

PRINIVIL®
(lisinopril), MSD

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

10 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

PRINIVIL® (lisinopril, MSD)

APRESENTAÇÕES

PRINIVIL® é apresentado na forma de comprimidos de 10 mg de lisinopril acondicionados em caixas com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Ingrediente ativo: cada comprimido de PRINIVIL® contém 10 mg de lisinopril.

Ingredientes inativos: fosfato de cálcio dibásico diidratado, manitol, amido, amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio e óxido férlico amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- PRINIVIL® é indicado para o tratamento da hipertensão essencial e renovascular. Pode ser usado isoladamente ou associado a outras classes de agentes anti-hipertensivos;
- PRINIVIL® é indicado como adjuvante no tratamento da insuficiência cardíaca com diuréticos e, se indicado, com digitálicos;
- PRINIVIL® é indicado para o tratamento de pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio e que estejam hemodinamicamente estáveis nas primeiras 24 horas, para a prevenção do desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda ou insuficiência cardíaca e para aumentar a sobrevida. Os pacientes podem receber, se apropriado, o tratamento padrão preconizado, como trombolíticos, ácido acetilsalicílico e betabloqueadores.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Efeitos farmacodinâmicos e clínicos

Hipertensão em pacientes adultos: a administração de PRINIVIL® para pacientes com hipertensão resulta na redução da pressão sanguínea supina e de pé com aproximadamente a mesma extensão, sem taquicardia compensatória. Geralmente não é observada hipotensão postural sintomática, embora esta possa ocorrer em pacientes com volume diminuído e/ou com restrição dietética de sal (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Quando administrado concomitantemente com diuréticos do tipo tiazidas, os efeitos de diminuição da pressão sanguínea de ambas as medicações são aproximadamente aditivos.

Na maioria dos pacientes estudados, o aparecimento da atividade anti-hipertensiva foi observado uma hora após a administração oral de uma dose individual de PRINIVIL®, com pico de redução da pressão sanguínea atingido em seis horas. Embora tenha sido observado efeito anti-hipertensivo 24 horas após a administração com doses únicas diárias, o efeito foi mais consistente e o efeito médio foi consideravelmente maior em alguns estudos com doses de 20 mg ou mais do que com doses menores. Em todas as doses estudadas, porém, o efeito anti-hipertensivo médio foi substancialmente menor 24 horas após a administração, comparado com aquele observado seis horas após a administração. Em alguns pacientes, a redução otimizada da pressão sanguínea poderá ser alcançada após duas ou quatro semanas de terapia.

Os efeitos anti-hipertensivos de PRINIVIL® são mantidos durante a terapia prolongada. A interrupção abrupta de PRINIVIL® não foi associada ao aumento rápido da pressão sanguínea ou ao aumento significativo da pressão sanguínea comparada aos níveis pré-tratamento.

Dois estudos para avaliar a resposta à dose, que utilizaram esquema posológico com dose única diária foram conduzidos em 438 pacientes hipertensos, com pressão arterial leve a moderada, que não estavam recebendo diuréticos. A pressão sanguínea foi medida 24 horas após a administração. Em alguns pacientes, foi observado efeito anti-hipertensivo de PRINIVIL® com a dose de 5 mg. Em ambos os estudos, porém, a redução da pressão sanguínea ocorreu mais cedo e foi maior nos pacientes que receberam 10, 20 ou 80 mg de PRINIVIL®. Nos estudos clínicos controlados, a dose de 20-80 mg de PRINIVIL® foi comparada com 12,5-50 mg de

hidroclorotiazida e com 50-500 mg de atenolol em pacientes com hipertensão leve a moderada e com 100-200 mg de metoprolol em pacientes com hipertensão moderada a grave. PRINIVIL® foi superior à hidroclorotiazida quanto aos efeitos sobre a pressão sanguínea sistólica e diastólica em uma população com 75% dos indivíduos da raça branca. PRINIVIL® foi aproximadamente equivalente ao atenolol e metoprolol em relação aos efeitos sobre a pressão sanguínea diastólica e apresentou poucos efeitos sobre a pressão sanguínea sistólica.

PRINIVIL® apresentou eficácia e efeitos adversos semelhantes em pacientes jovens e idosos (> 65 anos). Sua eficácia foi menor em indivíduos da raça negra em comparação aos indivíduos da raça branca.

Nos estudos hemodinâmicos em pacientes com hipertensão essencial, a redução da pressão sanguínea foi acompanhada por redução da resistência arterial periférica, com pouca ou nenhuma alteração do débito cardíaco e da frequência cardíaca. Em um estudo com nove pacientes hipertensos, foi observado aumento do fluxo sanguíneo renal médio não significativo após a administração de PRINIVIL®. Os dados de vários estudos de pequeno porte são inconsistentes em relação ao efeito de PRINIVIL® sobre a taxa de filtração glomerular em pacientes hipertensos com função renal normal, mas sugerem que, em caso de alteração, este não será significativo.

Em pacientes com hipertensão renovascular, PRINIVIL® mostrou ser bem tolerado e eficaz para controle da pressão sanguínea (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Insuficiência cardíaca: durante estudos clínicos controlados pelos dados basais e que incluíram pacientes que recebiam digitálicos e diuréticos, doses únicas de PRINIVIL® resultaram em diminuições da pressão-limite capilar pulmonar, resistência vascular sistêmica e pressão sanguínea, acompanhadas pelo aumento do débito cardíaco e sem alteração da frequência cardíaca.

Em dois estudos clínicos de 12 semanas controlados com placebo, nos quais se utilizou doses de PRINIVIL® até 20 mg, o tratamento com PRINIVIL® como adjuvante dos digitálicos e diuréticos melhorou os seguintes sinais e sintomas relacionados à frequência cardíaca congestiva: edema, estertores, dispneia paroxismal noturna e distensão venosa jugular. Em um dos estudos, a resposta benéfica também foi notada para: ortopneia, presença do terceiro som cardíaco e número de pacientes classificados como classe III ou IV na classificação NYHA. A tolerância ao exercício também melhorou nesse estudo. O efeito de lisinopril sobre a mortalidade não foi avaliado em pacientes com insuficiência cardíaca.

A administração de PRINIVIL® uma vez ao dia para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva foi o único esquema de administração usado durante o desenvolvimento do estudo clínico e foi determinado pela medição das respostas hemodinâmicas.

Infarto agudo do miocárdio: o estudo do *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico* (GISSI – 3) [Grupo Italiano de Sobrevida no Infarto do Miocárdio] foi um estudo clínico multicêntrico, controlado, randômico e aberto que incluiu 19.394 pacientes com infarto agudo do miocárdio (IM) hospitalizados na unidade de assistência coronariana. O estudo foi delineado para examinar os efeitos do tratamento de curto prazo (6 semanas) com lisinopril, nitratos, sua combinação ou nenhuma terapia sobre a mortalidade de curto prazo (6 semanas) e a morte a longo prazo e o comprometimento acentuado da função cardíaca. Os pacientes que se apresentaram no período de 24 horas do aparecimento dos sintomas e estavam hemodinamicamente estáveis foram distribuídos de modo randômico com desenho fatorial 2 x 2 para seis semanas de tratamento com:

- 1) PRINIVIL® somente (n = 4.841);
- 2) nitratos somente (n = 4.869);
- 3) PRINIVIL® mais nitratos (n = 4.841); ou
- 4) controle aberto (n = 4.843).

Todos os pacientes receberam medicamentos de rotina normalmente usados para pacientes com infarto agudo do miocárdio, incluindo trombolíticos (72%), aspirina (84%) e um betabloqueador (31%), quando apropriado.

O protocolo excluiu os pacientes com hipotensão (pressão sanguínea sistólica ≤ 100 mmHg), insuficiência cardíaca grave, choque cardiogênico e disfunção renal (creatinina sérica > 2 mg/dL e/ou proteinúria > 500 mg/24h). As doses de PRINIVIL® foram ajustadas de acordo com o protocolo, quando necessário (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

O tratamento do estudo foi descontinuado em seis semanas, exceto quando as condições clínicas indicavam a necessidade de continuação do tratamento.

Os desfechos principais do estudo foram a mortalidade geral em seis semanas e um desfecho composto aos seis meses após o infarto do miocárdio, que consistiu do número de pacientes que morreram, apresentaram insuficiência cardíaca congestiva clínica tardia (dia 4) ou tiveram dano ventricular esquerdo abrangente, definido como fração de ejeção ≤ 35% ou um escore acinético-discinético ≥ 45%. Os pacientes que receberam PRINIVIL® somente (n = 9.646) ou com nitratos apresentaram risco de morte 11% menor (2p [bicaudal] = 0,04) em comparação aos pacientes que não receberam PRINIVIL® (n = 9.672) (6,4 % versus 7,2%, respectivamente)

em seis semanas. Apesar de os pacientes distribuídos de modo randômico para receber PRINIVIL® por até seis semanas também terem apresentado desempenho numericamente melhor no desfecho combinado em 6 meses, a característica aberta da avaliação da insuficiência cardíaca, da perda substancial do acompanhamento da ecocardiografia e do excesso substancial do uso de lisinopril entre 6 semanas e 6 meses no grupo distribuído de forma randômico para 6 semanas de lisinopril impossibilitou qualquer conclusão sobre este desfecho.

Os pacientes com infarto agudo do miocárdio que receberam PRINIVIL® apresentaram incidência maior (9,0% *versus* 3,7%, respectivamente) de hipotensão persistente (pressão sanguínea sistólica < 90 mmHg por mais de 1 hora) e disfunção renal (2,4% *versus* 1,1%) quando hospitalizados e em seis semanas (aumento da concentração de creatinina superior a 3 mg/dL ou com o dobro ou mais da concentração basal de creatinina sérica) (veja **REAÇÕES ADVERSAS – Cardiovascular**).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação: o lisinopril mostrou inibir a enzima conversora de angiotensina (ECA) em seres humanos e animais. A ECA é uma peptidil dipeptidase que catalisa a conversão de angiotensina I para a substância vasoconstritora angiotensina II. A angiotensina II também estimula a secreção de aldosterona pelo córtex adrenal. A inibição da ECA resulta na diminuição de angiotensina II plasmática, que leva à diminuição da secreção de aldosterona, o que pode resultar em pequeno aumento de potássio sérico. Em pacientes hipertensos com função renal normal tratados só com lisinopril por até 24 semanas, o aumento médio de potássio sérico foi menor que 0,1 mEq/L. Porém, aproximadamente 10% dos pacientes tiveram aumentos de K⁺ sérico > 0,5 mEq/L e aproximadamente 6% tiveram diminuições > 0,5 mEq/L. Em pacientes tratados com lisinopril mais um diurético tiazídico, não houve alteração no potássio sérico (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

A remoção da retroalimentação negativa da angiotensina II na secreção da renina leva ao aumento da atividade da renina plasmática.

A ECA é idêntica à cininase, a enzima que degrada bradicinina. Resta ser elucidado se o aumento dos níveis de bradicinina, um peptídeo vasodepressor potente, desempenha algum papel nos efeitos terapêuticos do lisinopril. Por enquanto acredita-se que o mecanismo pelo qual o lisinopril reduz a pressão arterial seja principalmente a supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona - o lisinopril tem demonstrado efeito anti-hipertensivo até mesmo em pacientes com hipertensão e níveis baixos de renina. Embora o lisinopril tenha causado efeito anti-hipertensivo em todas as raças estudadas, os pacientes hipertensos da raça negra (uma população normalmente hipertensa com baixos níveis de renina) em monoterapia, tiveram resposta média menor que os pacientes não pertencentes à raça negra. A administração concomitante de lisinopril e hidroclorotiazida pode diminuir essa diferença.

Farmacocinética: em estudos clínicos, o pico da concentração plasmática ocorreu no período de aproximadamente 6 a 8 horas após a administração oral. O declínio da concentração plasmática exibiu uma fase terminal prolongada que não contribuiu para a acumulação da medicação. Essa fase terminal provavelmente representa ligação saturável à ECA e não foi proporcional à dose. O lisinopril não apareceu ligado a outras proteínas plasmáticas.

O lisinopril não sofre metabolismo e é completamente excretado inalterado na urina. Com base na recuperação urinária em estudos clínicos, a extensão de absorção de lisinopril foi de aproximadamente 25%. A absorção do lisinopril não foi influenciada pela presença de alimento no trato gastrintestinal.

Em doses multiplas, o lisinopril exibiu meia-vida efetiva de acúmulo de 12 horas.

Em sujeitos idosos saudáveis (a partir de 65 anos de idade), uma dose única de 20 mg de lisinopril produziu concentrações séricas mais altas que as observadas em adultos jovens saudáveis com dose semelhante. Em outro estudo, doses únicas diárias de 5 mg de lisinopril foram administradas por 7 dias consecutivos para voluntários saudáveis jovens e idosos e para idosos com insuficiência cardíaca congestiva. A concentração máxima sérica de lisinopril no 7º dia foi mais alta em voluntários idosos do que em jovens e ainda mais alta em pacientes idosos com insuficiência cardíaca congestiva. Esses achados são consistentes com o conceito de que uma medicação de baixa solubilidade lipídica (como lisinopril) atinge volume reduzido de distribuição no idoso com redução da relação massa/gordura corpórea e também de que a depuração renal de lisinopril é reduzida no idoso, particularmente na presença de insuficiência cardíaca congestiva.

A distribuição do lisinopril em pacientes com insuficiência renal com *clearance* > 30 mL/min foi similar àquela em pacientes com função renal normal. Com *clearance* < 30 mL/min, houve aumento dos níveis de lisinopril no pico e no vale bem como do tempo para atingir o pico, além do período de equilíbrio ter se prolongado algumas vezes (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Estudos em ratos indicam que o lisinopril cruza muito pouco a barreira hematoencefálica. Doses multiplas de lisinopril em ratos não resultam em acumulação em quaisquer tecidos. Após administração de ¹⁴C-lisinopril, o

leite de ratas lactantes continha radioatividade. A radioatividade foi encontrada na placenta após administração de medicação marcada em ratas grávidas, mas nada foi encontrado nos fetos.

Farmacocinética de interações medicamentosas: nenhuma interação farmacocinética clinicamente significativa ocorreu quando o lisinopril foi usado concomitantemente com propranolol, digoxina ou hidroclorotiazida.

Farmacodinâmica: veja **RESULTADOS DE EFICÁCIA.**

Farmacodinâmica das interações medicamentosas: quando combinado com diuréticos tipo tiazida, os efeitos de redução da pressão arterial do lisinopril foram aditivos. Em 71 pacientes com hipertensão não controlada com 50 mg diárias de hidroclorotiazida durante 12 semanas, o tratamento foi substituído por lisinopril (20 mg) mais hidroclorotiazida (12,5 mg). Um desses pacientes reclamou de tontura no primeiro dia do tratamento combinado; depois a posologia foi aumentada e três pacientes adicionais reclamaram de sintomas ortostáticos moderados durante a continuação do tratamento.

Quando lisinopril foi administrado concomitantemente com indometacina, o efeito anti-hipertensivo do lisinopril foi reduzido.

A combinação de PRINIVIL® e outros agentes anti-hipertensivos pode aumentar o efeito anti-hipertensivo, especialmente em combinações com diuréticos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PRINIVIL® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente deste produto e para pacientes com histórico de edema angioneurótico relacionado a tratamento prévio com inibidor da enzima conversora da angiotensina e para pacientes com angioedema hereditário ou idiopático.

PRINIVIL® não deve ser administrado com alisquíreno em pacientes com diabetes (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipotensão sintomática: tem ocorrido raramente hipotensão sintomática em pacientes hipertensos sem complicações. Em pacientes hipertensos que recebem PRINIVIL®, há maior probabilidade de ocorrer hipotensão se o paciente apresentar depleção de volume, por exemplo em razão de tratamento diurético, restrição dietética de sal, dialise, diarreia ou vômitos (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** e **REAÇÕES ADVERSAS**). Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, com ou sem insuficiência renal, tem sido observada hipotensão sintomática. É mais provável que isso ocorra em pacientes com insuficiência cardíaca mais grave (refletida pelo uso de altas doses de diuréticos de alça, hiponatremia ou insuficiência renal). Nesses pacientes, o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica e os pacientes devem ser monitorados com cautela quando a dose de PRINIVIL® e/ou diurético for ajustada. Considerações semelhantes aplicam-se aos pacientes com cardiopatia isquêmica ou doença vascular cerebral, nos quais a redução excessiva da pressão arterial poderia resultar em infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, receber solução salina normal por via intravenosa. Hipotensão transitória não é contra-indicação para o tratamento, o qual pode ser continuado normalmente sem dificuldades uma vez que a pressão arterial tenha aumentado pós-expansão de volume.

Em alguns pacientes com insuficiência cardíaca congestiva que tenham pressão arterial normal ou baixa, decréscimos adicionais da pressão arterial sistêmica podem ocorrer com PRINIVIL®. Esse efeito é previsto e geralmente não é razão para interrupção do tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática, pode ser necessária redução da dose ou suspensão de PRINIVIL®.

Hipotensão em infarto agudo do miocárdio: o tratamento com lisinopril não deve ser iniciado em pacientes que tenham sofrido infarto agudo do miocárdio e que apresentem risco de disfunção hemodinâmica grave após tratamento com um vasodilatador. Incluem-se nesses casos pacientes com pressão sistólica igual ou inferior a 100 mmHg ou choque cardiogênico. Durante os 3 primeiros dias após o infarto, a dose deve ser reduzida se a pressão sistólica for igual ou inferior a 120 mmHg. A posologia de manutenção deve ser reduzida 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 do que 90 mmHg por mais de 1 hora), então PRINIVIL® deve ser suspenso.

Estenose aórtica/cardiomiopatia hipertrófica: a exemplo de todos os vasodilatadores, os inibidores da ECA devem ser administrados com cautela para pacientes com obstrução no débito do ventrículo esquerdo.

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, a ocorrência de hipotensão consequente ao início do tratamento com inibidores da ECA pode agravar a insuficiência renal. Insuficiência renal aguda, usualmente reversível, tem sido relatada nessa situação.

Em alguns pacientes com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria de rim único, tratados com inibidores da enzima conversora de angiotensina, foram observados aumentos de ureia e creatinina séricas reversíveis após a descontinuação do tratamento. Há maior probabilidade dessa ocorrência em pacientes com insuficiência renal.

Alguns pacientes hipertensos sem patologia renovascular aparente preexistente têm apresentado aumentos da ureia e creatinina séricas, usualmente leves e temporários, especialmente quando PRINIVIL® foi administrado concomitantemente com um diurético. Isso tem maior probabilidade de ocorrer em pacientes com disfunção renal preexistente. A redução posológica e/ou descontinuação do diurético e/ou do PRINIVIL® pode ser necessária.

Para infarto agudo do miocárdio, o tratamento com PRINIVIL® não deve ser iniciado em pacientes com evidência de disfunção renal, definida como concentração de creatinina sérica > 177 micromol/L e/ou proteinúria > 500 mg/24 horas. Se a disfunção renal desenvolver-se durante o tratamento com PRINIVIL® (concentração de creatinina sérica que excede 265 micromol/L ou o dobro do valor do pré-tratamento, o médico deve considerar a suspensão de PRINIVIL®.

Hipersensibilidade/edema angioneurótico: edema angioneurótico de face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe tem sido raramente relatado em pacientes tratados com inibidores da enzima conversora da angiotensina, incluindo PRINIVIL®. Isso pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. Em tais casos, PRINIVIL® deve ser descontinuado imediatamente e deve ser instituída monitorização apropriada para assegurar completa resolução dos sintomas antes de dispensar o paciente.

Mesmo nos casos onde o inchaço apenas da língua está envolvido, sem angústia respiratória, os pacientes podem precisar de observação prolongada uma vez que o tratamento com anti-histamínicos e corticosteróides pode não ser suficiente. Muito raramente, fatalidades foram relatadas devido a angioedema associado a edema de laringe ou edema de língua. Os pacientes com envolvimento da língua, glote ou laringe podem experimentar obstrução das vias aéreas, especialmente aqueles com histórico de cirurgia das vias aéreas. Quando existe envolvimento de língua, glote ou laringe que possa causar obstrução das vias aéreas, deve ser instituído imediatamente tratamento apropriado como solução de epinefrina 1:1.000 (0,3 a 0,5 mL) subcutânea e/ou outras medidas.

Foi relatada maior incidência de angioedema em pacientes da raça negra que recebiam inibidores da ECA quando comparados a pacientes não negros.

Pacientes com histórico de angioedema não relacionado a tratamento com inibidor da ECA podem estar sob maior risco de desenvolver angioedema enquanto recebem um inibidor da ECA (veja **CONTRAINDICAÇÕES**).

Reações anafilactoides durante a dessensibilização com himenóptera: raramente pacientes que recebiam inibidores da ECA durante a dessensibilização com veneno de himenóptera correram perigo de morte por reações anafilactoides. Essas reações foram evitadas por suspensão temporária do tratamento com os inibidores da ECA antes de cada dessensibilização.

Pacientes sob hemodiálise: reações anafilactoides foram relatadas em pacientes dialisados com membrana de alto fluxo (por exemplo AN 69®) e tratados concomitantemente com inibidores da ECA. Nesses pacientes, deve-se considerar o uso de um tipo diferente de membrana de diálise ou uma classe diferente de agente anti-hipertensivo.

Tosse: tem sido relatada tosse com a utilização de inibidores da ECA. Caracteristicamente, a tosse é não produtiva, persistente e resolve-se após descontinuação do tratamento. A tosse induzida por inibidor da ECA deve ser considerada parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia/anestesia: em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte ou durante anestesia com agentes que provocam hipotensão, PRINIVIL® pode bloquear a formação de angiotensina II secundária à liberação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão cuja causa seja atribuída a esse mecanismo, é possível corrigi-la por expansão de volume.

Hipercalemia: veja também **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Potássio Sérico.**

Os fatores de risco para desenvolvimento de hipercalemia incluem insuficiência renal, diabetes *mellitus* e uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, eplerenona, triantereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio.

O uso de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, ou substitutos do sal contendo potássio particularmente em pacientes com função renal comprometida pode levar a aumento significativo de potássio sérico. Hipercalemia pode causar arritmias sérias, algumas vezes fatais.

Se o uso concomitante de PRINIVIL® e qualquer um dos agentes acima mencionados for considerado apropriado, eles devem ser utilizados com cautela e com monitoramento frequente do potássio sérico.

Hipoglicemia: pacientes diabéticos tratados com agentes antidiabéticos orais ou insulina que estejam iniciando tratamento com um inibidor da ECA devem ser orientados a monitorar com atenção a hipoglicemia, especialmente durante o primeiro mês de uso combinado (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Gravidez: categoria C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres). Quando detectada gravidez, PRINIVIL® deve ser descontinuado o quanto antes, a não ser em casos que envolvam risco de morte para a mãe.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Em um estudo epidemiológico retrospectivo publicado, os bebês cujas mães tenham tomado um inibidor da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez pareceram ter um risco aumentado de malformações congênitas importantes em comparação com bebês cujas mães não tenham sido expostas a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez. O número de casos de defeitos congênitos é pequeno e os achados deste estudo ainda não foram repetidos.

Os inibidores da ECA podem causar morbidade e mortalidade fetal e neonatal quando administrados a mulheres grávidas durante o segundo e o terceiro trimestres. O uso dos inibidores da ECA durante esse período foi associado a danos fetal e neonatal, incluindo hipotensão, insuficiência renal, hipercalemia e/ou hipoplasia craniana no recém-nascido. Ocorreu oligoidrâmnio materno, presumivelmente consequente à diminuição da função renal fetal, que pode resultar em contratura dos membros, deformações craniofaciais e desenvolvimento de hipoplasia pulmonar. Se PRINIVIL® for usado, a paciente deve ser avisada sobre os riscos potenciais para o feto.

Essas reações adversas para o embrião e o feto não parecem ter resultado da exposição intrauterina ao inibidor da ECA, limitada ao primeiro trimestre.

Em raros casos, nos quais o uso do inibidor da ECA durante a gravidez for considerado essencial, exames de ultrassom seriados devem ser realizados para avaliar o meio intra-amniótico. Se for detectado oligoidrâmnio, PRINIVIL® deve ser descontinuado, a menos que considerado vital para a mãe. Pacientes e médicos devem estar cientes, entretanto, de que o oligoidrâmnio pode não aparecer mesmo após o feto ter sofrido danos irreversíveis. Bebês cujas mães tomaram PRINIVIL® devem ser cautelosamente observados quanto a hipotensão, oligúria e hipercalemia. O lisinopril atravessa a placenta e pode ser removido da circulação neonatal por diálise peritoneal com alguns benefícios clínicos e teoricamente pode ser removido por exangüineotransfusão.

Lactação: não se sabe se PRINIVIL® é secretado no leite humano. Como muitos medicamentos são secretados no leite, deve-se ter cuidado se PRINIVIL® for prescrito a lactantes.

Uso pediátrico: a eficácia e a segurança de PRINIVIL® em crianças não foram estabelecidas.

Uso em idosos: em estudos clínicos, não foi demonstrada alteração no perfil de eficácia e segurança relacionada à idade. Entretanto, quando a idade avançada está associada à diminuição da função renal, as orientações enunciadas no **Quadro 1** (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR – Ajustes posológicos na insuficiência renal**) devem ser utilizadas para determinar a dose inicial de PRINIVIL®. A partir daí, a posologia deve ser ajustada de acordo com a resposta pressórica.

Dirigir e operar máquinas: as respostas individuais à medicação podem variar. Certas reações adversas relatadas com PRINIVIL® podem afetar a habilidade de alguns pacientes para dirigir ou operar máquinas (veja **REAÇÕES ADVERSAS**).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Diuréticos: quando um diurético é acrescentado ao tratamento com PRINIVIL®, o efeito anti-hipertensivo é geralmente aditivo.

Pacientes que já estão sob ação de diuréticos e especialmente aqueles nos quais o tratamento diurético tenha sido recentemente instituído podem ocasionalmente apresentar excessiva redução da pressão arterial quando PRINIVIL® for acrescentado. A possibilidade de hipotensão sintomática com PRINIVIL® pode ser minimizada com a interrupção do diurético antes da introdução de PRINIVIL® (veja **PRECAUÇÕES e POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Anti-inflamatórios não-esteroidais incluindo inibidores seletivos da ciclooxygenase-2: os inibidores anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) incluindo inibidores seletivos da ciclooxygenase-2 (inibidores da COX-2) podem reduzir o efeito de diuréticos e outros anti-hipertensivos. Portanto, o efeito anti-hipertensivo dos antagonistas dos receptores da angiotensina II ou dos inibidores da ECA podem ser atenuados pelos AINEs incluindo inibidores seletivos da COX-2.

Em alguns pacientes com comprometimento da função renal (por exemplo, pacientes idosos ou pacientes que apresentam depleção de volume incluindo aqueles recebendo terapia diurética) tratados com medicações anti-inflamatórias não esteroides, incluindo inibidores seletivos da ciclooxygenase-2, a coadministração de antagonistas de receptor da angiotensina II ou de inibidores da ECA pode resultar em deterioração da função

renal, incluindo possível insuficiência renal aguda. Esses efeitos são usualmente reversíveis. Portanto, a combinação deve ser administrada com cautela em pacientes com função renal comprometida.

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona: em pacientes com doença aterosclerótica estabelecida, insuficiência cardíaca ou diabetes com dano final em órgãos alvo, o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona com antagonista de receptor da angiotensina, inibidor da ECA ou diretamente com inibidores da renina (como o alisquireno) está associado com um maior risco de hipotensão, síncope, hipercalemia e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) comparado a monoterapia. Deve se monitorar atentamente a pressão sanguínea, a função renal e os eletrólitos em pacientes tratados com PRINIVIL® e outros agentes que afetem o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Não coadministrar alisquireno com PRINIVIL® em pacientes com diabetes. Evitar o uso de alisquireno com PRINIVIL® em pacientes com comprometimento renal (FGR < 60 mL/min).

Outros Agentes: PRINIVIL® tem sido usado concomitantemente com nitratos sem evidência de interações adversas clinicamente significativas.

A exemplo de outros medicamentos eliminadores de sódio, a eliminação de lítio pode ser diminuída. Portanto, se sais de lítio forem administrados, os níveis de lítio sérico devem ser cuidadosamente monitorizados.

Potássio sérico: – veja também **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Hipercalemia:** embora estudos clínicos tenham demonstrado que o potássio sérico geralmente mantém-se nos limites normais, ocorreu hipercalemia em alguns casos.

Os fatores de risco para o desenvolvimento da hipercalemia incluem insuficiência renal, diabetes *mellitus* e uso concomitante de diuréticos poupadões de potássio (por exemplo, espironolactona, eplerenona, triantereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal de cozinha que contenham potássio. O uso desses agentes, particularmente em pacientes com insuficiência renal, pode levar a aumentos significativos do potássio sérico.

Se necessário, o uso concomitante dos agentes acima mencionados com PRINIVIL® deve ser feito com cuidado e o potássio sérico monitorizado com frequência.

Se PRINIVIL® for administrado com um diurético espoliador de potássio, a hipocalêmia induzida pelo diurético pode ser amenizada.

Antidiabéticos: estudos epidemiológicos sugeriram que a administração concomitante de inibidores da ECA e antidiabéticos (insulinas, hipoglicemiantes orais) podem causar um maior efeito redutor da glicemia com risco de hipoglicemia. Este fenômeno pareceu ser mais provável de ocorrer durante as primeiras semanas do tratamento combinado e em pacientes com insuficiência renal. Em pacientes diabéticos tratados com antidiabéticos orais ou insulina, o controle glicêmico deve ser monitorado com atenção quanto a hipoglicemia, especialmente durante o primeiro mês de tratamento com um inibidor da ECA.

Ouro: reações nitritóides (sintomas incluem rubor facial, náuseas, vômitos e hipotensão) foram relatadas raramente em pacientes recebendo terapia com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e terapia concomitante com inibidor da ECA incluindo lisinopril.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Prazo de validade: 36 meses após a data de fabricação impresso na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aparência: PRINIVIL® 10 mg é um comprimido redondo, amarelo-claro, com uma face plana e a outra sulcada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso oral.

Como a absorção do PRINIVIL® comprimidos não é afetada por alimentos, os comprimidos podem ser administrados antes, durante ou após as refeições. PRINIVIL® deve ser administrado em dose única diária. Como todas as medicações de dose única diária, PRINIVIL® deve ser tomado aproximadamente sempre no mesmo horário.

As doses de 5 mg e 20 mg são citadas apenas para informação. Embora lisinopril comprimidos de 5 mg e 20 mg de lisinopril estejam disponíveis, PRINIVIL® não é mais comercializado nessas concentrações.

Hipertensão essencial

Em pacientes com hipertensão essencial, a dose inicial usual recomendada é 10 mg. A dose de manutenção eficaz usual é 20 mg, administrada uma vez ao dia. A posologia deve ser ajustada de acordo com a resposta pressórica. Em alguns pacientes, a obtenção da redução da pressão arterial ideal pode requerer de duas a quatro semanas de tratamento. A dose máxima usada em estudos clínicos controlados de longa duração foi 80 mg por dia.

Doses iniciais menores são indicadas na presença de insuficiência renal, em pacientes nos quais o tratamento diurético não possa ser descontinuado, em pacientes com depleção de volume e/ou sal por qualquer motivo e em pacientes com hipertensão renovascular.

Pacientes tratados com diuréticos

Hipotensão sintomática pode ocorrer após o início do tratamento com PRINIVIL®; isso é mais provável em pacientes que estejam sendo tratados com diuréticos. Recomenda-se precaução, pois esses pacientes podem estar depletados de volume e/ou sal. O diurético deve ser descontinuado dois a três dias antes de iniciar o tratamento com PRINIVIL® (veja PRECAUÇÕES). Em pacientes hipertensos nos quais os diuréticos não possam ser descontinuados, o tratamento com PRINIVIL® deve ser iniciado com a dose de 5 mg. A posologia subsequente de PRINIVIL® deverá ser ajustada de acordo com a resposta pressórica. Se necessário, a terapêutica diurética pode ser reinstituída.

Ajustes posológicos na insuficiência renal

A posologia para pacientes com insuficiência renal deve ser baseada na depuração de creatinina, como descrita no **Quadro 1**.

| Quadro 1 | |
|---|------------------------------|
| Depuração de creatinina (mL/min) | Dose inicial (mg/dia) |
| ≤ 70 > 30 mL/min | 5 - 10 mg |
| ≤ 30 ≥ 10 mL/min | 2,5 - 5 mg |
| < 10 mL/min (incluindo pacientes em diálise)++ | 2,5 mg ⁺ |

⁺ A posologia e/ou a frequência de administração devem ser ajustadas de acordo com a resposta pressórica.

⁺⁺Veja PRECAUÇÕES - Pacientes sob hemodiálise.

A posologia pode ser aumentada gradualmente até que seja obtido controle pressórico ou até o máximo de 40 mg/dia.

Hipertensão renovascular

Alguns pacientes com hipertensão renovascular, especialmente aqueles com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria renal em rim único, podem desenvolver resposta exagerada à primeira dose de PRINIVIL®. Portanto, recomenda-se dose inicial mais baixa de 2,5 mg ou 5 mg. A partir daí, a posologia pode ser ajustada de acordo com a resposta pressórica.

Insuficiência cardíaca congestiva

A dose inicial de PRINIVIL® em pacientes com insuficiência cardíaca é 2,5 mg, administrada uma vez ao dia. A faixa posológica eficaz usual é de 5 mg a 20 mg ao dia, administrados em dose única diária. Em estudos clínicos, a posologia foi ajustada com intervalo de 4 semanas em pacientes que necessitam de resposta terapêutica adicional. Os ajustes posológicos devem ser baseados na resposta clínica de cada paciente. PRINIVIL® pode ser usado para tratamento de insuficiência cardíaca como tratamento adjuvante com diuréticos e, quando apropriado, com digitálicos.

Pacientes com alto risco de apresentar hipotensão sintomática (por exemplo: pacientes depletados de sal, com ou sem hiponatremia, pacientes com hipovolemia ou pacientes que tenham recebido vigoroso tratamento com diuréticos) deverão ter essas condições corrigidas se possível antes de iniciar tratamento com PRINIVIL®. O efeito da dose inicial de PRINIVIL® sobre a pressão arterial deverá ser monitorizado cuidadosamente.

Infarto agudo do miocárdio

O tratamento com PRINIVIL® pode ser iniciado no período de 24 horas após o início dos sintomas. A 1ª dose de PRINIVIL® é 5 mg por via oral, seguida por 5 mg após 24 horas, 10 mg após 48 horas e então 10 mg uma vez ao dia. Em pacientes com pressão sistólica baixa (120 mmHg ou menos), quando o tratamento é iniciado ou durante os 3 primeiros dias após o infarto, deve ser administrada uma dose mais baixa - 2,5 mg por via oral (veja PRECAUÇÕES). Se ocorrer hipotensão (pressão sistólica inferior ou igual a 100 mmHg), a dose diária de manutenção de 5 mg pode ser administrada, com redução temporária para 2,5 mg se for necessário. Se ocorrer hipotensão prolongada (pressão sistólica menor que 90 mmHg por mais de uma hora), PRINIVIL® deve ser

suspensos. A posologia para pacientes com infarto agudo do miocárdio deve ser mantida por 6 semanas. Para pacientes que desenvolverem sintomas de insuficiência cardíaca, veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO, Insuficiência cardíaca congestiva**.

PRINVIL® é compatível com trinitrato de gliceril por via intravenosa ou transdérmica.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos controlados, PRINVIL® demonstrou ser geralmente bem tolerado. Na maioria dos casos, as reações adversas foram leves e temporárias.

Frequência das reações adversas:

[Muito comum (> 1/10); Comum (> 1/100, < 1/10); Incomum (> 1/1000, < 1/100); Raro (> 1/10.000, < 1/1000); Muito Raro (< 1/10.000), incluindo relatos isolados].

As reações adversas que ocorreram durante estudos clínicos controlados ou após a comercialização da medicação, incluem:

Distúrbios do sangue e sistema linfático

Raros: reduções de hemoglobina e hematócrito, raramente de importância clínica a menos que outra causa de anemia coexistente tenha ocorrido;

Muito raros: depressão da medula óssea, anemia, trombocitopenia, leucopenia.

Endócrino: síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH).

Distúrbios metabólicos e nutricionais

Incomum: hipercalemia;

Muito Raro: hiponatremia;

Casos de hipoglicemias em pacientes diabéticos recebendo antidiabéticos orais ou insulina foram relatados (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Distúrbios psiquiátricos e do sistema nervoso

Comum: tontura, cefaleia;

Incomum: alterações de humor, parestesia;

Raro: confusão mental.

Distúrbios cardíacos e vasculares

Comum: efeitos ortostáticos (incluindo hipotensão);

Incomum: infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral possivelmente secundário a hipotensão excessiva em pacientes de alto risco (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), palpitação, taquicardia.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Comum: tosse;

Muito raro: broncoespasmo.

Distúrbios gastrintestinais

Comum: diarreia;

Incomuns: náusea, dor abdominal;

Raro: boca seca;

Muito raro: pancreatite.

Em casos muito raros, angioedema intestinal foi relatado com o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina inclusive lisinopril.

Distúrbios hepatobiliares

Muito raro: hepatite – tanto hepatocelular como colestática, icterícia.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Incomum: erupção cutânea, prurido;

Raro: edema angioneurótico da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe foram relatados raramente (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), urticária, alopecia;

Muito raro: diaforese.

Tem sido relatado um complexo de sintomas que pode incluir alguns ou todos dos seguintes: febre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, ANA positivo, hemossedimentação elevada, eosinofilia e leucocitose. Erupção cutânea, fotossensibilidade ou outras manifestações dermatológicas podem ocorrer.

Distúrbios renais e urinários

Comum: disfunção renal;

Raro: uremia, insuficiência renal aguda;

Muito raro: oligúria/anúria.

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama



Incomum: impotência.

Distúrbios gerais e condições no local de administração

Incomum: fadiga, astenia.

Investigações

Alterações clinicamente importantes dos parâmetros laboratoriais padrão raramente foram associadas à administração de PRINIVIL®.

Incomum: aumentos de ureia sanguínea e creatinina sérica, enzimas hepáticas;

Raro: aumentos de bilirrubina sérica.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSAGEM

A manifestação mais provável de superdosagem seria a hipotensão, para a qual o tratamento usual seria infusão intravenosa de solução salina normal; se disponível, a angiotensina II poderá ser benéfica. O lisinopril pode ser removido da circulação por hemodiálise (veja **PRECAUÇÕES – Pacientes sob hemodiálise**).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



DIZERES LEGAIS

MS 1.0029.0136

Farm. Resp.: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Registrado por :

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 815, Sousas, Campinas/ SP
CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Indústria Brasileira

MSD *On Line* 0800-0122232

E-mail: online@merck.com
www.msdonline.com.br

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 1.161, Sousas, Campinas/SP

BU 04_Prinivil_112012_VPS

Venda sob prescrição médica.



Anexo B

Histórico de Alterações da Bula