

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lisinopril Generis 5 mg comprimidos
Lisinopril Generis 20 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 5 mg de lisinopril (sob a forma de lisinopril di-hidratado).
Cada comprimido contém 20 mg de lisinopril anidro (sob a forma de lisinopril di-hidratado).

Excipientes com efeito conhecido:

Lisinopril Generis 5 mg contém 0,13 mg de sódio (na forma de croscarmelose sódica).
Lisinopril Generis 20 mg contém 0,52 mg de sódio (na forma de croscarmelose sódica).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Os comprimidos são ligeiramente avermelhados, redondos, convexos, com superfície lisa e ranhurados num dos lados. A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição, e não para dividir em doses iguais.

Os comprimidos doseados a 5 mg têm um diâmetro de 5,5 mm.
Os comprimidos doseados a 20 mg têm um diâmetro de 9,0 mm.

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 Tipo 2 e nefropatia incipiente (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Lisinopril Generis pode ser utilizado em monoterapia ou em associação com outras classes de medicamentos anti-hipertensores (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Dose inicial

Nos doentes com hipertensão, a dose inicial habitualmente recomendada é de 10 mg. Os doentes com um sistema renina-angiotensina-aldosterona fortemente ativado (em particular, hipertensão arterial 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 compromisso renal (ver Tabela 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 Lisinopril Generis. 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 Lisinopril Generis. Nos doentes hipertensos em que não se possa interromper o tratamento com o diurético, a terapêutica com Lisinopril Generis deverá iniciar-se com uma dose de 5 mg. Dever-se-á monitorizar a função renal e o potássio sérico. A posologia subsequente de Lisinopril Generis 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 no Compromisso Renal

A posologia em doentes com compromisso renal deverá basear-se na depuração da creatinina, conforme apresentado abaixo na Tabela 1.

Tabela 1 Ajuste posológico no compromisso renal.

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

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

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

Utilização em Doentes Pediátricos Hipertensos com 6 a 16 anos de idade

A dose inicial recomendada é 2,5 mg uma vez por dia, em doentes com peso entre 20 a <50 kg, e 5 mg uma vez por dia em doentes com peso ≥ 50 kg. A posologia deve ser ajustada individualmente até um máximo de 20 mg diários em doentes com peso entre 20 a <50 kg, e de 40 mg em doentes com peso ≥ 50 kg. Dose superiores a 0,61 mg/kg (ou acima de 40 mg) não foram estudadas em doentes pediátricos (ver secção 5.1).

Em crianças com função renal diminuída, deve considerar-se uma dose inicial inferior ou um intervalo maior entre as administrações.

Insuficiência Cardíaca

Em doentes com insuficiência cardíaca sintomática, Lisinopril Generis deve ser utilizado como terapêutica adjuvante dos diuréticos e, sempre que considerado adequado, dos digitálicos ou bloqueadores-beta. Lisinopril Generis 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 Lisinopril Generis 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 35 mg, 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, p.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 Lisinopril Generis. A função renal e o potássio sérico deverão ser monitorizados (ver secção 4.4).

Posologia no 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 glicerilo (nitroglicerina) administrado por via intravenosa ou transdérmica pode ser utilizado concomitantemente com Lisinopril Generis.

Dose inicial (3 primeiros dias após o enfarte)

O tratamento com Lisinopril Generis. pode ser iniciado nas 24 horas subseqüentes ao início dos sintomas. O tratamento não deverá ser iniciado caso a pressão arterial sistólica seja inferior a 100 mmHg. A primeira dose de Lisinopril Generis. é de 5 mg administrados por via oral, seguida de 5 mg após 24 horas, 10 mg após 48 horas e depois 10 mg, uma vez por dia. Nos doentes com uma pressão arterial sistólica baixa (120 mmHg 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 compromisso renal (depuração da creatinina <80 ml/min), a dose inicial de Lisinopril Generis. deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina do doente (ver Tabela 1).

Dose de manutenção

A dose de manutenção é de 10 mg uma vez por dia. Se ocorrer hipotensão (pressão arterial sistólica inferior ou igual a 100 mmHg) 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 inferior a 90 mmHg durante mais de 1 hora) o tratamento com Lisinopril Generis. deve ser interrompido.

O tratamento deverá continuar durante 6 semanas, período após o qual se deverá proceder à reavaliação do doente. Doentes que desenvolvam sintomas de insuficiência cardíaca devem continuar o tratamento com Lisinopril Generis. (ver secção 4.2).

Complicações Renais da Diabetes Mellitus

Em doentes hipertensos com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia incipiente, a dose diária de Lisinopril Generis. 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 mmHg.

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

População pediátrica

Existe experiência limitada sobre eficácia e segurança em crianças hipertensas com idade > 6 anos, mas não há experiência em outras indicações (ver secção 5.1). Lisinopril Generis. não está recomendado em crianças para outras indicações além da hipertensão.

Lisinopril Generis. não está recomendado em crianças com idade inferior a 6 anos, ou em crianças com compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) (ver secção 5.2).

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 da Tabela 1 para determinar a dose inicial de Lisinopril Generis. 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 Lisinopril Generis. em doentes com transplante renal recente. Assim, não se recomenda o tratamento com Lisinopril Generis.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade ao lisinopril ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a qualquer outro inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA).
- História de angioedema associado a tratamento prévio com inibidores da ECA.
- No uso concomitante com sacubitril / valsartan, lisinopril não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de sacubitril / valsartan (ver também secções 4.4 e 4.5).
- Angioedema hereditário ou idiopático.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

- O uso concomitante de Lisinopril Generis, com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipotensão Sintomática

Raramente tem sido observada hipotensão sintomática em doentes hipertensos sem complicações. Em doentes hipertensos medicados com Lisinopril Generis, o aparecimento de hipotensão é mais provável se o doente apresentar depleção de volume, p.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 reflete na utilização de doses elevadas de diuréticos da ansa, hiponatremia ou compromisso renal funcional. Em doentes com risco acrescido de hipotensão sintomática, o início da terapêutica e o ajuste posológico devem ser cuidadosamente monitorizados. São aplicáveis considerações idênticas aos doentes com isquemia 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 contraindicação para doses adicionais, que podem ser administradas habitualmente sem dificuldades logo que a pressão arterial tenha subido após expansão da volemia.

Em alguns doentes com insuficiência cardíaca que tenham pressão arterial normal ou baixa, pode ocorrer uma redução adicional da pressão arterial sistémica com Lisinopril Generis. Este efeito é esperado e normalmente não é motivo para interromper o tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática, poderá ser necessária uma redução da dose ou a interrupção de Lisinopril Generis.

Hipotensão no Enfarte Agudo do Miocárdio

O tratamento com Lisinopril Generis 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 são doentes com uma pressão sistólica igual ou inferior a 100 mmHg ou que estão em choque cardiogénico. Durante os 3 primeiros dias após o enfarte, a dose deve ser reduzida caso a pressão sistólica seja igual ou inferior a 120 mmHg. 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 mmHg. Se a hipotensão persistir (pressão sistólica menor que 90 mmHg durante mais de 1 hora), o tratamento com Lisinopril Generis deve ser interrompido.

Estenose das válvulas aórtica e mitral / cardiomiopatia hipertrófica

Tal como com outros inibidores da ECA, Lisinopril Generis deve ser administrado com precaução nos doentes comestenose da válvula mitral e obstrução do débito do ventrículo esquerdo, nomeadamenteestenose da aorta ou cardiomiopatia hipertrófica.

Compromisso da Função Renal

Nos casos de compromisso renal (depuração da creatinina <80 ml/min), a posologia inicial de Lisinopril Generis deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina

do doente (ver Tabela 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 ECA pode originar um agravamento adicional do compromisso da função renal. Nesta situação foi notificada insuficiência renal aguda, geralmente reversível.

Em alguns doentes com estenose da artéria renal bilateral ou com estenose da artéria renal unilateral, 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 fator 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 Lisinopril Generis.

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 Lisinopril Generis foi administrado concomitantemente com um diurético.. Esta situação é mais provável ocorrer em doentes com compromisso renal pré-existente. Poderá ser necessário proceder a uma redução da posologia e/ou suspensão do diurético e/ou de Lisinopril Generis.

No enfarte agudo do miocárdio, o tratamento com Lisinopril Generis não deve ser iniciado em doentes com diagnóstico evidente 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 Lisinopril Generis (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 Lisinopril Generis.

Hipersensibilidade/Angioedema

Foram notificados casos raros de angioedema da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe em doentes tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, incluindo Lisinopril Generis. Esta situação pode ocorrer em qualquer momento, durante a terapêutica. Nestes casos, Lisinopril Generis deverá ser imediatamente suspenso, instituindo-se tratamento e monitorização adequados 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 corticosteroides 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 da permeabilidade da via

respiratória. 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 angioedema, enquanto estão a ser medicados com um inibidor da ECA (ver secção 4.3).

O uso concomitante de inibidores da ECA com sacubitril / valsartan é contraindicado devido ao aumento do risco de angioedema. O tratamento com sacubitril / valsartan não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de lisinopril. O tratamento com lisinopril não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de sacubitril / valsartan (ver secções 4.3 e 4.5).

O uso concomitante de inibidores da ECA com racecadotril, inibidores mTOR (por exemplo, sirolímus, everolímus, temsirolímus) e vildagliptina pode levar a um aumento do risco de angioedema (por exemplo, inchaço das vias respiratórias ou língua, com ou sem insuficiência respiratória) (ver secção 4.5). Recomenda-se precaução ao iniciar o racecadotril, inibidores mTOR (por exemplo, sirolímus, everolímus, temsirolímus) e vildagliptina num doente que já tome um inibidor da ECA.

Reações anafilactoides em Doentes Hemodialisados

Foram notificadas reações anafilactoides em doentes hemodialisados com membranas de alto fluxo (p.ex. 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 agente anti-hipertensor.

Reações anafilactoides 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 reações anafilactoides potencialmente fatais. Estas reações foram evitadas pela retenção temporária da terapêutica com inibidor da ECA antes de cada aférese.

Dessensibilização

Os doentes tratados com inibidores da ECA mantiveram reações anafilactoides durante o tratamento de dessensibilização (p.ex. veneno de hymenoptera). Nos mesmos doentes, estas reações foram evitadas quando foram retidos temporariamente os inibidores da ECA, embora reaparecessem com a readministração inadvertida do medicamento.

Insuficiência hepática

Muito raramente, os inibidores da ECA foram associados a uma síndrome que se inicia com icterícia colestática e que progride para necrose fulminante e (por vezes) morte. O mecanismo desta síndrome não é conhecido. Os doentes que estejam a tomar Lisinopril Generis e que desenvolvam icterícia, ou que apresentem elevações acentuadas das enzimas hepáticas, devem suspender Lisinopril Generis 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 fatores de

complicação. A neutropenia e a agranulocitose são reversíveis após a suspensão do tratamento com inibidor da ECA. Lisinopril Generis 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 fatores de complicação, em especial nos casos de compromisso renal pré-existente. Alguns destes doentes desenvolveram infeções graves que, nalguns casos, não respondem a antibioterapia intensa. Se Lisinopril Generis é utilizado nestes doentes, é aconselhável uma monitorização periódica da contagem de leucócitos, pedindo-se aos doentes que comuniquem imediatamente qualquer sinal de infeção.

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

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

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

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

Raça

Os inibidores da ECA 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, Lisinopril Generis 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, Lisinopril Generis pode bloquear a formação secundária 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.

Hipercalemia

Os inibidores da ECA podem causar hipercalemia devido à inibição da libertação de aldosterona. O efeito não é geralmente significativo em doentes com função renal normal. No entanto, pode ocorrer hipercalemia em doentes com insuficiência renal e/ou em doentes que tomem suplementos de potássio (incluindo substitutos do sal), diuréticos poupadores de potássio (p.ex. espironolactona, triamtereno ou amilorida), outros medicamentos associados com o aumento de potássio sérico (por ex. heparina, trimetoprim ou cotrimoxazol, também conhecidos por trimetoprim / sulfametoxazol) e,

especialmente, antagonistas da aldosterona ou bloqueadores dos recetores da angiotensina. Em doentes tratados com inibidores da ECA, os diuréticos poupadores de potássio e os bloqueadores dos recetores da angiotensina devem ser usados com precaução, e o potássio sérico e a função renal devem ser monitorizados (ver secção 4.5).

Doentes diabéticos

Em 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 Lisinopril Generis (ver secção 4.5).

Gravidez

Os inibidores da ECA não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser que a terapêutica continuada com inibidores da ECA seja considerada essencial, as doentes que planeiam engravidar deverão mudar para tratamentos anti-hipertensores alternativos que tenham um perfil de segurança comprovado para utilização durante a gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com inibidores da ECA deve ser interrompido de imediato, e, caso apropriado, deverá iniciar-se uma terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Este medicamento contém sódio. Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Agentes anti-hipertensores

Quando Lisinopril Generis é combinado com outros agentes anti-hipertensores (p.ex. trinitrato de glicerilo e outros nitratos, ou outros vasodilatadores), poderá reduzir ainda mais a pressão arterial.

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

Medicamentos que aumentam o risco de angioedema

O uso concomitante de inibidores da ECA com sacubitril/valsartan é contraindicado, uma vez que aumenta o risco de angioedema (ver secções 4.3 e 4.4).

O uso concomitante de inibidores da ECA com os inibidores do alvo da rapamicina do mamífero (mTOR) (p.ex. temsirolimus, sirolimus, everolimus) ou com inibidores da endopeptidase neutra (NEP) (p.ex. racecadotril), vildagliptina ou com o ativador do plasminogénio tecidual pode aumentar o risco de angioedema (ver secção 4.4).

Diuréticos

Quando um diurético é adicionado à terapêutica de um doente tratado com Lisinopril Generis, 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 Lisinopril Generis. A possibilidade de hipotensão sintomática com Lisinopril Generis pode ser minimizada pela suspensão do diurético antes do início do tratamento com Lisinopril Generis (ver secção 4.4 e secção 4.2).

Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio

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

Se Lisinopril Generis for administrado com um diurético eliminador de potássio, a hipocaliemia induzida pelo diurético pode ser minimizada.

Ciclosporina

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

Heparina

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

Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e de toxicidade, durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. O uso concomitante de diuréticos tiazídicos poderá aumentar o risco de toxicidade do lítio e potenciar a toxicidade já aumentada de lítio por ação dos inibidores da ECA. O uso concomitante de Lisinopril Generis 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).

Medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) incluindo ácido acetilsalicílico $\geq 3\text{g/dia}$

Quando os inibidores da ECA são administrados simultaneamente com medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (i.e., ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e AINEs não-seletivos), pode ocorrer uma atenuação do efeito anti-hipertensor. O uso concomitante de inibidores da ECA e AINEs pode conduzir a um risco mais elevado de agravamento da função renal, incluindo possível falha renal aguda e a um aumento no potássio sérico, especialmente em doentes com história de fraca função renal. Estes efeitos são geralmente reversíveis. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente em idosos. Os doentes devem ser hidratados adequadamente e a monitorização da função renal deverá ser

tida em consideração após o início da terapêutica concomitante e posteriormente em intervalos periódicos.

Ouro

Foram notificadas reações nitritoides com mais frequência (sintomas de vasodilatação incluindo rubor, náuseas, tonturas e hipotensão, que podem ser muito graves), após administração de ouro injetável (por exemplo, aurotiomalato de sódio), em doentes sob terapêutica com inibidores da ECA.

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-hipertensores dos inibidores da ECA.

Antidiabéticos

Os estudos epidemiológicos têm sugerido que a administração concomitante de inibidores da ECA e de medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglicemiantes orais) poderão causar um aumento do efeito de diminuição da glucose sanguínea com risco de hipoglicemia. A ocorrência deste fenómeno pareceu ser mais favorável durante as primeiras semanas de tratamento combinado e em doentes com compromisso renal.

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, bloqueadores-beta, nitratos

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

Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Os doentes que tomam concomitantemente cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) podem ter risco acrescido de hipercalemia (consultar secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. A não ser que a continuação do tratamento com inibidores da ECA seja considerada essencial, nas doentes que planeiam engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com inibidores da ECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada uma terapêutica alternativa.

A exposição à terapêutica com inibidores da ECA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligodrâmnios, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3).

No caso da exposição a inibidores da ECA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Recém-nascidos cujas mães tomaram inibidores da ECA devem ser cuidadosamente observados relativamente à hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Lisinopril Generis durante a amamentação, Lisinopril Generis não está recomendado e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante a amamentação esteja estabelecido, particularmente em recém-nascidos ou recém-nascidos de pré termo.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Na condução de veículos ou utilização de máquinas, deve ter-se em consideração 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 lisinopril e com outros inibidores da ECA, apresentando as seguintes frequências: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático:	
raros:	diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito.
muito raros:	depressão da medula óssea, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitose (ver secção 4.4), anemia hemolítica, linfadenopatia, doença autoimune.
Doenças do sistema imunitário:	
desconhecido:	reação anafilática/anafilactóide

Doenças do metabolismo e da nutrição:	
muito raros:	hipoglicemia
Doenças do sistema nervoso e perturbações do foro psiquiátrico:	
frequentes:	tonturas, cefaleias
pouco frequentes:	alterações do humor, parestesia, vertigem, alteração do paladar, perturbações do sono, alucinações.
raros:	confusão mental, perturbações olfativas
frequência desconhecida:	sintomas depressivos, síncope
Cardiopatias e vasculopatias:	
frequentes:	efeitos ortostáticos (incluindo hipotensão)
pouco frequentes:	enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral, possivelmente devido a hipotensão excessiva em doentes de alto risco (ver secção 4.4), palpitações, taquicardia, fenómeno de Raynaud.
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:	
frequentes:	tosse
pouco frequentes:	rinite
muito raros:	brôncoespasmo, sinusite, alveolite alérgica/pneumonia eosinofílica.
Doenças gastrointestinais:	
frequentes:	diarreia, vômitos
pouco frequentes:	náuseas, dor abdominal e indigestão
raros:	boca seca
muito raros:	pancreatite, angioedema intestinal, hepatite - tanto hepatocelular como colestática, icterícia, insuficiência hepática (ver secção 4.4)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:	
pouco frequentes:	erupção cutânea, prurido
raros:	urticária, alopecia, psoríase, hipersensibilidade/edema angioneurótico: edema angioneurótico da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe (ver secção 4.4)
muito raros:	sudorese, pênfigo, necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutâneo

Foi notificado um complexo sintomático que poderá incluir um ou mais dos efeitos seguintes: febre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpos antinucleares positivos

(ANA), taxa de sedimentação dos eritrócitos elevada (TSE), eosinofilia e leucocitose, erupção cutânea, fotossensibilidade ou poderão ocorrer outras manifestações dermatológicas.

Doenças renais e urinárias:	
frequentes:	disfunção renal
raros:	uremia, insuficiência renal aguda
muito raros:	oligúria/anúria
Doenças endócrinas:	
raros:	síndrome da secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIHAD)
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:	aumento da ureia no sangue, aumento da creatinina sérica, aumento das enzimas hepáticas, hipercaliemia.
raros:	aumento da bilirrubina sérica, hiponatremia.

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os dados disponíveis sobre a sobredosagem no ser humano são limitados. Os sintomas associados à sobredosagem com inibidores da ECA podem incluir hipotensão, choque circulatório, perturbações dos eletrólitos, insuficiência 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). Lisinopril Generis (p.ex. emese, lavagem gástrica, administração de absorventes e de sulfato de sódio). Lisinopril Generis 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 eletrólitos séricos e a creatinina.

5. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.1 Aparelho Cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina angiotensina. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina; Código ATC: C09AA03

Mecanismo de ação

Lisinopril é um inibidor da peptidil dipeptidase. Lisinopril 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 suprarrenal. A inibição da ECA provoca uma redução das concentrações angiotensina II, o que conduz a uma diminuição da atividade vasopressora e à redução da secreção de aldosterona. Esta última redução poderá resultar num aumento da concentração de potássio sérico.

Efeitos farmacodinâmicos

Embora se pense que o mecanismo de ação 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 quininase II, uma enzima que degrada a bradiquinina. Continua por elucidar se o aumento dos níveis de bradiquinina, um potente vasodilatador peptídico, desempenha um papel nos efeitos terapêuticos de lisinopril.

Eficácia e segurança clínicas

O efeito de lisinopril 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 subsequente, o número de hospitalizações por insuficiência cardíaca registou uma redução de 24% ($p=0,002$) nos doentes tratados com doses elevadas de lisinopril, 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 lisinopril.

Os resultados do estudo demonstraram que o perfil global de acontecimentos adversos para os doentes tratados com doses elevadas ou reduzidas de lisinopril foi semelhante quer em natureza quer em número. Os acontecimentos 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 lisinopril em comparação com a dose baixa.

No ensaio GISSI-3, em que se utilizou um desenho fatorial de 2x2 para comparar os efeitos de lisinopril e de trinitrato de glicerilo administrados em monoterapia ou em associação durante 6 semanas, versus controlo, num total de 19.394 indivíduos, nos doentes que receberam tratamento nas 24 horas seguintes a um enfarte agudo do miocárdio, lisinopril produziu uma redução estatisticamente significativa do risco de mortalidade de 11% versus o controlo ($2p=0,03$). A redução do risco com trinitrato de glicerilo não foi significativa, embora a combinação de lisinopril e trinitrato de glicerilo 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 lisinopril ou com lisinopril e trinitrato de glicerilo durante 6 semanas, o que indica um efeito profilático para lisinopril. Tal como seria de esperar com um tratamento vasodilatador, o tratamento com lisinopril 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 lisinopril com um bloqueador dos canais de cálcio em 335 indivíduos hipertensos com diabetes mellitus do Tipo 2 e com nefropatia incipiente caracterizada por microalbuminúria, lisinopril 10 mg a 20 mg administrado uma vez por dia durante 12 meses reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 13/10 mmHg, 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 lisinopril mostraram uma redução significativamente superior na taxa de excreção urinária de albumina, evidenciando que a ação inibidora da ECA pelo lisinopril reduziu a microalbuminúria através de um mecanismo direto sobre os tecidos renais, para além do seu efeito redutor da pressão arterial.

O tratamento com lisinopril não afeta o controlo glicémico, conforme demonstrado pela ausência de efeito significativo sobre os níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Fármacos com ação no sistema renina-angiotensina (SRA)

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

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

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

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

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

População pediátrica

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O lisinopril é um inibidor da ECA, sem sulfidril, oralmente ativo.

Absorção

Após administração oral do lisinopril, as concentrações plasmáticas máximas ocorrem em 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 reabsorção urinária, verificou-se que a extensão da absorção média do lisinopril é de, aproximadamente, 25%, com variabilidade interindividual 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 afetada 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 efetuados em ratos indicam que o lisinopril não atravessa facilmente a barreira hematoencefálica.

Eliminação

Lisinopril não sofre qualquer metabolismo e é excretado na urina, totalmente sob a forma inalterada. O lisinopril administrado em doses repetidas apresenta uma semivida de acumulação efetiva 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.

Compromisso hepático

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

Compromisso renal

O compromisso da função 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. No compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina 30-80 ml/min) a AUC média foi aumentada em apenas 13%, enquanto no compromisso 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 reabsorção urinária de lisinopril se observe uma redução de aproximadamente 16% na absorção, quando comparado com os indivíduos saudáveis.

População pediátrica

O perfil farmacocinético de lisinopril foi estudado em 29 doentes pediátricos hipertensos, com idades entre os 6 e os 16 anos, com uma TFG acima de 30 ml/min/1,73 m². Após doses entre 0,1 mg e 0,2 mg/kg, o estado de equilíbrio do pico de concentração plasmática de lisinopril ocorreu em 6 horas e a extensão de absorção com base na reabsorção urinária foi cerca de 28%. Estes valores são similares aos anteriormente obtidos em adultos.

Neste estudo, os valores de AUC e Cmax em crianças foram consistentes com os observados em adultos.

Idosos

Os idosos apresentam valores sanguíneos mais elevados, bem como valores mais elevados na área sob a curva de concentração plasmática (aumento de aproximadamente 60%), quando comparados com os indivíduos mais jovens.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, como classe, têm demonstrado induzir efeitos adversos sobre o desenvolvimento fetal tardio, resultando em morte fetal e efeitos congénitos, que afetam em particular o crânio. Foi igualmente notificada fetotoxicidade, atraso do desenvolvimento intrauterino e persistência do canal arterial. Pensa-se que estas alterações do desenvolvimento se devam parcialmente a uma ação direta 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

Hidrogenofosfato de cálcio dihidratado
Croscarmellose sódica
Amido de milho
Manitol
Estearato de magnésio
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/alumínio em embalagem de cartão.

Embalagem de 14, 28 e 56 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Generis Farmacêutica S.A.

Rua João de Deus, 19

2700-487 Amadora

Portugal

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

Lisinopril Generis 5 mg comprimidos

N.º de registo: 4906681 - 14 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/alumínio

N.º de registo: 4906780 - 28 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/alumínio

N.º de registo: 4906889 - 56 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/alumínio

Lisinopril Generis 20 mg comprimidos

N.º de registo: 4906988 - 14 comprimidos, 20 mg, blisters de PVC/alumínio

N.º de registo: 4907085 - 28 comprimidos, 20 mg, blisters de PVC/alumínio

N.º de registo: 4907184 - 56 comprimidos, 20 mg, blisters de PVC/alumínio

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

Data da primeira autorização: 29 de dezembro de 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO