a terapêutica. Nestes casos, Zestril deverá ser imediatamente suspenso, instituindo-se tratamento e monitorização adequadas a fim de assegurar a resolução completa dos sintomas antes do final do período de hospitalização. Mesmo nos casos em que ocorre unicamente edema da língua, sem qualquer dificuldade respiratória, os doentes poderão necessitar de observação prolongada, uma vez que o tratamento com anti-histamínicos e corticosteróides poderá não ser suficiente.

Muito raramente, foram notificados casos de morte devido a angioedema associado a edema da laringe ou a edema da língua. Os doentes que apresentam envolvimento da língua, glote ou laringe poderão

apresentar obstrução das vias respiratórias, em especial no caso dos doentes com antecedentes de cirurgia das vias respiratórias. Nestes casos dever-se-á administrar 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 rigorosa supervisão médica até à resolução completa e sustentada dos sintomas

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina causam um maior número de angioedemas em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças.

Doentes com história de angioedema não associado a uma terapêutica com inibidor da ECA poderão apresentar um aumento do risco de ocorrência de angioedema, enquanto estão a ser medicados com um inibidor da ECA (ver 4.3 Contra-indicações).

Reacções anafilactóides em doentes hemodialisados

Foram notificadas reacções anafilactóides em doentes hemodialisados com membranas de fluxo elevado (por exemplo, AN 69) e tratados concomitantemente com um inibidor da ECA. Nestes doentes deverá ser considerada a hipótese de utilizar um tipo diferente de membrana de diálise ou uma classe diferente de fármaco anti-hipertensor.

Reacções anafilactóides durante a aférese das lipoproteínas de baixa densidade (LDL)

Raramente, os doentes tratados com inibidores da ECA durante a aférese das lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano apresentaram reacções anafilactóides potencialmente fatais. Estas reacções foram evitadas pela retenção temporária da terapêutica com inibidor da ECA antes de cada aférese.

Dessensibilização

Os doentes tratados com inibidores da ECA mantiveram reacções anafilactóides durante o tratamento de dessensibilização (por ex. veneno de himenoptera). Nos mesmos doentes, estas reacções foram evitadas quando foram retidos temporariamente os inibidores da ECA, embora reaparecessem com a re-administração inadvertida do medicamento.

Insuficiência hepática

Muito raramente, os inibidores da ECA foram associados a um síndrome que se inicia com icterícia colestática ou hepatite e que progride para necrose hepática fulminante e (por vezes) morte. O mecanismo deste síndrome não é conhecido. Os doentes que estejam a tomar Zestril e que desenvolvam icterícia ou que apresentem elevações acentuadas das enzimas hepáticas devem suspender Zestril e ser submetidos a acompanhamento médico apropriado

Neutropenia / Agranulocitose

Foram notificados casos de neutropenia / agranulocitose, trombocitopenia e anemia nos doentes submetidos a tratamento com inibidores da ECA. Raramente ocorre neutropenia nos doentes com função renal normal e sem quaisquer outros factores de complicação. A neutropenia e a agranulocitose são reversíveis após a suspensão do tratamento com inibidor da ECA. Zestril deve ser utilizado com extrema precaução nos doentes com doença vascular do colagénio, submetidos a terapêutica de imunossupressão, a tratamento com alopurinol ou procainamida, ou a uma combinação destes factores de complicação, em especial nos casos de insuficiência renal pré-existente. Alguns destes doentes desenvolveram infecções graves que, nalguns casos, não respondem a antibioterapia intensa. Quando Zestril é utilizado nestes doentes, é aconselhável uma monitorização periódica da contagem de leucócitos, pedindo-se aos doentes que comuniquem imediatamente qualquer sinal de infecção.

Raça

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina causam um maior número de angioedemas em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças.

Tal como com outros inibidores da ECA, Zestril poderá ser menos eficaz na redução da pressão arterial dos doentes de raça negra do que nos de outras raças, possivelmente devido a uma maior prevalência de estados com renina reduzida na população negra com hipertensão.

Tosse

Tem sido notificado o aparecimento de tosse com a utilização de inibidores da ECA. Esta tosse caracteriza-se por ser não produtiva, persistente e resolve-se após suspensão 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 provocam hipotensão, Zestril pode bloquear a formação de angiotensina II resultante de uma libertação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão atribuível a este mecanismo, esta poderá ser corrigida com expansores de volume.

Hipercaliemia

Têm sido observadas elevações do potássio sérico nalguns doentes tratados com inibidores da ECA, incluindo o Zestril. Os doentes que se encontram em risco de desenvolvimento de hipercaliemia incluem os que têm insuficiência renal, diabetes mellitus, ou os que utilizam concomitantemente diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos de sal contendo potássio, ou os doentes que estejam a tomar outros fármacos associados a aumentos do potássio sérico (por ex. heparina). Quando se considera apropriado o uso concomitante dos agentes supracitados, recomenda-se proceder à monitorização regular do potássio sérico (ver secção 4.5).

Doentes diabéticos

Nos doentes diabéticos tratados com agentes antidiabéticos orais ou insulina, o controlo glicémico deve ser cuidadosamente monitorizado no decurso do primeiro mês de tratamento com um inibidor da ECA (ver secção 4.5).

Lítio

Não se recomenda, geralmente, a associação de lítio e Zestril.(ver secção 4.5).

Gravidez e aleitamento

Zestril não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre da gravidez. Zestril está contra-indicado no segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secção 4.3). Quando a gravidez é confirmada, deve-se suspender o tratamento com lisinopril logo que possível (ver secção 4.6).

Não se recomenda a utilização de lisinopril durante o aleitamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Diuréticos

Quando um diurético é adicionado à terapêutica de um doente tratado com Zestril, o efeito anti-hipertensor é geralmente aditivo.

Os doentes que já se encontrem em terapêutica diurética, e especialmente aqueles em que esta foi recentemente instituída podem, ocasionalmente, ter uma redução excessiva da pressão arterial quando se adiciona Zestril. A possibilidade de hipotensão sintomática com Zestril pode ser minimizada pela suspensão do diurético antes do início do tratamento com Zestril (ver secção 4.4 e secção 4.2).

Suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio ou substitutos do sal contendo potássio

Embora nos ensaios clínicos o potássio sérico permaneça geralmente dentro dos limites normais, registou-se hipercaliemia nalguns doentes. Os factores de risco para o desenvolvimento de hipercaliemia incluem insuficiência renal, diabetes mellitus e o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por ex. espironolactona, triamtereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio. O uso de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio, particularmente em doentes com insuficiência renal, pode levar a um aumento significativo do potássio sérico.

Se Zestril for administrado com um diurético expoliador de potássio, a hipocaliemia induzida pelo diurético pode ser minimizada.

Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio, bem como de toxicidade, durante a administração concomitante de lítio e inibidores da ECA. O uso concomitante de diuréticos da tiazida poderá aumentar o risco de toxicidade do lítio e potenciar a toxicidade já aumentada do lítio por acção dos inibidores da ECA. O uso concomitante de Zestril e lítio não é recomendado, mas caso esta associação terapêutica se revele necessária, dever-se-á proceder à monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio (ver secção 4.4).

Anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) incluindo ácido acetilsalicílico $\geq 3\text{g/dia}$

A administração crónica de AINEs poderá reduzir o efeito anti-hipertensivo de um inibidor da ECA. Os AINEs e os inibidores da ECA exercem um efeito aditivo sobre o aumento do potássio sérico e poderá resultar numa deterioração da função renal. Estes efeitos são, geralmente, reversíveis. Raramente, poderá ocorrer insuficiência renal aguda, em especial nos doentes com função renal comprometida, tal como nos idosos ou nos doentes desidratados.

Outros agentes anti-hipertensores

O uso concomitante destes agentes poderá aumentar os efeitos hipotensores de Zestril. O uso concomitante com gliceril trinitrato e outros nitratos, ou com outros vasodilatadores, poderá reduzir ainda mais a pressão arterial.

Antidepressivos tricíclicos / Antipsicóticos / Anestésicos

O uso concomitante de alguns medicamentos anestésicos, antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos com inibidores da ECA poderá resultar numa redução adicional da pressão arterial (ver secção 4.4)

Simpaticomiméticos

Os simpaticomiméticos podem reduzir os efeitos anti-hipertensivos dos inibidores da ECA.

Antidiabéticos

Os estudos epidemiológicos têm sugerido que a administração concomitante de inibidores da ECA e de medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglicémicos orais) poderão 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 de tratamento combinado e nos doentes com insuficiência renal.

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, bloqueadores-beta, nitratos

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

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Zestril não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre da gravidez. Quando uma gravidez é planeada ou confirmada, deve-se iniciar um tratamento alternativo logo que possível. Não foram realizados, no ser humano, quaisquer estudos controlados com inibidores da ECA, embora num número limitado de casos em que ocorreu exposição com toxicidade durante o primeiro trimestre de gravidez não se observassem quaisquer indícios de malformações consistentes com a fetotoxicidade humana, conforme se descreve seguidamente.

Zestril está contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secção 4.3).

É conhecido que a exposição prolongada a inibidores da ECA durante o segundo e terceiro trimestres induz fetotoxicidade humana (função renal diminuída, oligoâmnios, atraso da calcificação do crânio) e toxicidade neo-natal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliémia (ver igualmente secção 5.3).

Caso tenha ocorrido exposição a Zestril a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a realização de um exame ultrassonográfico da função renal e do crânio.

Os lactentes cujas mães tenham sido submetidas a tratamento com Zestril deverão ser cuidadosamente observados no que se refere a hipotensão, oligúria e hipercaliémia. Zestril, que atravessa a barreira placentária, foi removido da circulação neonatal por diálise peritoneal com algum benefício clínico e, teoricamente, pode ser removido por exsanguinotransfusão.

Aleitamento

Desconhece-se se Zestril é excretado no leite materno humano. Lisinopril é excretado no leite das fêmeas lactentes do rato. Não se recomenda a utilização de Zestril nas mulheres que estejam a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Na condução ou utilização de máquinas, deve ter-se em conta que podem ocorrer, ocasionalmente, tonturas ou fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis que se seguem foram observados e notificados durante o tratamento com Zestril e com outros inibidores da ECA, apresentando as seguintes frequências: Muito frequentes ($\geq 10\%$), frequentes ($\geq 1\%$, $< 10\%$), pouco frequentes ($\geq 0,1$, $< 1\%$), raros ($\geq 0,01$, $< 0,1\%$), muito raros ($< 0,01\%$) incluindo casos isolados.

Doenças do sangue e do sistema linfático:

raros:	reduções da hemoglobina, reduções do hematócrito
muito raros:	depressão da medula óssea, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitose (ver secção 4.4), anemia hemolítica, linfadenopatia, doença auto-imune.

Doenças do metabolismo e da nutrição

muito raros:	hipoglicemia.
--------------	---------------

Doenças do sistema nervoso e perturbações do foro psiquiátrico:

frequentemente:	tonturas, cefaleias
pouco frequentes:	alterações do humor, parestesias, vertigem, alterações do paladar , perturbações do sono.
raros:	confusão mental.

Cardiopatias e vasculopatias:

frequentemente:	efeitos ortostáticos (incluindo hipotensão)
pouco frequentes:	enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral, possivelmente devidos a hipotensão excessiva em doentes de alto risco (ver secção 4.4), palpitações, taquicardia, fenómeno de Raynaud.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

frequentemente:	tosse
pouco frequentes:	rinite
muito raros:	broncospasmo, sinusite, alveolite alérgica / pneumonia eosinofílica.

Doenças gastrointestinais :

frequentemente:	diarreia, vômitos
pouco frequentes :	náuseas, dor abdominal e indigestão
raros:	secura de boca
muito raros:	pancreatite, angioedema intestinal, hepatite - tanto hepatocelular como colestática, icterícia, insuficiência hepática.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

pouco frequentes:	exantema, prurido
raros:	hipersensibilidade/edema angioneurótico: edema angioneurótico da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe (ver secção 4.4) , urticária, alopecia, psoríase.

muito raros: diaforése, pênfigo, necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.

Foi notificado um complexo sintomático que poderá incluir um ou mais dos efeitos seguintes: poderão ocorrer febre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpos antinucleares positivos (ANA), taxa de sedimentação dos eritrócitos elevada (TSE), eosinofilia e leucocitose, exantema, fotossensibilidade ou outras manifestações dermatológicas.

Doenças renais e urinárias:

frequentes: disfunção renal
raros: uremia, insuficiência renal aguda.
muito raros: oligúria/anúria.

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

pouco frequentes: impotência
raros: ginecomastia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

pouco frequentes: fadiga, astenia.

Exames complementares de diagnóstico:

pouco frequentes: aumentos da uremia, aumentos da creatinina sérica, aumentos das enzimas hepáticas, hipercaliemia.
raros: aumentos da bilirrubina sérica, hiponatremia.

4.9 Sobredosagem

Os dados disponíveis sobre a sobredosagem no Homem são limitados. Os sintomas associados à sobredosagem com inibidores da ECA podem incluir hipotensão, choque circulatório, perturbações dos electrólitos, falência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse.

O tratamento recomendado da sobredosagem inclui a perfusão intravenosa de uma solução de soro fisiológico. Se ocorrer hipotensão, o doente deverá ser colocado em posição de choque. Caso se encontre disponível, o tratamento com perfusão de angiotensina II e/ou catecolaminas por via intravenosa poderá também ser considerado. Se a ingestão for recente, dever-se-ão tomar medidas destinadas a eliminar Zestril (por ex. emése, lavagem gástrica, administração de absorventes e de sulfato de sódio). Zestril pode ser removido da circulação geral através de hemodiálise (ver secção 4.4). A terapêutica com *pacemaker* está indicada na bradicardia resistente ao tratamento. Dever-se-á monitorizar frequentemente os sinais vitais, os electrólitos séricos e a creatinina.

5. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores da enzima de conversão da angiotensina, Código ATC: C09A A03

Zestril é um inibidor da peptidil dipeptidase. Zestril inibe a enzima de conversão da angiotensina (ECA) que catalisa a conversão da angiotensina I, no péptido vasoconstritor, a angiotensina II. A angiotensina II também estimula a secreção de aldosterona pelo córtex supra-renal. A inibição da ECA provoca uma redução das concentrações angiotensina II, o que conduz a uma diminuição da actividade vasopressora e à redução da secreção de aldosterona. Esta última redução poderá resultar num aumento da concentração de potássio sérico.

Embora se pense que o mecanismo de acção do lisinopril na redução da pressão arterial se deva principalmente à supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o lisinopril tem um efeito anti-

hipertensor mesmo em doentes hipertensos com baixos níveis de renina. A ECA é idêntica à quinase II, uma enzima que degrada a bradiquinina. Continua por elucidar se o aumento dos níveis de bradiquinina, um potente vasodilatador peptídico, desempenham um papel nos efeitos terapêuticos de lisinopril.

O efeito de Zestril sobre a mortalidade e morbilidade na insuficiência cardíaca têm sido estudados por comparação de uma dose alta (32,5 mg ou 35 mg, uma vez por dia) com uma dose baixa (2,5 mg ou 5 mg, uma vez por dia). Num estudo realizado em 3164 doentes, com um período mediano de acompanhamento de 46 meses para os doentes sobreviventes, a dose mais elevada de lisinopril produziu uma redução do risco de 12% no parâmetro de avaliação final combinado de mortalidade por todas as causas e hospitalização por todas as causas ($p=0,002$) e uma redução do risco de 8% na mortalidade por todas as causas e hospitalização por causa cardiovascular ($p=0,036$), quando comparado com a dose mais baixa. As reduções de risco observadas foram de 8% ($p=0,128$) para a mortalidade por todas as causas e de 10% ($p=0,073$) para a mortalidade cardiovascular. Numa análise “post hoc”, o número de hospitalizações por insuficiência cardíaca registou uma redução de 24% ($p=0,002$) nos doentes tratados com doses elevadas de Zestril, quando comparado com o grupo tratado com as doses baixas. Os benefícios sintomáticos foram semelhantes aos observados nos doentes tratados com doses altas e doses baixas de Zestril.

Os resultados do estudo demonstraram que o perfil global de efeitos secundários para os doentes tratados com doses elevadas ou reduzidas de Zestril foi semelhante quer em natureza quer em número. Os efeitos previsíveis da inibição da ECA, tais como a hipotensão ou função renal alterada, foram tratados e raramente conduziram à interrupção do tratamento. A tosse foi menos frequente em doentes tratados com doses altas de Zestril em comparação com a dose baixa.

No ensaio GISSI-3, em que se utilizou um desenho factorial de 2x2 para comparar os efeitos de Zestril e de gliceril trinitrato administrados em monoterapia ou em associação durante 6 semanas, *versus* controlo, num total de 19394 indivíduos, nos doentes que receberam tratamento nas 24 horas seguintes a um enfarte agudo do miocárdio, Zestril produziu uma redução estatisticamente significativa do risco de mortalidade de 11% *versus* o controlo ($2p=0,03$). A redução do risco com gliceril trinitrato não foi significativa, embora a combinação de Zestril e gliceril trinitrato tenha produzido uma redução significativa na mortalidade de 17% *versus* o controlo ($2p=0,02$). Nos subgrupos de idosos (idade >70 anos) e doentes do sexo feminino, pré-definidos como doentes em elevado risco de mortalidade, observaram-se benefícios significativos no parâmetro de avaliação final combinado de mortalidade e função cardíaca. O parâmetro de avaliação final combinado para todos os doentes, bem como os subgrupos de alto risco demonstraram igualmente, decorridos 6 meses, benefícios significativos para os doentes tratados com Zestril ou com Zestril e gliceril trinitrato durante 6 semanas, o que indica um efeito profilático para Zestril. Tal como seria de esperar com um tratamento vasodilatador, o tratamento com Zestril apresentou-se associado a um aumento das incidências de hipotensão e disfunção renal, embora estes efeitos não se encontrassem associados a um aumento proporcional da mortalidade.

Num ensaio com dupla-ocultação, distribuição aleatória, multicêntrico, em que se comparou Zestril com um bloqueador dos canais de cálcio em 335 indivíduos hipertensos com diabetes mellitus do Tipo 2 e com nefropatia incipiente caracterizada por microalbuminúria, Zestril 10 mg a 20 mg administrado uma vez por dia durante 12 meses reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 13/10 mm Hg, e a taxa de excreção urinária de albumina em 40%. Comparativamente com o bloqueador dos canais do cálcio, que produziu uma redução semelhante na pressão arterial, os doentes tratados com Zestril mostraram uma redução significativamente superior na taxa de excreção urinária de albumina, evidenciando que a acção inibidora da ECA pelo Zestril reduziu a microalbuminúria através de um mecanismo directo sobre os tecidos renais, para além do seu efeito redutor da pressão arterial.

O tratamento com lisinopril não afecta o controlo glicémico, conforme demonstrado pela ausência de efeito significativo sobre os níveis de hemoglobina glicada (HbA_{1c}).

5.2. Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção

Após administração oral do lisinopril, as concentrações plasmáticas máximas ocorrem decorridas, aproximadamente, 7 horas, embora se observe uma tendência para um ligeiro atraso no tempo necessário para atingir as concentrações plasmáticas máximas nos doentes com enfarte agudo do miocárdio. Com base na recuperação urinária, verificou-se que a extensão da absorção média do lisinopril é de, aproximadamente, 25%, com variabilidade inter-individual de 6-60% em todas as doses testadas (5-80 mg). A biodisponibilidade absoluta está reduzida em, aproximadamente, 16% nos doentes com insuficiência cardíaca. A absorção do lisinopril não é afectada pela presença de alimentos.

Distribuição

O lisinopril não se encontra, aparentemente, ligado a outras proteínas séricas para além da enzima de conversão da angiotensina (ECA) circulante. Estudos efectuados em ratos indicam que o lisinopril não atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica.

Eliminação

Lisinopril não sofre qualquer metabolismo e é excretado na urina, totalmente sob a forma inalterada. O lisinopril administrado em doses repetidas apresenta uma semi-vida de acumulação efectiva de 12,6 horas. A depuração de lisinopril nos indivíduos saudáveis é de aproximadamente 50 ml/min. Na diminuição das concentrações séricas verifica-se uma fase terminal prolongada, que não contribui para acumulação do fármaco. Esta fase terminal deve-se provavelmente a uma saturação das ligações à ECA e não é proporcional à dose.

Insuficiência hepática

A insuficiência da função hepática nos doentes cirróticos produziu uma redução da absorção de lisinopril (cerca de 30%, conforme determinado pela recuperação urinária), induzindo contudo um aumento da exposição (cerca de 50%), em comparação com os indivíduos saudáveis, devido a uma redução da depuração.

Insuficiência renal

A insuficiência renal reduz a eliminação de lisinopril, que é excretado por via renal, embora esta redução só se torne clinicamente importante quando a taxa de filtração glomerular é inferior a 30 ml/min. Na insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina 30-80 ml/min) a AUC média foi aumentada em apenas 13%, enquanto que 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 registaram uma redução média de 60%, com uma depuração da diálise compreendida entre 40 e 55 ml/min.

Insuficiência cardíaca

Os doentes com insuficiência cardíaca apresentam uma exposição ao lisinopril superior à observada nos indivíduos saudáveis (um aumento médio da AUC de 125%), embora com base na recuperação urinária de lisinopril se observe uma redução de aproximadamente 16% na absorção, quando comparado com os indivíduos saudáveis.

Idosos

Os doentes de idade mais avançada apresentam valores sanguíneos mais elevados, bem como valores mais elevados na área sob a curva de concentração plasmática *versus* o tempo (aumento de aproximadamente 60%), quando comparados com os indivíduos mais jovens.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelaram qualquer perigo para o ser humano, com base nos estudos convencionais sobre farmacologia geral, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina têm demonstrado, como classe, induzir efeitos adversos sobre o desenvolvimento fetal tardio, resultando em morte fetal e efeitos congénitos, que afectam em particular o crânio. Foi igualmente notificada fetotoxicidade, atraso do desenvolvimento intrauterino e patência do canal arterial. Pensa-se que estas alterações do desenvolvimento se devam parcialmente a uma acção directa dos inibidores da ECA sobre o sistema renina-angiotensina do feto, bem como em parte a uma isquemia decorrente da hipotensão materna e de reduções do fluxo sanguíneo fetal-placentário e do transporte de oxigénio/nutrientes para o feto.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol

Hidrogenofosfato de cálcio

Óxido Vermelho de Ferro, em todos os comprimidos excepto os de 2,5 (E172)

Amido de milho

Amido pré-gelatinizado

Estearato de Magnésio

6.2. Incompatibilidades

Desconhecidas.

6.3. Semi-vida

4 anos.

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de HDPE (60 e 100).

Blisters de AL/PVC

Blister de alumínio PVC/PVDC

Tubo de polipropileno

Embalagens registadas

14, 2x14, 4x14, 7x14, 3x10, 4x10, 5x10, 6x10, 10x10.

Embalagens hospitalares: 5x8, 400 e 500.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6. Instruções de utilização e manipulação

Não existem requisitos especiais.

- 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- 9. DATA DA ÚLTIMA ACTUALIZAÇÃO**
- 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**