

Lotensin® H
(cloridrato de benazepril + hidroclorotiazida)

Novartis Biociências SA
Comprimidos revestidos
5 + 6,25 mg e
10 mg + 12,5 mg

LOTENSIN® H

cloridrato de benazepril + hidroclorotiazida

APRESENTAÇÕES

Lotensin® H - embalagens contendo 30 comprimidos revestidos de 5 + 6,25 mg ou 10 + 12,5 mg.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de Lotensin® H contém 5 ou 10 mg de cloridrato de benazepril e 6,25 ou 12,5 mg de hidroclorotiazida, respectivamente.

Excipientes: óleo de rícino hidrogenado, lactose, crospovidona, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, talco e óxido férrico vermelho*.

(*somente para apresentação 10 + 12,5 mg)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Tratamento da hipertensão arterial.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Diversos estudos controlados comprovam que a combinação de benazepril com hidroclorotiazida ou atenolol produz efeitos sinérgicos positivos em pacientes com hipertensão leve a moderada.

A combinação de benazepril e hidroclorotiazida apresentou reduções clínicas significantes da pressão arterial. Em um estudo envolvendo 334 pacientes hipertensos, todas as combinações de dose estudadas (concentrações de benazepril + hidroclorotiazida: 5 + 6,25 mg; 10 + 12,5 mg; 20 + 25 mg; 20 + 6,25 mg; 5 + 25 mg) produziram reduções estatisticamente significantes na pressão arterial quando comparadas ao placebo. A combinação benazepril + hidroclorotiazida 20 + 25 mg produziu diminuições de pressão estatisticamente maiores que a monoterapia com benazepril 20 mg ou com hidroclorotiazida 25 mg. A combinação de benazepril + hidroclorotiazida 5 + 6,25 mg e 10 + 12,5 mg produziram efeitos anti-hipertensivos semelhantes aos da monoterapia com benazepril 20 mg ou com hidroclorotiazida 25 mg. Essa combinação apresentou melhora da hipertensão tanto em pacientes jovens quanto idosos, negros e não-negros. Além disso, a terapia combinada diminuiu ou eliminou a redução dos níveis séricos de potássio relatado como evento adverso da monoterapia com hidroclorotiazida.

Durante ensaios clínicos controlados, foi demonstrado que a associação de benazepril e hidroclorotiazida tem efeito estimulatório aditivo sobre a atividade da renina plasmática e um efeito inibitório aditivo sobre a aldosterona.

Estudos clínicos demonstraram que a dose mais baixa de Lotensin® H (5 + 6,25 mg), administrada uma vez ao dia, controla a pressão arterial em um grande número de pacientes com hipertensão leve a moderada e que, em tais pacientes, Lotensin® H 10 + 12,5 mg, em dose única diária, produz redução clinicamente significativa na pressão arterial. A associação de benazepril 20 mg com hidroclorotiazida 25 mg, em dose única diária, reduziu a pressão arterial em grau maior do que o obtido com a utilização dos dois componentes isoladamente, ou do que Lotensin® H 5 + 6,25 mg ou 10 + 12,5 mg administrados uma vez ao dia, ou ainda do que uma quantidade equivalente de Lotensin® H 10 + 12,5 mg administrado duas vezes ao dia. A associação de benazepril 20 mg com hidroclorotiazida 25 mg, em duas doses diárias, reduziu a pressão arterial diastólica em cerca de 18 mmHg, 12 horas após a administração.

Referências Bibliográficas

1. Bursztyn et al, *Clin Ther* 1994.
2. Bertocchi et al, *Curr Ther Res* 1994.
3. Fogari et al, *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990.
4. Moser et al, *Clin Pharmacol Ther* 1991.
5. Whalen, *Am Heart J* 1989.
6. Chrysant et al, *Arch Fam Med* 1996.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Grupo farmacoterapêutico e código ATC**

Grupo farmacoterapêutico: anti-hipertensivo (inibidor da enzima conversora de angiotensina e diurético) (código ATC: C09BA07).

Propriedades farmacodinâmicas

Classe terapêutica/ farmacológica: anti-hipertensivo (inibidor da enzima conversora de angiotensina e diurético).

Lotensin® H associa um inibidor da enzima conversora de angiotensina, o benazepril, e um diurético, a hidroclorotiazida, cujos efeitos sobre a redução da pressão arterial são sinérgicos.

O benazepril é um pró-fármaco que, após hidrólise para o metabólito ativo benazeprilato, inibe a enzima conversora de angiotensina (ECA) e, consequentemente, bloqueia a conversão de angiotensina I para angiotensina II. Assim sendo, reduz todos os efeitos mediados pela angiotensina II, ou seja, vasoconstrição e produção de aldosterona, que promove a reabsorção de sódio e água nos túbulos renais e eleva o débito cardíaco. O benazepril diminui a frequência cardíaca aumentada induzida pelo reflexo simpático, que ocorre em resposta à vasodilatação. Como outros inibidores da ECA, o benazepril também inibe a degradação do vasodilatador bradicinina pela quinase; essa inibição pode contribuir para o efeito anti-hipertensivo.

O benazepril reduz a pressão arterial nas posições supina, sentada ou em pé em todos os graus de hipertensão. Na maioria dos pacientes, a atividade anti-hipertensiva se inicia aproximadamente 1 hora após a administração de uma dose oral única, e a redução máxima de pressão arterial é alcançada dentro de 2 a 4 horas. O efeito anti-hipertensivo persiste por pelo menos 24 horas após a administração. Durante administração repetida, a redução máxima da pressão arterial com cada dose é geralmente obtida após 1 semana e persiste durante o tratamento a longo prazo. O efeito anti-hipertensivo não está relacionado à raça, idade ou atividade basal da renina plasmática. O efeito anti-hipertensivo do benazepril não difere muito em pacientes com dietas de baixo ou alto teor de sódio.

Não foi observada elevação rápida da pressão arterial após a retirada abrupta do benazepril. Em estudo com voluntários saudáveis, doses únicas de benazepril produziram um aumento no fluxo sanguíneo renal e não afetaram a taxa de filtração glomerular (TFG).

Os diuréticos tiazídicos atuam principalmente no túbulo renal distal (parte contornada inicial), inibindo a reabsorção de NaCl (por antagonizar o $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ transportador), e promovendo reabsorção de Ca^{++} (através de mecanismo desconhecido). O aumento na liberação de Na^+ e água para o túbulo coletor cortical e/ou a alta taxa de fluxo conduzem a um aumento na secreção e a excreção de K^+ e H^+ .

Em pacientes com função renal normal, a diurese é induzida após a administração de pequenas quantidades de hidroclorotiazida, como 12,5 mg. O aumento resultante na excreção urinária de sódio e cloreto e o aumento menos pronunciado da excreção de potássio são dose-dependentes. Os efeitos diuréticos e natriuréticos se estabelecem em 1 a 2 horas após a administração oral da hidroclorotiazida, atingindo o pico após 4 a 6 horas, podendo se manter por 10 a 12 horas.

A diurese induzida por tiazídicos conduz inicialmente a um decréscimo no volume plasmático, no débito cardíaco e na pressão arterial sistêmica. O sistema renina-angiotensina-aldosterona pode ser ativado. O efeito hipotensor é mantido durante administração contínua, provavelmente pela queda na resistência vascular periférica total. O débito cardíaco retorna aos valores de pré-tratamento, o volume plasmático se mantém ligeiramente reduzido e a atividade da renina plasmática pode estar elevada.

Benazepril / hidroclorotiazida

A inibição do sistema renina-angiotensina pelo benazepril promove um efeito anti-hipertensivo sinérgico com a hidroclorotiazida pelo bloqueio da estimulação contrarregulatória induzida pelo diurético. A estimulação do sistema renina-angiotensina produzida pela hidroclorotiazida torna a pressão arterial mais dependente dos níveis de angiotensina II, aumentando, assim, a eficácia do benazepril.

Propriedades farmacocinéticas

- Absorção**

Não ocorre interação farmacocinética entre as substâncias ativas de Lotensin® H, ou seja, cloridrato de benazepril e hidroclorotiazida, e a biodisponibilidade de ambos os componentes não é afetada quando são administrados juntos. As combinações fixas dos comprimidos de Lotensin® H são bioequivalentes à combinação livre dos dois fármacos administrados separadamente.

No mínimo 37% de uma dose oral de cloridrato de benazepril são absorvidos. O pró-fármaco é então rapidamente convertido ao metabólito farmacologicamente ativo, benazeprilate. Após a administração do cloridrato de benazepril com estômago vazio, os picos de concentração plasmática do benazepril e do benazeprilate são alcançados, respectivamente, após 30 e 60 a 90 minutos. Cerca de 60 a 80% de uma dose oral de hidroclorotiazida são absorvidas. O

pico de concentração plasmática da hidroclorotiazida é alcançado em 1,5 a 3 horas. As variações na absorção do cloridrato de benazepril e da hidroclorotiazida causadas pelo jejum são clinicamente pouco significativas.

No intervalo de dose terapêutica, a disponibilidade sistêmica de benazepril, do benazeprilate e da hidroclorotiazida é aproximadamente proporcional à dose. Doses múltiplas não alteram a farmacocinética do cloridrato de benazepril e da hidroclorotiazida.

- **Distribuição**

Cerca de 95% do benazepril e do benazeprilate ligam-se às proteínas plasmáticas humanas, principalmente a albumina. O volume de distribuição do benazeprilate no estado de equilíbrio é cerca de 9 litros.

A hidroclorotiazida se acumula nos eritrócitos. Na fase de eliminação, a concentração nos eritrócitos é de 3 a 9 vezes maior que no plasma. Cerca de 40 a 70% da hidroclorotiazida se ligam às proteínas plasmáticas. O volume de distribuição durante a fase de eliminação terminal é estimado em 3 a 6 litros/kg (correspondendo a 210 a 420 litros para um peso corpóreo de 70 kg).

- **Biotransformação**

O benazepril é extensivamente metabolizado, sendo seu principal metabólito o benazeprilate. Outros dois metabólitos são os acil glicuronídeos conjugados do benazepril e do benazeprilate.

Muito pouco da hidroclorotiazida é metabolizada. O único metabólito encontrado (traços) é o 2-amino-4-cloro-m-benzenodissulfonamida.

- **Eliminação**

O benazepril é completamente eliminado do plasma após 4 horas, principalmente por biotransformação. A eliminação do benazeprilate é bifásica, com uma meia-vida inicial de cerca de 3 horas e uma meia-vida terminal de cerca de 22 horas. A fase de eliminação terminal (de 24 horas em diante) sugere uma forte ligação do benazeprilate à enzima conversora de angiotensina. O benazeprilate é eliminado através dos rins e da bile, sendo a excreção renal a principal via em pacientes com função renal normal. Na urina, o benazepril corresponde a menos de 1% e o benazeprilate a cerca de 20% de uma dose oral de cloridrato de benazepril.

A eliminação da hidroclorotiazida é bifásica, com uma meia-vida inicial de cerca de 2 horas e uma meia-vida terminal (de 10 a 12 horas em diante) de cerca de 10 horas. A eliminação é praticamente exclusiva através dos rins em pacientes com função renal normal. Em média, 50 a 75% de uma dose oral são encontrados na urina na forma inalterada.

Populações de pacientes especiais

- **Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva**

A absorção do benazepril e sua conversão a benazeprilate não são afetadas. Como a eliminação é levemente mais lenta, as concentrações mínimas do benazeprilate no estado de equilíbrio tendem a serem maiores nesse grupo de pacientes, quando comparadas a voluntários sadios ou a pacientes hipertensos.

- **Pacientes geriátricos (65 anos de idade ou acima) e pacientes com insuficiência renal**

A farmacocinética do benazepril e do benazeprilate não é significativamente afetada pela idade e insuficiência renal leve ou moderada [clearance (depuração) de creatinina de 30 a 80 mL/min].

A farmacocinética da hidroclorotiazida é alterada significativamente em tais pacientes. O clearance (depuração) do diurético é significativamente reduzido, resultando em concentrações plasmáticas substancialmente aumentadas.

Acredita-se que o clearance (depuração) reduzido em idosos se deva à deterioração da função renal. As doses efetivas de Lotensin® H em idosos e em pacientes com insuficiência renal devem ser menores que as administradas a pacientes mais jovens e com função renal normal. Lotensin® H é contraindicado a pacientes com clearance (depuração) de creatinina menor que 30 mL/min.

- **Pacientes com insuficiência hepática**

A cirrose hepática não altera a farmacocinética do benazeprilate e da hidroclorotiazida.

Dados de segurança pré-clínicos

- **Mutagenicidade**

Em uma série de estudos in vitro e in vivo, não foi detectado potencial mutagênico in vivo. Não houve nenhum potencial mutagênico relatado para benazepril isoladamente e em combinação com hidroclorotiazida, em uma série de testes de genotoxicidade in vitro e em in vivo.

- **Carcinogenicidade**

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade com Lotensin® H. Os componentes individuais, cloridrato de benazepril e hidroclorotiazida, foram avaliados separadamente. Não foram observadas evidências de efeito tumorigênico, quando o benazepril foi administrado a ratos ou a camundongos em doses de até 150 mg/kg/dia (250 vezes a dose diária máxima recomendada para humanos). De acordo com os dados experimentais disponíveis, a hidroclorotiazida não revelou evidência de atividade carcinogênica em ratos e camundongos (foram observados tumores hepatocelulares somente em camundongos machos tratados com altas doses; entretanto, essa incidência não excede os níveis historicamente observados em controles).

- **Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento**

Em estudos em animais, cloridrato de benazepril e hidroclorotiazida sozinhos ou em combinação não possuem efeito na fertilidade e na concepção (vide “Advertências e precauções - Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, lactação e fertilidade”).

As doses orais até 150 mg/kg em ratos e 20 mg/kg em coelhos não foram consideradas teratogênicas (11 a 83 vezes a dose clínica), porém, Lotensin® H foi embriotóxico em doses tóxicas para a mãe de 20 mg/kg em coelhos (11 vezes a dose clínica) e 100 mg/kg em ratos (56 vezes a dose clínica). Os componentes individuais, cloridrato de benazepril e hidroclorotiazida também foram avaliados e não são considerados teratogênicos em camundongos, ratos ou coelhos em doses variando de 19 a 3.000 vezes a dose clínica.

O NOAEL identificado em um estudo em ratos / pré-natal para Lotensin® H foi de 50 mg/kg, com base nos efeitos de 100 mg/kg, porém não foram descobertas neste nível de dose em um pequeno estudo a variação das doses em ratos. Notavelmente, a dose de 100 mg/kg foi o NOAEL para efeitos na prole em um estudo 1-geração em ratos. Levando em conta os resultados de todos os três estudos que avaliaram os efeitos pré e pós-natal do cloridrato de benazepril e hidroclorotiazida em combinação, o NOAEL para efeitos na prole é considerado como sendo 50 mg/kg e que a toxicidade dos pais é 10 mg/kg. Não houve efeitos adversos diretos pré-natal ou pós-natal atribuídos ao cloridrato de benazepril em ratos, devido à presença de toxicidade materna em doses superiores.

Em ratos, doses de hidroclorotiazida que foram 15 vezes superiores à dose clínica foram associadas com a diminuição de peso materno e diminuição do ganho de peso das crias, no entanto, estes foram atribuídos à atividade farmacológica da hidroclorotiazida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida ao benazepril ou à hidroclorotiazida ou a compostos relacionados (outros inibidores da ECA ou derivados sulfonamídicos) ou a qualquer excipiente de Lotensin® H;
- História de angioedema com ou sem tratamentos anteriores com inibidores da ECA;
- Anúria;
- Gravidez (vide “Advertências e precauções – Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, lactação e fertilidade”);
- Uso concomitante de inibidores da ECA, incluindo benazepril, ou de bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs) com alisquireno em pacientes com diabetes tipo 2 (vide “Interações medicamentosas - Duplo bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina com inibidores da ECA, BRAs ou alisquireno”).

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez D. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- **Reações anafilactoides e relacionadas**

Presumivelmente, pelo fato dos inibidores da ECA afetarem o metabolismo dos eicosanoides e polipeptídeos, incluindo-se a bradicinina endógena, os pacientes tratados com inibidores da ECA, inclusive benazepril, podem experimentar uma variedade de reações adversas, algumas delas graves.

- **Angioedema**

Angioedema da face, de lábios, língua, glote e laringe foram relatados em pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo-se o benazepril. Em tais casos, Lotensin® H deve ser imediatamente descontinuado e deve-se administrar ao paciente a terapia adequada e acompanhamento, até a resolução completa e sustentável dos sinais e sintomas. Nos casos em que o edema esteja delimitado à face e aos lábios, a condição geralmente se resolve, tanto sem tratamento como com a administração de anti-histamínicos. O angioedema com edema de laringe pode ser fatal. Nos casos em que a língua, a glote ou a laringe estejam envolvidas, a terapia adequada deve ser adotada imediatamente, por ex.: injeção subcutânea de adrenalina 1:1.000 (0,3 mL a 0,5 mL) e/ou medidas para assegurar a desobstrução das vias aéreas do paciente.

A incidência de angioedema durante o tratamento com inibidores da ECA tem sido relatada como sendo maior em pacientes negros de descendência africana do que em pacientes não-negros.

Pacientes que recebem concomitantemente inibidores da ECA e inibidores do alvo de rapamicina em mamíferos (mTOR) (por exemplo tensirolimo, sirolimo, everolimo), a terapia pode estar em risco aumentado de angioedema.

- **Reações anafilactoides durante dessensibilização**

Dois pacientes que estavam em tratamento de dessensibilização com veneno de *Hymenoptera* (veneno da vespa) sofreram reações anafilactoides com risco de vida. Essas reações foram evitadas quando a administração de inibidores da ECA foi temporariamente interrompida.

- **Reações anafilactoides durante a exposição a membranas**

Foram relatadas reações anafilactoides em pacientes dialisados com membrana de alto fluxo, sob tratamento com um inibidor da ECA. Foram também relatadas reações anafilactoides em pacientes submetidos à aferese de lipoproteínas de baixa densidade com absorção de sulfato de dextrano.

- **Hipotensão sintomática**

Assim como com outros inibidores da ECA, a hipotensão sintomática foi observada em casos raros, tipicamente em pacientes com depleção de sal ou de volume, como resultado de terapia diurética prolongada, dieta com restrição de sal, diálise, diarreia ou vômitos. A depleção de volume e/ou de sal deve ser corrigida antes do início do tratamento com Lotensin® H.

Lotensin® H deve ser utilizado com cautela em pacientes em tratamento simultâneo com outros anti-hipertensivos. O componente tiazídico de Lotensin® H pode potencializar a ação de outros fármacos anti-hipertensivos. Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, receber solução salina fisiológica intravenosamente (i.v.). O tratamento com Lotensin® H pode ser continuado assim que a pressão arterial e o volume tenham retornado ao normal.

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave, a terapia com inibidores da ECA pode causar hipotensão excessiva, que pode estar associada à oligúria e/ou azotemia progressiva e, raramente, com insuficiência renal aguda. Em tais pacientes, a terapia deve ser iniciada sob supervisão médica rigorosa, e eles devem ser acompanhados de perto durante as duas primeiras semanas do tratamento e sempre que houver aumento da dose do diurético ou do benazepril.

- **Função renal reduzida**

Lotensin® H deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença renal e doença renal grave [taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 30mL/min] (vide “Posologia e modo de usar”, “Contraindicações” e “Características farmacológicas”).

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar azotemia em pacientes com doença renal crônica.

Quando o sistema renina-angiotensina (SRA) é inibido pelo benazepril, podem ocorrer alterações na função renal em pacientes suscetíveis. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave, nos quais a função renal pode depender da atividade do sistema renina-angiotensina, o tratamento com inibidores da ECA, inclusive o benazepril, pode se associar a oligúria e/ou azotemia progressiva e, raramente, insuficiência renal aguda. Num pequeno estudo de pacientes hipertensos com estenose da artéria renal uni ou bilateral, o tratamento com benazepril está associado com aumento do nitrogênio ureico sanguíneo e creatinina sérica. Tais incrementos foram reversíveis com a descontinuação do benazepril, da terapia diurética ou de ambos. Se tais pacientes forem tratados com Lotensin® H, a função renal deve ser monitorada durante as primeiras semanas de terapia.

Alguns pacientes hipertensos com doença vascular renal pré-existente que recebiam benazepril não apresentaram aparentemente aumento do nitrogênio ureico sanguíneo e dos níveis de creatinina sérica, usualmente menores ou transitórios, especialmente quando o benazepril foi administrado com um diurético. Pode ser necessária a redução da dose de Lotensin® H. A avaliação do paciente hipertenso deve sempre incluir a avaliação da função renal (vide “Contraindicações”, “Posologia e modo de usar”).

O uso de inibidores da ECA, incluindo benazepril, ou de BRAs com alisquireno deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal grave (TFG menor que 30 mL/min) (vide “Interações medicamentosas - Duplo bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina com inibidores da ECA, BRAs ou alisquireno”).

- **Agranulocitose e neutropenia**

Outro inibidor da ECA, o captopril, tem demonstrado causar agranulocitose e depressão da medula óssea. Tais efeitos ocorrem com maior frequência em pacientes com insuficiência renal, especialmente se apresentam também doença vascular do colágeno, tais como lúpus eritematoso sistêmico ou esclerodermia. Não há dados suficientes, a partir dos estudos clínicos com benazepril, para demonstrar se este causa ou não incidência semelhante de agranulocitose. O acompanhamento da contagem das células brancas sanguíneas deve ser considerado em pacientes com doença vascular do colágeno, especialmente se a doença estiver associada com a função renal prejudicada.

- **Hepatite e insuficiência hepática**

Há relatos raros de hepatite predominantemente colestática e casos isolados de insuficiência hepática aguda, algumas delas fatais, em pacientes tratados com inibidores da ECA. O mecanismo não está esclarecido. Os pacientes em tratamento com inibidores da ECA que desenvolverem icterícia ou elevação acentuada das enzimas hepáticas devem interromper o uso do inibidor da ECA e estar sob observação médica.

- **Função hepática reduzida**

Lotensin® H deve ser utilizado com cautela em pacientes com função hepática reduzida ou com doença hepática progressiva.

Pequenas alterações no balanço hídrico e de eletrólitos podem desencadear coma hepático (vide “Advertências e precauções – Hepatite e insuficiência hepática”).

Nenhum ajuste da dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (vide “Propriedades farmacocinéticas”). Em pacientes cirróticos com ascite, assim como outros diuréticos, tiazídicos podem precipitar o desequilíbrio eletrolítico, encefalopatia hepática e síndrome hepatorrenal.

- **Lúpus eritematoso sistêmico**

Há relatos de que os diuréticos tiazídicos exacerbam ou ativam o lúpus eritematoso sistêmico.

- **Alteração de eletrólitos plasmáticos**

Foram observados, raramente, níveis plasmáticos elevados de potássio durante o tratamento com inibidores da ECA, incluindo benazepril. O tratamento com diuréticos tiazídicos está associado com hipopotassemia, hiponatremia e alcalose hipoclorêmica. Essas alterações causam algumas vezes um ou mais dos seguintes sintomas: boca seca, sede, fraqueza, sonolência, agitação, dores musculares ou cãimbras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e náusea. Os diuréticos tiazídicos podem causar o aparecimento de hipopotassemia ou agravar a hipopotassemia pré-existente. Os diuréticos tiazídicos devem ser administrados com precaução em pacientes com condições que envolvam perda de potássio reforçada, por exemplo, perda de sal, nefropatia e diminuição pré-renal (cardiogênico) da função renal. Correção da hipopotassemia e de qualquer hipomagnesemia coexistente é recomendada antes do início dos tiazídicos. As concentrações séricas de potássio e de magnésio devem ser verificadas periodicamente. Todos os pacientes que recebem diuréticos devem ser monitorados para o desequilíbrio eletrolítico, particularmente do potássio. A hipopotassemia pode também sensibilizar ou exacerbar a resposta cardíaca aos efeitos tóxicos dos glicosídeos cardíacos como a digoxina e digitoxina. O risco de hipopotassemia é maior em pacientes que sofrem de cirrose hepática, pacientes com diurese rápida, pacientes nos quais a administração oral de eletrólitos seja inadequada e pacientes que recebem simultaneamente tratamento com corticoides ou ACTH.

O tratamento com sais de potássio ou com diuréticos poupadões de potássio deve ser evitado em pacientes que estejam utilizando um inibidor da ECA e diurético tiazídico, incluindo-se Lotensin® H, a não ser que se considere necessário (vide “Interações medicamentosas”). Em todos os casos de tratamento combinado, a manutenção ou normalização do equilíbrio de potássio devem ser controladas de perto. Se a hipopotassemia é acompanhada por sinais clínicos (por exemplo, fraqueza muscular, paralisia ou alteração de ECG), Lotensin® H deve ser interrompido.

Os diuréticos tiazídicos podem causar o aparecimento da hiponatremia ou exacerbar a hiponatremia pré-existente. Em casos graves de pacientes com depleção de sódio e/ou depleção de volume, como aqueles que recebem altas doses de diuréticos, pode ocorrer hipotensão sintomática em casos raros após o início do tratamento com a hidroclorotiazida.

Hiponatremia, acompanhadas de sintomas neurológicos (náuseas, fraqueza, desorientação progressiva, apatia) tem sido observada em casos isolados. Diuréticos tiazídicos devem ser usados somente após a correção de qualquer sódio pré-existente e/ou depleção de volume, caso contrário, o tratamento deve ser iniciado sob estreita supervisão médica. O monitoramento regular da concentração sérica de sódio é recomendado.

Monitoramento dos eletrólitos séricos é especialmente indicado em idosos, em pacientes com ascite decorrente de cirrose hepática e em pacientes com edema secundário à síndrome nefrótica. Para esta última condição, Lotensin® H deve ser usado somente sob controle em pacientes normopotassêmicos sem sinais de depleção de volume ou hipoalbuminemia grave.

Assim como outros diuréticos, a hidroclorotiazida pode elevar o nível sérico de ácido úrico, devido a uma redução do clearance (depuração) do ácido úrico, podendo causar ou agravar a hiperuricemia e precipitar gota em pacientes suscetíveis.

- **Efeitos metabólicos**

Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem alterar a tolerância à glicose e aumentar os níveis séricos de colesterol e triglicérides.

Os tiazídicos diminuem a excreção urinária de cálcio e pode causar elevação discreta do cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos do metabolismo do cálcio. Uma vez que a hidroclorotiazida pode aumentar as concentrações séricas de cálcio, ela deve ser usada com precaução em pacientes com hipercalcemias. Hipercalcemias acentuada insensível à retirada do tiazídico ou maior ou igual a 12 mg/dL pode ser evidência de um processo subjacente independente de tiazídicos hipercalcêmicos.

Alterações patológicas na glândula paratireoide de pacientes com hipercalcemia e hipofosfatemia foram observadas em poucos pacientes durante tratamento prolongado com diuréticos tiazídicos. Se ocorrer hipercalcemia, é necessário um diagnóstico adicional de esclarecimento.

- **Tosse**

Tosse persistente não-produtiva tem sido relacionada à utilização de inibidores da ECA, presumivelmente pela inibição da degradação de bradicinina endógena. Essa tosse sempre desaparece com a interrupção da terapia. A tosse induzida por inibidores da ECA deve ser considerada no diagnóstico diferencial de tosse.

- **Cirurgia/ anestesia**

Antes de cirurgias, o anestesista deve ser informado de que o paciente está utilizando um inibidor da ECA. Durante a anestesia com agentes que induzem a hipotensão, os inibidores da ECA podem bloquear a formação da angiotensina II secundária à liberação compensatória de renina. A hipotensão decorrente desse mecanismo pode ser corrigida por expansão de volume.

- **Estenose mitral ou aórtica**

Assim como com todos os outros vasodilatadores, deve-se ter cuidado especial com pacientes portadores de estenose mitral ou aórtica.

- **Miopia aguda e glaucoma de ângulo fechado secundário**

Hidroclorotiazida, uma sulfonamida, tem sido associada com uma reação idiossincrática, resultando em miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem início agudo de acuidade visual diminuída ou dor ocular e ocorrem normalmente dentro de horas a semanas da iniciação do medicamento. Glaucoma de ângulo fechado agudo não tratado pode levar à perda permanente da visão.

O tratamento primário é descontinuar a hidroclorotiazida, o mais rapidamente possível. Atendimento médico imediato ou tratamento cirúrgico podem ser considerados necessários se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma de ângulo fechado agudo podem incluir uma história de alergia à penicilina ou sulfonamidas.

- **Outras**

Reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida são mais prováveis em pacientes com alergia e asma.

- **Duplo bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina (SRA)**

É necessário cautela durante a coadministração de inibidores da ECA, incluindo benazepril, com outros agentes que bloqueiam o SRA, tais como BRAs ou alisquireno (vide “Interações medicamentosas - Duplo bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina com inibidores da ECA, BRAs ou alisquireno”).

- **Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, lactação e fertilidade**

Mulheres com potencial para engravidar e gravidez

Lotensin® H é contraindicado durante a gravidez (vide “Contraindicações”).

Os inibidores da ECA podem causar morbidade e mortalidade fetal e neonatal, quando administrados a mulheres grávidas. Há vários relatos na literatura mundial.

A utilização de inibidores da ECA durante o segundo e o terceiro trimestres de gravidez tem sido associada com patologia fetal e neonatal, incluindo-se hipotensão, hipoplasia neonatal do crânio, anúria, insuficiência renal reversível ou irreversível e morte. Oligo-hidrâmnio, presumivelmente causado por insuficiência da função renal fetal, foi também relatado, o oligo-hidrâmnio nesses casos tem sido associado à contratura dos membros do feto, deformação craniofacial e desenvolvimento de pulmão hipoplásico. Prematuridade, retardo no crescimento intrauterino e canal arterial persistente foram também relatados, entretanto não está clara a correlação com a exposição a inibidores da ECA. Além disso, a utilização dos inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez foi associada ao risco potencialmente aumentado de defeitos de nascimento.

Quando for constatada a gravidez, o inibidor da ECA (incluindo Lotensin® H) deve ser descontinuado o quanto antes e se deve monitorar regularmente o desenvolvimento fetal. Os inibidores da ECA (incluindo o Lotensin® H) não devem ser utilizados em mulheres que planejam engravidar. Mulheres em idade fértil devem ser alertadas quanto ao risco potencial e se deve apenas administrar os inibidores da ECA (incluindo o Lotensin® H) após aconselhamento médico e deve-se considerar os riscos e benefícios individuais.

Tiazídicos podem atravessar a placenta, e as concentrações atingidas na veia umbilical se aproximam às do plasma materno. Hidroclorotiazida, como outros diuréticos, pode causar hipoperfusão placentária. O fármaco se acumula no líquido amniótico, atingindo concentrações até 19 vezes maiores que as do plasma na veia umbilical. O uso de tiazídicos durante a gravidez está associado com um risco de icterícia fetal ou neonatal ou trombocitopenia. Como eles não impedem ou alteram o curso da EPH (edema, proteinúria, hipertensão)-gestosis (pré-eclampsia), esses fármacos não

devem ser utilizados para tratar a hipertensão em mulheres grávidas. O uso de hidroclorotiazida para outras indicações (por exemplo, doenças do coração) na gravidez deve ser evitado.

Amamentação

Lotensin® H não é recomendada em mulheres que estejam amamentando.

O benazepril e o benazeprilate são excretados no leite materno, mas suas concentrações máximas foram de apenas 0,3% das concentrações medidas no plasma. A fração de benazeprilate que atinge a circulação sistêmica da criança pode ser negligenciável. A hidroclorotiazida é excretada no leite materno, o que pode impedir a lactação.

Evite o uso em mães que estão amamentando.

Fertilidade

Não existem dados de fertilidade humana para a hidroclorotiazida. Em estudos com animais, o cloridrato de benazepril e hidroclorotiazida em monoterapia ou em combinação não tiveram nenhum efeito sobre a fertilidade e concepção.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Assim como com outros medicamentos anti-hipertensivos, recomenda-se cautela ao dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes idosos: não há restrições de uso deste medicamento a pacientes idosos. Vide “Posologia e modo de usar” para pacientes idosos.

Crianças: este produto é contraindicado para crianças. Vide “Posologia e modo de usar” para crianças. Este medicamento deverá ser utilizado somente por adultos com idade superior a 18 anos.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

Este medicamento pode causar dopping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação comum para ambos os componentes

- **Lítio:** Foram relatados níveis séricos de lítio aumentados e sintomas de toxicidade com lítio em pacientes que utilizavam inibidores da ECA, inclusive o benazepril, durante tratamento com lítio. Como o clearance (depuração) renal do lítio é reduzido pelos diuréticos tiazídicos, o risco de toxicidade com lítio é consequentemente aumentado ainda mais quando, assim como no tratamento com Lotensin® H, um diurético tiazídico é administrado com um inibidor da ECA. Deve-se ter cautela quando Lotensin® H e lítio forem administrados simultaneamente e recomenda-se o monitoramento frequente dos níveis séricos de lítio.
- **AINEs e inibidores seletivos da COX-2:** A administração concomitante de AINEs (por exemplo, derivados do ácido salicílico, indometacina) pode diminuir a atividade diurética e anti-hipertensiva da hidroclorotiazida. Hipovolemia concomitante pode induzir insuficiência renal aguda. Tem sido demonstrado que o efeito hipotensor dos inibidores da ECA pode ser reduzido quando administrado concomitantemente com a indometacina e outros anti-inflamatórios não-esteroidais. Em um ensaio clínico controlado, a indometacina não interferiu com o efeito anti-hipertensivo do benazepril e nenhuma interação farmacocinética foi observada entre o ácido acetilsalicílico e o benazepril em voluntários saudáveis. A combinação de anti-inflamatórios não-esteroidais e inibidores da ECA (incluindo benazepril) pode aumentar o risco de insuficiência renal e hiperpotasssemia. Assim, o monitoramento da função renal e nível de potássio é recomendado.
- **Outros medicamentos anti-hipertensivos:** Lotensin® H pode potencializar a ação anti-hipertensiva de outros medicamentos anti-hipertensivos (por exemplo, derivados do curare, guanetidina, metildopa, betabloqueadores, vasodilatadores, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da ECA e BRAs e DRIs).

benazepril

- **Duplo bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina com inibidores da ECA, BRAs ou alisquireno:** O uso concomitante de inibidores da ECA, incluindo benazepril, com outros agentes que atuam no SRA está associado com um aumento na incidência de hipotensão, hiperpotasssemia e alterações na função renal comparado à monoterapia. É recomendado o monitoramento da pressão arterial, função renal e eletrólitos em pacientes que utilizam Lotensin® H e outros agentes que afetam o SRA (vide “Advertências e precauções”). O uso concomitante de inibidores da ECA, incluindo benazepril, ou de BRAs com alisquireno deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal grave (TFG menor que 30 mL/min) (vide “Advertências e precauções”). O uso concomitante de inibidores da ECA, incluindo benazepril, ou de BRAs com alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes tipo 2 (vide “Contraindicações”).

- **Medicamentos causadores de hiperpotassemia:** O uso concomitante de diuréticos poupadões de potássio (ex.: espironolactona, triantereno e amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio e outros fármacos (por exemplo, ciclosporina, heparina), não é recomendado para pacientes que recebem inibidores da ECA (incluindo benazepril), uma vez que podem aumentar o risco de hiperpotasssemia. Entretanto, se a comedicação for considerada necessária, aconselha-se o monitoramento do potássio sérico.
- **Antidiabéticos:** Pacientes diabéticos recebendo um inibidor da ECA, inclusive o benazepril, concomitantemente com insulina ou antidiabéticos orais, podem, em casos raros, desenvolver hipoglicemia. Portanto, tais pacientes devem ser advertidos sobre a possibilidade de reações hipoglicêmicas, além de receberem monitoramento adequado.
- **Eritropoietina:** A resposta de pacientes à eritropoetina pode diminuir quando usado concomitantemente com inibidores da ECA (inclusive benazepril).
- **Fármacos que causam angioedema:** O risco de angioedema pode ser aumentado em pacientes que receberam a coadministração de inibidores da ECA e inibidores da dipeptidil peptidase-IV (vildagliptina, por exemplo) ou inibidores de mTOR (por exemplo tensirolimo, sirolimo, everolimo) (vide “Advertências e precauções”).
- **Probenecida:** Um pré-tratamento com probenecida pode aumentar a resposta farmacodinâmica dos inibidores da ECA. O ajuste da dose pode ser necessário.
- **Ouro:** Foram relatadas raramente reações nitritoídes (os sintomas incluem vermelhidão facial, náusea, vômitos e hipotensão) em pacientes em terapia concomitante com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e inibidores da ECA.

hidroclorotiazida

- **Relaxantes musculoesqueléticos:** Tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, potencializam a ação dos relaxantes musculoesqueléticos tais como os derivados do curare.
- **Fármacos que afetam o nível sérico de potássio:** O uso concomitante de diuréticos com corticosteróides, ACTH, anfotericina, carbinoxolona, penicilina G, derivados do ácido salicílico ou antiarrítmicos podem aumentar o efeito hipopotassêmico (vide “Advertências e precauções”).
- **Fármacos que afetam o nível sérico de sódio:** O uso concomitante de fármacos como antidepressivos, antipsicóticos, antiepilepticos, etc, podem intensificar o efeito hiponatrêmico de diuréticos. Cuidado é recomendado em administração a longo prazo destes medicamentos (vide “Advertências e precauções”).
- **Glicosídeos digitálicos:** A hipopotassemia ou a hipomagnessemia induzidas por tiazídicos pode ocorrer como efeito não desejado, favorecendo o início de arritmia cardíaca induzida por digitálicos (vide “Advertências e precauções”).
- **Agentes antidiabéticos:** Os diuréticos tiazídicos, inclusive a hidroclorotiazida, podem alterar a tolerância à glicose. Pode se tornar necessário um reajuste na dose de insulina ou do antidiabético oral.
- **Alopurinol:** A administração concomitante de diuréticos tiazídicos (incluindo a hidroclorotiazida) pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.
- **Amantadina:** A administração concomitante de diuréticos tiazídicos (incluindo a hidroclorotiazida) pode aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantadina.
- **Agentes antineoplásicos (ex.: ciclofosfamida, metotrexato):** O uso concomitante de diuréticos tiazídicos pode reduzir a excreção renal de agentes citotóxicos e aumentar os seus efeitos mielossupressores.
- **Agentes anticolinérgicos:** A biodisponibilidade dos diuréticos tiazídicos pode ser aumentada por agentes anticolinérgicos (ex.: atropina, biperideno), aparentemente devido a uma diminuição da motilidade gastrintestinal. Por outro lado os agentes procinéticos como cisaprida podem diminuir a biodisponibilidade dos diuréticos tiazídicos.

- **Resinas de troca iônica:** A absorção de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, é diminuída pela colestiramina ou colesterol. No entanto, escalonando a dose de hidroclorotiazida e resina de tal modo que a hidroclorotiazida é administrada pelo menos 4 horas antes ou 4-6 horas após a administração de resinas, potencialmente minimiza a interação.
- **Vitamina D:** O uso concomitante de diuréticos tiazídicos pode diminuir a excreção urinária de cálcio, e a coadministração de vitamina D pode potencializar o aumento do cálcio sérico.
- **Ciclosporina:** O tratamento concomitante com diuréticos pode aumentar o risco de hiperuricemia e complicações do tipo gota.
- **Sais de cálcio:** O uso concomitante de diuréticos tiazídicos pode levar a hipercalcemia por aumento da reabsorção tubular de cálcio.
- **Diazóxido:** Os diuréticos tiazídicos podem aumentar o efeito hiperglicemiante do diazóxido.
- **Metildopa:** Há relatos na literatura de anemia hemolítica ocorrida com o uso concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.
- **Álcool, barbitúricos ou narcóticos:** A administração concomitante de diuréticos tiazídicos com álcool, barbitúricos ou narcóticos pode potencializar a hipotensão ortostática.
- **Aminas vasopressoras:** A hidroclorotiazida pode reduzir a resposta às aminas vasopressoras, como noradrenalina, mas o significado clínico deste efeito não é suficiente para impedir o seu uso.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Lotensin® H deve ser mantido a temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da umidade.

O prazo de validade dos comprimidos é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

Aspecto

Lotensin® H 5 + 6,25: comprimidos revestidos na cor branca, com forma ovaloide.

Lotensin® H 10 + 12,5: comprimidos revestidos na cor rosa claro, com forma ovaloide.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Os comprimidos de Lotensin® H não podem ser partidos ou mastigados e devem ser ingeridos com um pouco de líquido.

Posologia na população em geral

- **Terapia de primeira linha** - a dose inicial recomendada para pacientes com hipertensão leve a moderada é de um comprimido ao dia de Lotensin® H 5 + 6,25 mg. Se a pressão arterial não puder ser mantida sob controle com tal dose, a mesma pode ser aumentada em intervalos de 3 a 4 semanas para até 20 + 25 mg uma vez ao dia. Em pacientes com hipertensão grave ou de difícil controle, pode ser considerada a utilização de benazepril 20 mg mais hidroclorotiazida 25 mg duas vezes ao dia. Se a redução da pressão arterial for ainda inadequada, pode ser administrado um fármaco anti-hipertensivo adicional. Não é recomendada a administração concomitante de outro diurético.
- **Terapia de segunda linha** - em pacientes que não respondem adequadamente à monoterapia com inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), pode-se obter uma substancial redução da pressão arterial com a mudança do tratamento para Lotensin® H. Pacientes que utilizam 10 mg de benazepril uma vez ao dia podem mudar para Lotensin® H 10 + 12,5 mg uma vez ao dia.

Pacientes que já fazem uso da hidroclorotiazida ou de outro diurético tiazídico, sem atingir o controle adequado da pressão arterial, podem obter uma substancial redução da pressão arterial com a mudança do tratamento para Lotensin® H. Em tais pacientes, uma posologia cautelosa ou redução da dose deve ser considerada quando Lotensin® H é iniciado particularmente em pacientes severamente depletados de sódio e/ou com depleção de volume. Isso pode incluir a redução da dose ou suspensão temporária do tratamento com diurético (por exemplo, 2 a 3 dias), a fim de evitar a hipotensão excessiva. Volume e/ou depleção de sal devem ser corrigidos antes de iniciar a terapia com Lotensin® H (vide “Advertências e precauções”). Pacientes previamente em tratamento com hidroclorotiazida 25 mg ou 50 mg uma vez por dia devem ser iniciados em 10/12,5 mg de Lotensin® H, após o qual a dose pode ser ajustada conforme necessário.

Pacientes nos quais a pressão arterial esteja adequadamente controlada com 25 mg de hidroclorotiazida diariamente, mas que têm perda de potássio significativa com tal posologia, podem atingir o controle equivalente da pressão arterial, sem distúrbios eletrolíticos, se o tratamento for alterado para Lotensin® H 5 + 6,25 mg. Os níveis de potássio devem, todavia, ser monitorados (vide “Advertências e precauções”).

- **Terapia de reposição** - a combinação livre de benazepril e hidroclorotiazida, administrada em comprimidos separados, pode ser substituída por Lotensin® H. Se já for obtida uma redução adequada da pressão arterial com a combinação livre, o tratamento pode ser alterado para Lotensin® H com a mesma dose de benazepril.

População especial

- **Utilização em pacientes geriátricos (65 anos de idade ou acima) e na insuficiência renal**

Em estudos clínicos, não foram observadas diferenças em eficácia ou segurança entre pacientes idosos e mais jovens tratados com Lotensin® H. A dose usual de Lotensin® H, definida de acordo com a resposta clínica, é recomendada para pacientes com clearance (depuração) de creatinina maior que 30 mL/min (creatinina plasmática cerca de menor que 3 mg/dL ou 265 micromol/L). A dose deve ser determinada cuidadosamente em pacientes idosos e/ou com insuficiência renal moderada [clearance (depuração) de creatinina de 30 a 60 mL/min] (vide “Propriedades farmacocinéticas”). Em pacientes com insuficiência renal grave [clearance (depuração) de creatinina menor ou igual a 30 mL/min] e que necessitem de tratamento com um diurético, é preferível administrar o benazepril com um diurético de alça, em lugar de um diurético tiazídico. Lotensin® H não é recomendado, portanto, a pacientes com insuficiência renal grave (vide “Advertências e precauções”). O tratamento com a hidroclorotiazida é contraindicado em pacientes com anúria (vide “Contraindicações”).

- **Insuficiência hepática**

Nenhum ajuste da dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide “Características farmacológicas”). Em pacientes cirróticos com ascite, assim como outros diuréticos, tiazídicos podem precipitar o desequilíbrio eletrolítico, encefalopatia hepática e síndrome hepatorenal (vide “Advertências e precauções”).

- **Pacientes pediátricos**

A segurança e a eficácia de Lotensin® H em crianças não foram estabelecidas.

Caso o paciente se esqueça de tomar uma dose do medicamento, deverá tomar assim que se lembrar. Se estiver quase no horário da próxima dose, o paciente não deverá tomar a dose esquecida, e deverá tomar a próxima dose no horário usual.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estimativas de frequência: muito rara < 0,01%, rara ≥ 0,01% a < 0,1%; incomum ≥ 0,1% a < 1%; comum ≥ 1% a < 10%; muito comum ≥ 10%.

As reações adversas ocorridas com Lotensin® H foram as mesmas relatadas com o benazepril ou com a hidroclorotiazida e foram normalmente leves e transitórias. As reações adversas relatadas com Lotensin® H estão indicadas a seguir (Tabela 1):

Tabela 1 Reações adversas reportadas com Lotensin® H de diversas fontes

| Distúrbios do sistema imunológico | |
|--|--|
| Raras: | Angioedema, edema de lábio e/ou face (vide “Advertências e precauções - Reações anafilactoides e relacionadas”). |
| Distúrbios metabólicos e nutricionais | |
| Rara: | Hipopotassemia. |

| | |
|--|--|
| Muito rara: | Hiponatremia. |
| Distúrbios psiquiátricos | |
| Raras: | Nervosismo, ansiedade, insônia. |
| Distúrbios do sistema nervoso | |
| Comum: | Cefaleia, tontura. |
| Raras: | Vertigem, parestesia, sonolência. |
| Muito rara: | Zumbido, disgeusia. |
| Distúrbios cardíacos | |
| Comum: | Palpitações. |
| Raro: | Dores no peito. |
| Distúrbios vasculares | |
| Comuns: | Hipotensão ortostática, vermelhidão. |
| Rara: | Hipotensão. |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais | |
| Comuns: | Tosse, distúrbios respiratórios. |
| Distúrbios Gastrintestinais | |
| Comum: | Distúrbios gastrintestinais. |
| Raras: | Diarreia, constipação, náusea, vômito, dor abdominal. |
| Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo | |
| Comuns: | Rash (erupção cutânea), prurido, fotossensibilidade. |
| Distúrbios do tecido musculoesquelético e conjuntivo | |
| Raras: | Artralgia, artrite, mialgia, dor musculoesquelética. |
| Distúrbios renais e urinários | |
| Comum: | Polaquiúria. |
| Distúrbios gerais e condições no local de administração | |
| Comum: | Fadiga. |
| Laboratoriais | |
| Raras: | Aumento da ureia e creatinina séricas, que foi reversível com a descontinuação da terapia. Essas reações são de ocorrência mais provável em pacientes com estenose da artéria renal (vide "Advertências e precauções"), aumento do ácido úrico sérico. |

Valores laboratoriais

Pequenas elevações do nitrogênio ureico sanguíneo (NUS) e da creatinina sérica, reversíveis com a descontinuação da terapia, foram observadas em pacientes tratados com a associação de benazepril 20 mg mais hidroclorotiazida 25 mg ou em doses maiores (vide "Advertências e precauções"). Uma pequena redução no potássio sérico médio foi observada em alguns estudos clínicos e apenas 0,2% dos pacientes tratados com Lotensin® H desenvolveram hipopotassemia (mais que 0,5 mmol/L abaixo da faixa normal). Hiponatremia, elevação do ácido úrico e redução da hemoglobina foram também relatados em pacientes tratados com Lotensin® H.

Informações adicionais sobre os componentes individuais

As reações adversas conhecidas de ocorrerem com cada componente administrado individualmente, mas que não tenham sido relatados acima também podem ocorrer durante o tratamento com Lotensin® H (vide subseções "benazepril" e "hidroclorotiazida").

benazepril

Com benazepril em monoterapia e/ou outros inibidores da ECA, foram relatadas as seguintes reações adversas adicionais:

Tabela 2 Reações adversas relatadas com benazepril

| | |
|---|---|
| Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático | |
| Muito raras: | Anemia hemolítica, trombocitopenia (vide “Advertências e precauções - Agranulocitose e neutropenia”). |
| Distúrbios cardíacos | |
| Raras: | Arritmia, angina pectoris. |
| Muito rara: | Infarto do miocárdio. |
| Distúrbios gastrintestinais | |
| Muito rara: | Pancreatite. |
| Distúrbios hepatobiliares | |
| Raras: | Icterícia colestática, hepatite (predominantemente colestática) (vide “Advertências e precauções – Hepatite e insuficiência hepática”). |
| Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo | |
| Rara: | Pênfigo. |
| Muito rara: | Síndrome de Stevens-Johnson. |
| Distúrbios renais e urinários | |
| Muito rara: | Insuficiência da função renal. |

Reações adversas com benazepril de experiências pós-comercialização

As reações adversas a seguir (Tabela 3) foram identificadas baseadas em experiências pós-comercialização. Devido à estas reações terem sido relatadas voluntariamente por uma população de tamanhos incertos, não é sempre possível estimar de forma confiável nestas frequências.

Tabela 3 Reações adversas com benazepril de experiência pós-comercialização (frequência não conhecida)

| | |
|---|--|
| Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático | |
| | Agranulocitose, neutropenia. |
| Distúrbios do sistema imunológico | |
| | Angioedema do intestino delgado, reações anafilactoides. |
| Distúrbios do metabolismo e de nutrição | |
| | Hiperpotassemia. |
| Distúrbios oculares | |
| | Deficiência visual (vide “Advertências e precauções”). |

hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida tem sido extensivamente prescrita há muitos anos, algumas vezes em doses maiores que as contidas em Lotensin® H. As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas em pacientes tratados com diuréticos tiazídicos isoladamente, incluindo-se a hidroclorotiazida:

Tabela 4 Reações adversas com hidroclorotiazida

| | |
|---|--|
| Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático | |
| Raras: | Trombocitopenia, em alguns casos com púrpura. |
| Muito raras: | Leucopenia, agranulocitose, insuficiência da medula óssea, anemia hemolítica. |
| Distúrbios do sistema imunológico | |
| Muito raras: | Vasculite necrosante, reações de hipersensibilidade, desconforto respiratório incluindo pneumonite e edema pulmonar. |

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. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Não há dados específicos disponíveis sobre o tratamento de superdose com Lotensin® H.

Em envenenamentos causados por uma superdose de hidroclorotiazida, podem ocorrer os seguintes sinais e sintomas: tontura, náusea, sonolência, hipovolemia, hipotensão e alterações eletrolíticas associadas a arritmias cardíacas e espasmos musculares. Embora haja experiências muito limitadas de superdose com benazepril, o principal sintoma clínico esperado é hipotensão acentuada, que pode ser associado a distúrbios de eletrólitos e insuficiência renal.

Conduta

Não há antídotos específicos tanto para a hidroclorotiazida como para o benazepril. As medidas gerais de suporte devem ser aplicadas em todos os casos de superdose.

Embora o metabólito ativo benazeprilate seja pouco dialisável, tal prática deve ser considerada em pacientes com superdose com insuficiência renal agravada, de modo a manter a eliminação normal (vide “Advertências e precauções”).

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

Dizeres legais

MS – 1.0068. 0063

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS 28.10.14

2014-PSB/GLC-0711-s

VPS4

Esta bulha foi aprovada pela Anvisa em 22/12/2014.

Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|--|--|------------------|--|-------------------|---|------------------|---|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 22/04/2014 | 0301719142 | MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 22/04/2014 | 0301719142 | MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 22/04/2014 | - Dizeres Legais | VP2 / VPS2 | - 5 MG + 6,25 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 - 10 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 |
| 28/11/2014 | 1072049149 | MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 28/11/2014 | 1072049149 | MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 28/11/2014 | <ul style="list-style-type: none"> - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Interações medicamentosas <ul style="list-style-type: none"> - Reações adversas - O que devo saber antes de usar esse medicamento? - Quais os males que esse medicamento pode me causar? | VP3 / VPS3 | - 5 MG + 6,25 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 - 10 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 |
| 15/01/2015 | | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 14/11/2014 | 1031945140 | Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Convencional c/ prazo análise. | 22/12/2014 | - Dizeres Legais | VP4 / VPS4 | - 5 MG + 6,25 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 - 10 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 |

Lotensin H (cloridrato de benazepril + hidroclorotiazida) / Comprimidos revestidos / 5 + 6,25 mg e 10 mg + 12,5 mg