

1. Nome do medicamento

Lisinopril Tablets BP 5 mg

2. Composição qualitativa e quantitativa

Lisinopril 5 mg

Excipientes: Ver secção 6.1

3. Forma farmacêutica

Comprimidos

Comprimidos de cor branca, redondo, plano, não revestido, com ambos os lados liso.

4. Informações clínicas

4.1. Indicações terapêuticas

- Hipertensão
- Tratamento da hipertensão.
- Insuficiência cardíaca
- Tratamento da insuficiência cardíaca sintomática.
- Infarto agudo do miocárdio
- Tratamento de curto prazo (6 semanas) de pacientes hemodinamicamente estáveis dentro de 24 horas após um infarto agudo do miocárdio.
- Complicações renais do *diabetes mellitus*
- Tratamento da doença renal em doentes hipertensos com *diabetes mellitus* tipo 2 e nefropatia incipiente (ver secção 5.1).

4.2. Posologia

Posologia

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

Hipertensão

O lisinopril pode ser utilizado em monoterapia ou em combinação com outras classes de terapêutica anti-hipertensora (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Dose inicial:

Em doentes com hipertensão, a dose inicial habitualmente recomendada é de 10 mg. Pacientes com um sistema renina-angiotensina aldosterona fortemente activado (em particular, hipertensão renovascular, depleção de sal e/ou volume, descompensação cardíaca ou hipertensão grave) podem apresentar queda excessiva da pressão arterial após a dose inicial. Recomenda-se uma dose inicial de 2,5-5 mg nestes doentes e o início do tratamento deve ocorrer sob supervisão médica. É necessária uma dose inicial mais baixa na presença de insuficiência renal (ver Tabela 1 abaixo).

Dose de manutenção:

A dose de manutenção efectiva usual é de 20 mg administrados em dose única diária. Em geral, se o efeito terapêutico desejado não puder ser alcançado em um período de 2 a 4 semanas em um determinado nível de dose, a dose pode ser aumentada ainda mais. A dose máxima utilizada em ensaios clínicos controlados de longa duração foi de 80 mg/dia.

Pacientes tratados com diuréticos

Pode ocorrer hipotensão sintomática após o início da terapia com lisinopril. Isso é mais provável em pacientes que estão sendo tratados actualmente com diuréticos.

Portanto, recomenda-se cautela, pois esses pacientes podem apresentar depleção de volume e/ou sal. Se possível, o diurético deve ser descontinuado 2 a 3 dias antes do início da terapia com lisinopril. Em pacientes hipertensos nos quais o diurético não pode ser descontinuado, a terapia com lisinopril deve ser iniciada com uma dose de 5 mg. A função renal e o potássio sérico devem ser monitorados. A dose subsequente de lisinopril deve ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial. Se necessário, a terapêutica diurética pode ser retomada (ver secções 4.4 e 4.5).

Ajuste de dose na insuficiência renal

A dosagem em pacientes com insuficiência renal deve ser baseada na depuração de creatinina conforme descrito na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Ajuste de dose na insuficiência renal.

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

* A dosagem e/ou frequência de administração devem ser ajustadas dependendo da resposta da pressão arterial.

A dosagem pode ser aumentada até que a pressão arterial seja controlada ou até um máximo de 40 mg por dia.

Uso na população pediátrica hipertensa de 6 a 16 anos

A dose inicial recomendada é de 2,5 mg uma vez ao dia em pacientes de 20 a <50 kg e 5 mg uma vez ao dia em pacientes \geq 50 kg. A dosagem deve ser ajustada individualmente para um máximo de 20 mg por dia em pacientes com peso de 20 a <50 kg e 40 mg em pacientes \geq 50 kg. Doses superiores a 0,61 mg/kg (ou

superiores a 40 mg) não foram estudadas em doentes pediátricos (ver secção 5.1).

Em crianças com função renal diminuída, deve ser considerada uma dose inicial mais baixa ou um intervalo de dose aumentado.

Insuficiência cardíaca

Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, o lisinopril deve ser usado como terapia adjuvante aos diuréticos e, quando apropriado, digitálicos ou betabloqueadores. Lisinopril pode ser iniciado com uma dose inicial de 2,5 mg uma vez ao dia, que deve ser administrada sob supervisão médica para determinar o efeito inicial na pressão arterial. A dose de lisinopril deve ser aumentada:

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

O ajuste da dose deve ser baseado na resposta clínica de cada paciente.

Pacientes com alto risco de hipotensão sintomática, por ex. pacientes com depleção de sal com ou sem hiponatremia, pacientes com hipovolemia ou pacientes que estão recebendo terapia diurética vigorosa devem ter essas condições corrigidas, se possível, antes da terapia com lisinopril. A função renal e o potássio sérico devem ser monitorizados (ver secção 4.4).

Infarto agudo do miocárdio

Os pacientes devem receber, conforme apropriado, os tratamentos padrão recomendados, como trombolíticos, aspirina e betabloqueadores. Trinitrato de glicerila intravenoso ou transdérmico pode ser usado em conjunto com lisinopril.

Dose inicial (primeiros 3 dias após o infarto):

O tratamento com lisinopril pode ser iniciado dentro de 24 horas após o início dos sintomas. O tratamento não deve ser iniciado se a pressão arterial sistólica for inferior a 100 mm Hg. A primeira dose de lisinopril é de 5 mg por via oral, seguida de 5 mg após 24 horas, 10 mg após 48 horas e depois 10 mg uma vez ao dia. Os doentes com pressão arterial sistólica baixa (120 mmHg ou inferior) quando o tratamento é iniciado ou durante os primeiros 3 dias após o enfarte devem receber uma dose inferior - 2,5 mg por via oral (ver secção 4.4).

Em casos de insuficiência renal (depuração de creatinina <80 ml/min), a dose inicial de lisinopril deve ser ajustada de acordo com a depuração de creatinina do paciente (ver Tabela 1).

Dose de manutenção:

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

O tratamento deve continuar por 6 semanas e então o paciente deve ser reavaliado. Os doentes que desenvolvam sintomas de insuficiência cardíaca devem continuar com Lisinopril (ver secção 4.2).

Complicações renais do diabetes mellitus

Em pacientes hipertensos com *diabetes mellitus* tipo 2 e nefropatia incipiente, a dose é de 10 mg de lisinopril uma vez ao dia, que pode ser aumentada para 20

mg uma vez ao dia, se necessário, para atingir uma pressão arterial diastólica sentada abaixo de 90 mmHg.

Em casos de insuficiência renal (depuração de creatinina <80 ml/min), a dose inicial de lisinopril deve ser ajustada de acordo com a depuração de creatinina do paciente (ver Tabela 1).

População pediátrica

Existe experiência limitada de eficácia e segurança em crianças hipertensas >6 anos, mas não há experiência em outras indicações (ver secção 5.1). Lisinopril não é recomendado em crianças em outras indicações além da hipertensão.

O lisinopril não é recomendado em crianças com idade inferior a 6 anos ou em crianças com insuficiência renal grave (TFG <30ml/min/1,73m²) (ver secção 5.2).

Idosos

Em estudos clínicos, não houve alteração relacionada à idade na eficácia ou no perfil de segurança do medicamento. Quando a idade avançada está associada à diminuição da função renal, no entanto, as diretrizes estabelecidas na Tabela 1 devem ser usadas para determinar a dose inicial de lisinopril. A partir daí, a dosagem deve ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial.

Uso em pacientes transplantados renais

Não há experiência em relação à administração de lisinopril em pacientes com transplante renal recente. Portanto, o tratamento com lisinopril não é recomendado.

Método de administração

Para uso oral.

O lisinopril deve ser administrado por via oral em dose única diária. Tal como acontece com todos os outros medicamentos tomados uma vez por dia, o lisinopril deve ser tomado aproximadamente à mesma hora todos os dias.

A absorção do lisinopril não é afectada pelos alimentos.

4.3. Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância activa, ou a qualquer outro inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA), ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- História de angioedema associado à terapia anterior com inibidor da ECA
- Angioedema hereditário ou idiopático
- Uso concomitante com terapia com sacubitril/valsartana. O lisinopril não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver também secções 4.4 e 4.5).
- Segundo e terceiro trimestre de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- O uso concomitante de Lisinopril com produtos contendo alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes mellitus ou insuficiência renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4. Advertências e precauções especiais de uso

Hipotensão sintomática

Hipotensão sintomática raramente é observada em pacientes hipertensos não complicados. Em doentes hipertensos a receber lisinopril, é mais provável que ocorra hipotensão se o doente tiver depleção de volume, por ex. por terapêutica

diurética, restrição de sal na dieta, diálise, diarreia ou vômitos, ou tem hipertensão grave dependente da renina (ver secções 4.5 e 4.8). Em pacientes com insuficiência cardíaca, com ou sem insuficiência renal associada, foi observada hipotensão sintomática. Isso é mais provável de ocorrer em pacientes com graus mais graves de insuficiência cardíaca, como refletido pelo uso de altas doses de diuréticos de alça, hiponatremia ou insuficiência renal funcional. Em pacientes com risco aumentado de hipotensão sintomática, o início da terapia e o ajuste de dose devem ser monitorados de perto. Considerações semelhantes se aplicam a pacientes com doença isquêmica do coração ou doença cerebrovascular, nos quais uma queda excessiva da pressão arterial pode resultar em infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em decúbito dorsal e, se necessário, deve receber infusão intravenosa de soro fisiológico. Uma resposta hipotensiva transitória não é uma contraindicação para doses adicionais, que podem ser administradas geralmente sem dificuldade, uma vez que a pressão arterial tenha aumentado após a expansão do volume.

Em alguns pacientes com insuficiência cardíaca com pressão arterial normal ou baixa, pode ocorrer redução adicional da pressão arterial sistêmica com lisinopril. Este efeito é antecipado e geralmente não é motivo para descontinuar o tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática, pode ser necessária uma redução da dose ou descontinuação do lisinopril.

Hipotensão no infarto agudo do miocárdio

O tratamento com Lisinopril não deve ser iniciado em doentes com enfarte agudo do miocárdio que estejam em risco de deterioração hemodinâmica grave após tratamento com um vasodilatador. São pacientes com pressão arterial sistólica de 100 mmHg ou inferior, ou aqueles em choque cardiogênico. Durante os primeiros 3 dias após o infarto, a dose deve ser reduzida se a pressão arterial sistólica for 120 mmHg ou inferior. As doses de manutenção devem ser reduzidas para 5 mg

ou temporariamente para 2,5 mg se a pressão arterial sistólica for 100 mmHg ou inferior. Se a hipotensão persistir (pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg por mais de 1 hora), Lisinopril deve ser descontinuado.

Estenose da válvula aórtica e mitral/cardiomiopatia hipertrófica

Assim como com outros inibidores da ECA, o lisinopril deve ser administrado com cautela a pacientes com estenose da válvula mitral e obstrução na saída do ventrículo esquerdo, como estenose aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica.

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Há evidências de que o uso concomitante de inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II ou alisquireno aumenta o risco de hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda). O bloqueio duplo do SRAA através da utilização combinada de inibidores da ECA, bloqueadores dos recetores da angiotensina II ou aliscireno não é recomendado (ver secções 4.5 e 5.1). Se a terapia de bloqueio duplo for considerada absolutamente necessária, isso só deve ocorrer sob supervisão de um especialista e sujeito a monitoramento frequente da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II não devem ser usados concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

Insuficiência renal

Em casos de insuficiência renal (depuração da creatinina <80 ml/min), a dose inicial de lisinopril deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina do doente (ver Tabela 1 na secção 4.2) e depois em função da resposta do doente ao tratamento. O monitoramento de rotina de potássio e creatinina faz parte da prática médica normal para esses pacientes.

Em pacientes com insuficiência cardíaca, a hipotensão após o início da terapia com inibidores da ECA pode levar a algum comprometimento adicional da função renal. Insuficiência renal aguda, geralmente reversível, tem sido relatada nesta situação.

Em alguns pacientes com estenose bilateral da artéria renal ou com estenose da artéria para um rim único, que foram tratados com inibidores da enzima conversora de angiotensina, foram observados aumentos da ureia sanguínea e da creatinina sérica, geralmente reversíveis com a descontinuação da terapia. Isto é especialmente provável em pacientes com insuficiência renal. Se a hipertensão renovascular também estiver presente, há um risco aumentado de hipotensão grave e insuficiência renal. Nestes doentes, o tratamento deve ser iniciado sob rigorosa supervisão médica com doses baixas e titulação cuidadosa da dose. Uma vez que o tratamento com diuréticos pode ser um factor contribuinte para o acima exposto, eles devem ser descontinuados e a função renal deve ser monitorada durante as primeiras semanas de terapia com lisinopril.

Alguns pacientes hipertensos sem doença vascular renal pré-existente aparente desenvolveram aumentos na ureia sanguínea e creatinina sérica, geralmente menores e transitórios, especialmente quando o lisinopril foi administrado concomitantemente com um diurético. Isso é mais provável de ocorrer em pacientes com insuficiência renal pré-existente. Pode ser necessária a redução da dose e/ou descontinuação do diurético e/ou lisinopril.

No enfarte agudo do miocárdio, o tratamento com lisinopril não deve ser iniciado em doentes com evidência de disfunção renal, definida como concentração de creatinina sérica superior a 177 micromol/l e/ou proteinúria superior a 500 mg/24h. Se ocorrer disfunção renal durante o tratamento com lisinopril (concentração de creatinina sérica superior a 265 micromol/l ou uma duplicação do valor pré-tratamento), o médico deve considerar a descontinuação do lisinopril.

Hipersensibilidade/angioedema

Angioedema da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe foram relatados raramente em pacientes tratados com inibidores da enzima conversora de angiotensina, incluindo lisinopril. Isso pode ocorrer a qualquer momento durante a terapia. Nesses casos, o lisinopril deve ser descontinuado imediatamente e o tratamento e monitoramento apropriados devem ser instituídos para garantir a resolução completa dos sintomas antes de dispensar os pacientes. Mesmo nos casos em que o inchaço da língua está envolvido, sem dificuldade respiratória, os pacientes podem necessitar de observação prolongada, uma vez que o tratamento com anti-histamínicos e corticosteróides pode não ser suficiente.

Muito raramente, foram relatadas fatalidades devido a angioedema associado a edema de laringe ou edema de língua. Pacientes com envolvimento da língua, glote ou laringe provavelmente apresentarão obstrução das vias aéreas, especialmente aqueles com histórico de cirurgia das vias aéreas. Nesses casos, a terapia de emergência deve ser administrada imediatamente. Isso pode incluir a administração de adrenalina e/ou a manutenção de uma via aérea patente. O paciente deve estar sob rigorosa supervisão médica até que a resolução completa e sustentada dos sintomas ocorra.

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina causam uma taxa maior de angioedema em pacientes negros do que em pacientes não negros.

Os doentes com história de angioedema não relacionado com a terapêutica com inibidores da ECA podem ter um risco aumentado de angioedema enquanto recebem um inibidor da ECA (ver secção 4.3).

O uso concomitante de inibidores da ECA com sacubitril/valsartana é contraindicado devido ao risco aumentado de angioedema. O tratamento com sacubitril/valsartan não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de

lisinopril. O tratamento com lisinopril não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.3 e 4.5).

O uso concomitante de inibidores da ECA com racecadotril, inibidores de mTOR (por exemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptina pode levar a um risco aumentado de angioedema (por exemplo, inchaço das vias aéreas ou da língua, com ou sem insuficiência respiratória) (ver secção 4.5). Deve-se ter cuidado ao iniciar racecadotrila, inibidores de mTOR (por exemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptina em um paciente que já esteja tomando um inibidor da ECA.

Reacções anafilactóides em pacientes em hemodiálise

Reacções anafilactóides foram relatadas em pacientes dialisados com membranas de alto fluxo (por exemplo, AN 69) e tratados concomitantemente com um inibidor da ECA. Nesses pacientes, deve-se considerar o uso de um tipo diferente de membrana de diálise ou de uma classe diferente de agente anti-hipertensivo.

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

Raramente, pacientes recebendo inibidores da ECA durante aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com sulfato de dextrano apresentaram reacções anafilactóides com risco de vida. Estas reacções foram evitadas suspendendo temporariamente a terapia com inibidores da ECA antes de cada aférese.

Dessensibilização

Os pacientes que receberam inibidores da ECA durante o tratamento de dessensibilização (por exemplo, veneno de himenópteros) sofreram reacções anafilactóides. Nos mesmos doentes, estas reacções foram evitadas quando os

inibidores da ECA foram temporariamente suspensos, mas reapareceram após a reintrodução inadvertida do medicamento.

Insuficiência hepática

Muito raramente, os inibidores da ECA têm sido associados a uma síndrome que começa com icterícia colestática e progride para necrose fulminante e (às vezes) morte. O mecanismo desta síndrome não é compreendido. Pacientes recebendo lisinopril que desenvolvem icterícia ou elevações acentuadas das enzimas hepáticas devem descontinuar o lisinopril e receber acompanhamento médico adequado.

Neutropenia/agranulocitose

Neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia foram relatadas em pacientes recebendo inibidores da ECA. Em pacientes com função renal normal e sem outros fatores complicadores, raramente ocorre neutropenia. A neutropenia e a agranulocitose são reversíveis após a descontinuação do inibidor da ECA. Lisinopril deve ser usado com extrema cautela em pacientes com doença vascular do colágeno, terapia imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procainamida ou uma combinação desses fatores complicadores, especialmente se houver uma função renal prejudicada preexistente. Alguns desses pacientes desenvolveram infecções graves, que em alguns casos não responderam à antibioticoterapia intensiva. Se o lisinopril for utilizado nestes doentes, aconselha-se a monitorização periódica das contagens de glóbulos brancos e os doentes devem ser instruídos a comunicar qualquer sinal de infecção.

Raça

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina causam uma taxa maior de angioedema em pacientes negros do que em pacientes não negros.

Tal como acontece com outros inibidores da ECA, o lisinopril pode ser menos eficaz na redução da pressão arterial em pacientes negros do que em não negros,

possivelmente devido a uma maior prevalência de estados de baixa renina na população negra hipertensa.

Tosse

Tosse foi relatada com o uso de inibidores da ECA. Caracteristicamente, a tosse é improdutiva, persistente e desaparece após a descontinuação da terapia. A tosse induzida por inibidores da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia/anestesia

Em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte ou durante anestesia com agentes que produzem hipotensão, o lisinopril pode bloquear a formação de angiotensina II secundária à liberação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão e for considerada decorrente desse mecanismo, ela pode ser corrigida pela expansão do volume.

Hipercalemia

Os inibidores da ECA podem causar hipercalemia porque inibem a liberação de aldosterona. O efeito geralmente não é significativo em pacientes com função renal normal. No entanto, em pacientes com função renal comprometida, diabetes mellitus e/ou em pacientes tomando suplementos de potássio (incluindo substitutos do sal), diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, triantereno ou amilorida), outros medicamentos associados ao aumento do potássio sérico (por exemplo, heparina trimetoprima ou co-trimoxazol) também conhecido como trimetoprima/sulfametoxazol) e especialmente antagonistas da aldosterona ou bloqueadores dos receptores da angiotensina, pode ocorrer hipercalemia. Os diuréticos poupadores de potássio e os bloqueadores dos receptores da angiotensina devem ser utilizados com precaução em doentes a receber inibidores da ECA e o potássio sérico e a função renal devem ser monitorizados (ver secção 4.5).

Pacientes diabéticos

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

Lítio

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

Gravidez

Os inibidores da ECA não devem ser iniciados durante a gravidez. A menos que a terapia continuada com inibidores da ECA seja considerada essencial, as pacientes que planejam engravidar devem ser alteradas para tratamentos anti-hipertensivos alternativos que tenham um perfil de segurança estabelecido para uso na gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com inibidores da ECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deve ser iniciada uma terapia alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interações

Medicamentos que aumentam o risco de angioedema

A utilização concomitante de inibidores da ECA com sacubitril/valsartan é contraindicada, pois aumenta o risco de angioedema (ver secções 4.3 e 4.4).

O tratamento concomitante de inibidores da ECA com alvo mamífero da rapamicina, inibidores (mTOR) (por exemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) ou inibidores da endopeptidase neutra (NEP) (por exemplo, racecadotril),

vildagliptina ou activador do plasminogênio tecidual pode aumentar o risco de angioedema (ver secção 4.4). .

Diuréticos

Quando um diurético é adicionado à terapia de um paciente recebendo lisinopril, o efeito anti-hipertensivo geralmente é aditivo.

Pacientes já em uso de diuréticos e especialmente aqueles nos quais a terapia diurética foi instituída recentemente, podem ocasionalmente apresentar uma redução excessiva da pressão arterial quando o lisinopril é adicionado. A possibilidade de hipotensão sintomática com lisinopril pode ser minimizada com a descontinuação do diurético antes do início do tratamento com lisinopril (ver secções 4.4 e 4.2).

Suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio ou substitutos do sal contendo potássio ou activador do plasminogênio tecidual.

Embora o potássio sérico geralmente permaneça dentro dos limites normais, pode ocorrer hipercalemia em alguns pacientes tratados com lisinopril. . O uso de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, triantereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio, particularmente em pacientes com insuficiência renal, pode levar a um aumento significativo do potássio sérico. Deve-se ter cuidado também quando o lisinopril é coadministrado com outros agentes que aumentam o potássio sérico, como trimetoprim e cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), pois o trimetoprim é conhecido por actuar como um diurético poupador de potássio, como a amilorido. Portanto, a combinação de lisinopril com os medicamentos mencionados acima não é recomendada. Se o uso concomitante for indicado, eles devem ser usados com cautela e com monitoramento frequente do potássio sérico.

Se o lisinopril for administrado com um diurético perdedor de potássio, a hipocalcemia induzida pelo diurético pode ser melhorada.

Ciclosporina

Pode ocorrer hipercalemia durante o uso concomitante de inibidores da ECA com ciclosporina. Recomenda-se a monitorização do potássio sérico.

Heparina

Pode ocorrer hipercalemia durante o uso concomitante de inibidores da ECA com heparina. Recomenda-se a monitorização do potássio sérico.

Lítio

Aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade foram relatados durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. O uso concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar o risco de toxicidade do lítio e aumentar a já aumentada toxicidade do lítio com os inibidores da ECA. O uso de lisinopril com lítio não é recomendado, mas se a combinação for necessária, deve ser realizada uma monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio (ver secção 4.4).

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/dia

Quando os inibidores da ECA são administrados simultaneamente com anti-inflamatórios não esteroides (ou seja, ácido acetilsalicílico em regimes de dosagem anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e AINEs não selectivos), pode ocorrer atenuação do efeito anti-hipertensivo. O uso concomitante de inibidores da ECA e AINEs pode levar a um risco aumentado de piora da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda e aumento do potássio sérico, especialmente em pacientes com função renal preexistente deficiente. Estes efeitos são geralmente reversíveis. A combinação deve ser administrada com cautela, especialmente em idosos. Os pacientes devem ser adequadamente

hidratados e deve-se considerar o monitoramento da função renal após o início da terapia concomitante e periodicamente a partir daí.

Ouro

Reacções nitritoides (sintomas de vasodilatação, incluindo rubor, náusea, tontura e hipotensão, que podem ser muito graves) após ouro injectável (por exemplo, aurotiomalato de sódio) foram relatadas com mais frequência em pacientes recebendo terapia com inibidores da ECA.

Outros agentes anti-hipertensivos

Quando o lisinopril é combinado com outros agentes anti-hipertensivos (por exemplo, trinitrato de glicerila e outros nitratos, ou outros vasodilatadores), podem ocorrer quedas aditivas na pressão arterial.

Dados de ensaios clínicos mostraram que o duplo bloqueio do sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II ou alisquireno está associado a uma maior frequência de eventos adversos, como hipotensão, hipercalemia e diminuição função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único agente de acção do SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Antidepressivos tricíclicos / antipsicóticos / anestésicos

A utilização concomitante de certos medicamentos anestésicos, antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos com inibidores da ECA pode resultar numa redução adicional da pressão arterial (ver secção 4.4).

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

A evidência epidemiológica sobre o risco de teratogenicidade após exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não foi conclusiva; no entanto, um pequeno aumento no risco não pode ser excluído. A menos que a terapia continuada com inibidores da ECA seja considerada essencial, as pacientes que planejam engravidar devem ser alteradas para tratamentos anti-hipertensivos alternativos que tenham um perfil de segurança estabelecido para uso na gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com inibidores da ECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, uma terapia alternativa deve ser iniciada.

A exposição à terapia com inibidores da ECA durante o segundo e terceiro trimestres é conhecida por induzir fetotoxicidade humana (diminuição da função renal, oligoidrâmnio, retardo da ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercalemia). (Consulte a secção 5.3).

Caso a exposição ao inibidor da ECA tenha ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a verificação ultrassonográfica da função renal e do crânio.

Os bebés cujas mães tomaram inibidor da ECA devem ser cuidadosamente observados quanto à hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Amamentação

Como não há informações disponíveis sobre o uso de lisinopril durante a amamentação, o lisinopril não é recomendado e tratamentos alternativos com perfis de segurança mais bem estabelecidos durante a amamentação são preferíveis, especialmente durante a amamentação de recém-nascidos ou prematuros.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas

Ao dirigir veículos ou operar máquinas, deve-se levar em consideração que ocasionalmente podem ocorrer tonturas ou cansaço.

4.8. Efeitos indesejáveis

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados e notificados durante o tratamento com lisinopril e outros inibidores da ECA com as seguintes frequências: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muito raro ($< 1/10.000$)	Desconhecido (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito	depressão da medula óssea, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitose (ver secção 4.4), anemia hemolítica, linfadenopatia, doença autoimune	
Distúrbios do sistema imunológico					Reacção anafilática / anafilactóide

Distúrbios endócrinos			Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH)		
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		hipercalcemia	hiponatremia	hipoglicemia	
Sistema nervoso e transtornos psiquiátricos	tontura, dor de cabeça	alterações do humor, parestesia, vertigem, alteração do paladar, alterações do sono, alucinações	confusão mental distúrbio olfativo		sintomas depressivos, síncope
Distúrbios cardíacos e vasculares	efeitos ortostáticos (incluindo hipotensão)	enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral, possivelmente secundário a hipotensão excessiva em doentes de alto risco (ver secção 4.4), palpitações, taquicardia, fenómeno de Raynaud			
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	tosse	rinite		broncoespasmo, sinusite, alveolite alérgica/pneumonia eosinofílica	
Problemas gastrointestinais	diarreia, vômitos	náusea, dor abdominal e indigestão	boca seca	pancreatite, angioedema intestinal	
Distúrbios hepatobiliares				hepatite - hepatocelular ou colestática, icterícia e insuficiência hepática (ver secção 4.4).	
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		erupção cutânea, prurido	urticária, alopecia, psoríase, hipersensibilidade/edema angioneurótico:	sudorese, pênfigo, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme,	

			edema angioneurótico da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe (ver secção 4.4)	pseudolinfoma cutâneo.*	
Distúrbios renais e urinários	disfunção renal		uremia, insuficiência renal aguda	oligúria/anúria	
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama		impotência	ginecomastia		
Distúrbios gerais e condições do local de administração		fadiga, astenia			
Investigações		aumento da ureia no sangue, aumento da creatinina sérica, aumento das enzimas hepáticas.	aumento da bilirrubina sérica,		

* Foi relatado um complexo de sintomas que pode incluir um ou mais dos seguintes: febre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpos antinucleares positivos (ANA), velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada, eosinofilia e leucocitose, erupção cutânea, fotossensibilidade ou outras manifestações dermatológicas podem ocorrer.

População pediátrica

Os dados de segurança de estudos clínicos sugerem que o lisinopril é geralmente bem tolerado em pacientes pediátricos hipertensos e que o perfil de segurança nesta faixa etária é comparável ao observado em adultos.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que

notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do Esquema de Cartão Amarelo. Site: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9. Sobredosagem

Sintomas

Dados limitados estão disponíveis para superdosagem em humanos. Os sintomas associados à superdosagem de inibidores da ECA podem incluir hipotensão, choque circulatório, distúrbios eletrolíticos, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tontura, ansiedade e tosse.

Tratamento

O tratamento recomendado para superdosagem é a infusão intravenosa de solução salina normal. Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição de choque. Se disponível, o tratamento com infusão de angiotensina II e/ou catecolaminas intravenosas também pode ser considerado. Se a ingestão for recente, tome medidas para eliminar o lisinopril (por exemplo, vômitos, lavagem gástrica, administração de absorventes e sulfato de sódio). O lisinopril pode ser removido da circulação geral por hemodiálise (ver secção 4.4). A terapia com marcapasso é indicada para bradicardia resistente à terapia. Sinais vitais, eletrólitos séricos e concentrações de creatinina devem ser monitorados frequentemente.

5. Propriedades farmacológicas

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina, inibidores da ECA, simples, código ATC: C09A A03.

Mecanismo de acção

O lisinopril é um inibidor da peptidil dipeptidase. Inibe a enzima conversora de angiotensina (ECA) que catalisa a conversão da angiotensina I no peptídeo vasoconstritor, angiotensina II. A angiotensina II também estimula a secreção de aldosterona pelo córtex adrenal. A inibição da ECA resulta em concentrações diminuídas de angiotensina II, o que resulta em actividade vasopressora diminuída e secreção de aldosterona reduzida. A última diminuição pode resultar em um aumento na concentração sérica de potássio.

Efeitos farmacodinâmicos

Embora se acredite que o mecanismo pelo qual o lisinopril reduz a pressão arterial seja principalmente a supressão do sistema renina angiotensina-aldosterona, o lisinopril é anti-hipertensivo mesmo em pacientes com hipertensão renina baixa. A ECA é idêntica à cininase II, uma enzima que degrada a bradicinina. Se os níveis aumentados de bradicinina, um potente peptídeo vasodilatador, desempenham um papel nos efeitos terapêuticos do lisinopril ainda não foi elucidado.

Eficácia e segurança clínica

O efeito do lisinopril na mortalidade e morbidade na insuficiência cardíaca foi estudado comparando uma dose alta (32,5 mg ou 35 mg uma vez ao dia) com uma dose baixa (2,5 mg ou 5 mg uma vez ao dia). Em um estudo de 3.164 pacientes, com um período médio de acompanhamento de 46 meses para pacientes sobreviventes, altas doses de lisinopril produziram uma redução de risco de 12% no desfecho combinado de mortalidade por todas as causas e hospitalização por todas as causas ($p = 0,002$) e uma redução de 8% do risco de mortalidade por todas as causas e hospitalização cardiovascular ($p = 0,036$) em comparação com dose baixa. Foram observadas reduções de risco para mortalidade por todas as causas (8%; $p = 0,128$) e mortalidade cardiovascular (10%; $p = 0,073$). Em uma análise *post-hoc*, o número de hospitalizações por

insuficiência cardíaca foi reduzido em 24% ($p=0,002$) em pacientes tratados com altas doses de lisinopril em comparação com baixas doses. Os benefícios sintomáticos foram semelhantes em pacientes tratados com altas e baixas doses de lisinopril.

Os resultados do estudo mostraram que os perfis gerais de eventos adversos para pacientes tratados com altas ou baixas doses de lisinopril foram semelhantes em natureza e número. Eventos previsíveis resultantes da inibição da ECA, como hipotensão ou função renal alterada, foram gerenciáveis e raramente levaram à retirada do tratamento. A tosse foi menos frequente em pacientes tratados com altas doses de lisinopril em comparação com baixas doses.

Dois grandes ensaios clínicos randomizados e controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone e em combinação com Ramipril Global Endpoint Trial) e VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) examinaram o uso da combinação de um inibidor da ECA com um inibidor da angiotensina II bloqueador de receptores.

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

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

Os inibidores da ECA e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II não devem, portanto, ser usados concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) foi um estudo desenhado para testar o benefício da adição de alisquireno a uma terapia padrão de um inibidor da ECA ou um bloqueador do receptor da angiotensina II em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal, doença cardiovascular ou ambas. O estudo foi encerrado precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. Morte cardiovascular e acidente vascular cerebral foram numericamente mais frequentes no grupo alisquireno do que no grupo placebo e eventos adversos e eventos adversos graves de interesse (hipercalcemia, hipotensão e disfunção renal) foram relatados com mais frequência no grupo alisquireno do que no grupo placebo.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

O lisinopril é um inibidor da ECA não contendo sulfidrilato activo por via oral.

Absorção

Após a administração oral de lisinopril, as concentrações séricas máximas ocorrem em cerca de 7 horas, embora tenha havido uma tendência a um pequeno atraso no tempo necessário para atingir as concentrações séricas máximas em pacientes com infarto agudo do miocárdio. Com base na recuperação urinária, a extensão média de absorção do lisinopril é de aproximadamente 25% com variabilidade interpaciente de 6-60% no intervalo de dose estudado (5-80 mg). A biodisponibilidade absoluta é reduzida em aproximadamente 16% em pacientes com insuficiência cardíaca. A absorção de lisinopril não é afetada pela presença de alimentos.

Distribuição

O lisinopril não parece estar ligado a proteínas séricas além da enzima de conversão da angiotensina (ECA) circulante. Estudos em ratos indicam que o lisinopril atravessa mal a barreira hematoencefálica.

Biotransformação/Eliminação

O lisinopril não sofre metabolismo e é excretado totalmente inalterado na urina. Em doses múltiplas, o lisinopril tem uma meia-vida efectiva de acumulação de 12,6 horas. A depuração do lisinopril em indivíduos saudáveis é de aproximadamente 50 ml/min. Concentrações séricas em declínio exibem uma fase terminal prolongada, que não contribui para o acúmulo do fármaco. Esta fase terminal provavelmente representa uma ligação saturável à ECA e não é proporcional à dose.

Insuficiência hepática

O comprometimento da função hepática em pacientes cirróticos resultou em uma diminuição na absorção de lisinopril (cerca de 30% conforme determinado pela recuperação urinária), mas um aumento na exposição (aproximadamente 50%) em comparação com indivíduos saudáveis devido à diminuição da depuração.

Insuficiência renal

A função renal prejudicada diminui a eliminação do lisinopril, que é excretado pelos rins, mas essa diminuição torna-se clinicamente importante apenas quando a taxa de filtração glomerular é inferior a 30 ml/min. Na insuficiência renal leve a moderada (depuração de creatinina 30-80 ml/min), a AUC média aumentou apenas 13%, enquanto um aumento de 4,5 vezes na AUC média foi observado na insuficiência renal grave (depuração de creatinina 5-30 ml/min).

O lisinopril pode ser removido por diálise. Durante 4 horas de hemodiálise, as concentrações plasmáticas de lisinopril diminuíram em média 60%, com uma depuração de diálise entre 40 e 55 ml/min.

Insuficiência cardíaca

Pacientes com insuficiência cardíaca apresentam maior exposição ao lisinopril quando comparados a indivíduos saudáveis (aumento da AUC em média de 125%), mas com base na recuperação urinária de lisinopril, há absorção reduzida de aproximadamente 16% em comparação a indivíduos saudáveis.

Idoso

Pacientes mais velhos têm níveis sanguíneos mais altos e valores mais altos para a área sob a curva de concentração plasmática-tempo (aumento de aproximadamente 60%) em comparação com indivíduos mais jovens.

População pediátrica

O perfil farmacocinético do lisinopril foi estudado em 29 pacientes pediátricos hipertensos, com idades entre 6 e 16 anos, com TFG acima de 30 ml/min/1,73m². Após doses de 0,1 a 0,2 mg/kg, as concentrações plasmáticas máximas de lisinopril no estado de equilíbrio ocorreram em 6 horas e a extensão da absorção com base na recuperação urinária foi de cerca de 28%. Esses valores são semelhantes aos obtidos anteriormente em adultos.

Os valores de AUC e C_{max} em crianças neste estudo foram consistentes com os observados em adultos.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, com base em estudos convencionais de farmacologia geral, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina, como classe, demonstraram induzir efeitos adversos no desenvolvimento fetal tardio, resultando em morte fetal e efeitos congênitos, em particular afectando o crânio. Fetotoxicidade, retardo de crescimento intrauterino e persistência do canal arterial também foram relatados. Acredita-se que essas

anomalias de desenvolvimento sejam parcialmente devidas à acção directa dos inibidores da ECA no sistema renina-angiotensina fetal e parcialmente devido à isquemia resultante da hipotensão materna e diminuição do fluxo sanguíneo feto-placentário e do fornecimento de oxigênio/nutrientes ao feto.

6. Informações farmacêuticas

6.1. Lista de excipientes

Celulose Microcristalina BP

Sílica Coloidal Anidra BP

Amido de Milho BP

Amido de Milho BP (Para compensar LOD)

Glicolato de Amido de Sódio (Tipo A) BP

Povidona BP (K-30)

Álcool Isopropílico BP

Talco Purificado BP

Estearato de Magnésio BP

Glicolato de Amido de Sódio (Tipo A) BP

Sílica Coloidal Anidra BP

6.2. Incompatibilidades

6.3. Incompatibilidades

Não aplicável.

6.4. Prazo de validade

36 meses

6.5. Precauções especiais de conservação

Conservar em local fresco e seco

Mantenha a uma temperatura abaixo de 30°C

Proteger da luz directa e da umidade

Mantenha fora do alcance das crianças

6.6. Natureza e conteúdo de recipiente

Os comprimidos de Lisinopril 5 mg são embalados em frascos HDPE contendo 500 e 1000 comprimidos e em blisters de 10 comprimidos, embalados numa caixinha contendo 10 blisteres.

7. Titular de Autorização de Introdução no Mercado

Farma Holdings SA

Av. de Angola, 3016, Maputo – Moçambique

Fabricado por:

Strides Pharma Mozambique SA.

Av. das Indústrias, Talhão nº 3217, Parcela nº 726 – Machava.

8. Número de registo/número de Autorização de Introdução no Mercado

4287

9. Data da primeira Autorização/Renovação de Introdução no Mercado

09 de Novembro 2015

10. Data da revisão do texto