

ZESTRIL®
lisinopril di-hidratado

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ZESTRIL®
lisinopril di-hidratado

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 5 mg, 10 mg ou 20 mg em embalagens com 30 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **ZESTRIL** contém 5,45 mg, 10,89 mg ou 21,78 mg de lisinopril di-hidratado equivalente a 5 mg, 10 mg ou 20 mg de lisinopril anidro, respectivamente.

Excipientes: manitol, estearato de magnésio, amido de milho, amido de milho pré-gelatinizado, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado e óxido férrico.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hipertensão

ZESTRIL é indicado para o tratamento da hipertensão essencial e renovascular. Pode ser usado como monoterapia ou associado a outras classes de agentes anti-hipertensivos.

Insuficiência Cardíaca Congestiva

ZESTRIL é indicado para o controle da insuficiência cardíaca congestiva, como tratamento adjuvante com diuréticos e, quando apropriado, digitálicos. Doses elevadas reduzem o risco de mortalidade e hospitalização.

Infarto Agudo do Miocárdio

ZESTRIL é indicado para o tratamento de pacientes hemodinamicamente estáveis que sofreram infarto agudo do miocárdio nas últimas 24 horas, para prevenir o desenvolvimento subsequente de disfunção do ventrículo esquerdo ou insuficiência cardíaca, além de melhorar a sobrevida. Os pacientes devem receber, apropriadamente, o tratamento padrão recomendado tal como: trombolíticos, ácido acetilsalicílico e beta-bloqueadores.

Complicações Renais e Retinianas de Diabetes Mellitus

ZESTRIL reduz a taxa de excreção urinária de albumina em pacientes diabéticos normotensos insulino-dependentes e em pacientes diabéticos hipertensos não insulino-dependentes que apresentam nefropatia incipiente caracterizada por microalbuminúria. **ZESTRIL** reduz o risco de progressão de retinopatia em pacientes diabéticos normotensos insulino-dependentes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hipertensão

Em dois estudos de dose-resposta, 438 pacientes portadores de hipertensão leve a moderada receberam **ZESTRIL** uma vez ao dia. A pressão foi verificada após 24 horas. Apesar de já haver resposta com 5 mg/dia em alguns pacientes, a eficácia foi maior nas doses de 10, 20 e 80 mg/dia. Em estudos controlados, 20 a 80 mg de **ZESTRIL** foram comparados com 12,5 a 50 mg/dia de hidroclorotiazida e 50 a 200 mg/dia de atenolol em pacientes com hipertensão leve a moderada e com metoprolol 100 a 200

mg/dia em pacientes portadores de hipertensão, moderada a grave. **ZESTRIL** foi superior à hidroclorotiazida e semelhante ao atenolol e metoprolol na redução da pressão diastólica e foi superior às três medicações na redução da pressão sistólica (Herpin D, Conte D. *J Hum Hypertens.* 1989; 3: 11; Bethesda, Md: National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH Publication 03-5233. May 2003).

Insuficiência Cardíaca Congestiva

O efeito de **ZESTRIL** na mortalidade e morbidade em insuficiência cardíaca congestiva foi estudado, comparando-se uma dose alta (32,5 mg ou 35 mg uma vez ao dia) com uma dose baixa (2,5 mg ou 5 mg uma vez ao dia). Em um estudo realizado com 3164 pacientes, durante período médio de 46 meses de acompanhamento, a dose alta de **ZESTRIL** produziu, no tempo final combinado, uma redução de 12% do risco de mortalidade e hospitalização de todas as possíveis causas ($p = 0,002$), e uma redução de 8% do risco de mortalidade de todas as possíveis causas e de hospitalização cardiovascular ($p = 0,036$) em comparação com a dose baixa. Foram observadas reduções no risco de mortalidade de todas as causas (8%; $p = 0,128$) e de mortalidade cardiovascular (10%; $p = 0,073$). Em uma análise *post-hoc*, o número de hospitalizações por insuficiência cardíaca foi reduzido em 24% ($p = 0,002$) em pacientes tratados com a dose alta de **ZESTRIL** em comparação com a dose baixa. Os benefícios sintomáticos foram similares em pacientes tratados com doses altas e baixas de **ZESTRIL**.

Os resultados do estudo mostraram que os perfis globais de eventos adversos para pacientes tratados com dose alta ou baixa de **ZESTRIL** foram similares quanto à natureza e ao número. Eventos previsíveis resultantes da inibição da ECA, tais como, hipotensão ou função renal alterada, foram controláveis e raramente levaram a descontinuação do tratamento. Tosse foi menos frequente em pacientes tratados com dose elevada de **ZESTRIL** em comparação com dose baixa. (Packer M *et al.* *Eur Heart J* 1998; 19; 142 Abstract 905; Packer M *et al.* *Circulation* 1999; 100; 2312)

Infarto Agudo do Miocárdio

No estudo GISSI-3, o qual foi usado um desenho fatorial 2 x 2 para comparar os efeitos de **ZESTRIL** e gliceril trinitrato usados sozinhos ou em combinação por 6 semanas comparados com controle em 19.394 pacientes nos quais foi administrado tratamento dentro de 24 horas após um infarto agudo do miocárdio, **ZESTRIL** produziu uma redução estatisticamente significativa do risco da mortalidade de 11% *versus*

controle ($2p = 0,03$). A redução do risco com uso de gliceril trinitrato não foi significativa, mas a combinação de **ZESTRIL** e gliceril trinitrato produziu uma significativa redução do risco de mortalidade de 17% *versus* controle ($2p = 0,02$). Em um subgrupo de idosos (idade > 70 anos) e mulheres, pré-definidos como pacientes de alto risco de mortalidade, um benefício significativo foi observado para combinação dos desfechos de mortalidade e função cardíaca. A combinação dos desfechos para todos os pacientes, como também os subgrupos de alto risco, também demonstrou benefício significativo para os tratamentos com **ZESTRIL** aos 6 meses ou **ZESTRIL** mais gliceril trinitrato por 6 semanas, indicando os efeitos preventivos para **ZESTRIL**. Como esperado para qualquer tratamento com vasodilatadores, o aumento das incidências de hipotensão e disfunção renal estão associados ao tratamento com **ZESTRIL**, mas não estão associados a um aumento proporcional da mortalidade (Gissi-3 study Investigators. Lancet 1994; 343: 115; Gissi-3 study Investigators. Am J Coll Cardiol 1996; 27: 337).

Complicações Renais e Retinianas de Diabetes Mellitus

Pode-se prevenir praticamente todas as complicações do diabetes com os inibidores da ECA. Em pacientes portadores de diabetes do tipo I e microalbuminúria, que receberam lisinopril apresentaram um risco menor de progressão para macroalbuminúria e esse efeito se manteve quando ajustado para as variações na pressão arterial. Houve também a diminuição do risco para progressão em pacientes já com macroalbuminúria.

O tratamento com inibidores da ECA está associado a menores níveis de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) em pacientes portadores de retinopatia proliferativa diabética e estudos sugerem um forte potencial de uso dos inibidores da ECA no tratamento da retinopatia diabética. (Bell DSH Endocr Prac 2001; 7: 59; Chaturvedi-N *et al.* Lancet 1997; 351 (9095): 28; Hogeboom van Buggenum IM *et al.* Diabetologia 2002; 45: 203; Moravski C J *et al.* Am J Pathol. 2003; 162: 151). Em um estudo clínico duplo-cego, randomizado, multicêntrico o qual comparou **ZESTRIL** com um bloqueador dos canais de cálcio em 335 pacientes hipertensos e com diabetes tipo 2 com nefropatia incipiente caracterizada pela microalbuminúria, **ZESTRIL** 10 a 20 mg administrado uma vez ao dia por 12 semanas, reduziu a pressão sistólica/diastólica em 13/10 mmHg e o valor de excreção urinária de albumina em 40%. Quando comparado com bloqueadores dos canais de cálcio, os quais produzem uma redução similar da pressão sanguínea, todos os pacientes tratados com **ZESTRIL** mostraram uma redução significativamente maior

nos níveis de excreção urinária de albumina, demonstrando que a ação inibitória da ECA de **ZESTRIL** reduziu a microalbuminúria por um mecanismo direto nos tecidos renais além do seu efeito hipotensor (Agardh CD *et al.* J Hum Hypertens 1996; 10: 185).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O lisinopril é um inibidor da peptidil dipeptidase. Ele inibe a enzima conversora da angiotensina (ECA) que catalisa a conversão da angiotensina I ao peptídeo vasoconstritor, angiotensina II. A angiotensina II estimula também a secreção de aldosterona pelo córtex da adrenal. A inibição da ECA resulta em concentrações diminuídas de angiotensina II, as quais resultam em diminuição da atividade vasopressora e redução da secreção de aldosterona. A diminuição tardia da aldosterona pode resultar em um aumento da concentração sérica de potássio.

Acredita-se que o mecanismo pelo qual o lisinopril diminui a pressão arterial é principalmente a supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Entretanto, o lisinopril é eficaz na redução da pressão arterial mesmo em pacientes hipertensos com baixa renina. A ECA é idêntica à cininase II, enzima que degrada a bradicinina. Ainda não está elucidado se níveis aumentados de bradicinina, um potente peptídeo vasodilatador, exercem papel importante sobre os efeitos terapêuticos do lisinopril.

É sabido que a ECA está presente no endotélio e que a atividade aumentada da ECA em pacientes diabéticos, que resulta na formação de angiotensina II e destruição de bradicinina, potencializa os danos ao endotélio causados por hiperglicemia. Os inibidores da ECA, incluindo lisinopril, inibem a formação de angiotensina II e a degradação da bradicinina, melhorando consequentemente a disfunção endotelial.

Os efeitos de lisinopril na taxa de excreção urinária de albumina e na progressão de retinopatia em pacientes diabéticos são mediados pela redução na pressão sanguínea, bem como pelo mecanismo direto nos tecidos retinal e renal.

Propriedades Farmacocinéticas

- Absorção

Após administração oral de lisinopril, o pico de concentração sérica ocorre em cerca de 7 horas, apesar de haver uma tendência a um pequeno retardo no tempo para alcançar o pico de concentração sérica em pacientes com infarto agudo do miocárdio. Baseado na recuperação urinária, a extensão média de absorção de lisinopril é de aproximadamente 25%, com variações entre os pacientes (6-60%) em todas as doses testadas (5-80 mg). A biodisponibilidade absoluta é reduzida em aproximadamente 16% em pacientes com insuficiência cardíaca. A absorção de lisinopril não é afetada pela presença de alimentos.

- Distribuição

O lisinopril parece não ligar-se às outras proteínas séricas, diferentemente da enzima conversora de angiotensina circulante (ECA). Estudos em ratos indicam que o lisinopril pouco atravessa a barreira hematoencefálica.

- Eliminação

O lisinopril não é metabolizado e o fármaco absorvido é inteiramente excretado inalterado na urina. Em doses múltiplas, o lisinopril possui uma meia-vida efetiva de acúmulo de 12,6 horas. A depuração plasmática de lisinopril em pacientes sadios é de aproximadamente 50 mL/min. O declínio das concentrações séricas exibe uma fase terminal prolongada que não contribui para o acúmulo do fármaco. Essa fase terminal provavelmente representa ligações saturadas à ECA e não é proporcional à dose.

- Insuficiência hepática

O comprometimento da função hepática em pacientes com cirrose resultou na diminuição da absorção de lisinopril (cerca de 30% determinado pela recuperação urinária) e um aumento na exposição (aproximadamente 50%) comparada a voluntários sadios devido à diminuição da depuração plasmática.

- Insuficiência renal

O comprometimento da função renal diminui a eliminação de lisinopril, que é excretado via renal, mas essa diminuição torna-se clinicamente importante somente quando a velocidade de filtração glomerular é menor que 30 mL/min.

Tabela 1: Parâmetros farmacocinéticos de lisinopril para diferentes grupos de pacientes renais após administração de múltiplas doses de 5 mg

Função renal avaliada pelo clearance de creatinina	n	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	ASC _{0-24h} (ng.h/mL)	t _{1/2} (h)
> 80 mL/min	6	40,3	6	492 +/- 172	6,0 +/- 1,1
30-80 mL/min	6	36,6	8	555 +/- 364	11,8 +/- 1,9
5-30 mL/min	6	106,7	8	2228 +/- 938	19,5 +/- 5,2

Com um *clearance* de creatinina de 30-80 mL/min, o valor da ASC média aumentou apenas 13%, enquanto que o valor médio da ASC aumentou 4-5 vezes com o *clearance* de creatinina de 5-30 mL/min.

O lisinopril pode ser removido por diálise. Durante 4 horas de hemodiálise, a concentração plasmática média de lisinopril diminuiu em 60%, com uma depuração da diálise entre 40 e 55 mL/min.

- Insuficiência cardíaca

Pacientes com insuficiência cardíaca têm uma maior exposição de lisinopril comparado com voluntários sadios (um aumento da média ASC de 125%), mas baseado na recuperação urinária de lisinopril, há uma redução da absorção de aproximadamente 16% comparada com voluntários sadios.

- Idosos

Pacientes idosos apresentam níveis sanguíneos mais elevados e valores da ASC mais elevados (aumento de aproximadamente 60%) em comparação com pacientes mais jovens.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ZESTRIL é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao lisinopril ou aos outros componentes da fórmula, pacientes com histórico de angioedema relacionado ao tratamento prévio com inibidor da ECA, pacientes com angioedema hereditário ou idiopático, no segundo e terceiro trimestres de gestação, em combinação com medicamentos contendo alisquireno para pacientes com diabetes mellitus (tipo I e II) ou com insuficiência renal moderada a grave ($TGF < 60mL/min/1,73m^2$).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Neutropenia/agranulocitose

O captopril, outro inibidor da ECA, tem mostrado causar agranulocitose e depressão da medula óssea, raramente em pacientes não complicados, porém com maior frequência em pacientes com prejuízo da função renal, especialmente se estes possuírem também uma desordem vascular do colágeno. A avaliação de dados clínicos experimentais com lisinopril são insuficientes para demonstrar que este não cause agranulocitose em níveis semelhantes. Experiência pós-lançamento do **ZESTRIL** tem revelado raros casos de neutropenia e depressão da medula óssea na qual uma relação causal com o lisinopril não pode ser excluída. Em pacientes com distúrbios vascular do colágeno e renal, deve-se considerar a monitoração periódica da contagem de glóbulos brancos no sangue.

Hipotensão sintomática

Hipotensão sintomática tem ocorrido raramente em pacientes com hipertensão não-complicada. Em pacientes hipertensos que estejam recebendo **ZESTRIL**, há maior probabilidade de ocorrer hipotensão se o paciente estiver deplegado de volume, por exemplo, devido à terapia diurética, restrição dietética de sal, diálise, diarreia ou vômitos. Foi observada hipotensão sintomática em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, com ou sem insuficiência renal associada. É mais provável que isto ocorra em pacientes com graus mais graves de insuficiência cardíaca (uso de altas doses de diuréticos de alça, hiponatremia ou comprometimento da função renal). Em pacientes com risco elevado de hipotensão sintomática, o início da terapia e o ajuste da dose de **ZESTRIL** e/ou diurético devem ser monitorados

sob cuidadosa supervisão médica. 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, deve receber infusão intravenosa de soro fisiológico. Uma resposta hipotensiva transitória não é uma contra-indicação ao tratamento, que pode continuar normalmente, uma vez que a pressão arterial aumentou após a expansão de volume.

Assim como outros vasodilatadores, **ZESTRIL** deve ser administrado com cautela em pacientes com estenose aórtica ou com cardiomiopatia hipertrófica.

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

Hipotensão em infarto agudo do miocárdio

Tratamento com lisinopril não deve ser iniciado no infarto agudo do miocárdio em pacientes sob risco de grave deterioração hemodinâmica após tratamento com um vasodilatador. Isto é em pacientes com pressão sistólica menor ou igual a 100 mmHg ou choque cardiogênico. Durante os 3 primeiros dias após o infarto, a dose deve ser reduzida caso a pressão sistólica seja menor ou igual a 120 mmHg. Doses de manutenção devem ser reduzidas a 5 mg ou temporariamente a 2,5 mg caso a pressão sistólica seja menor ou igual a 100 mmHg. Se a hipotensão persistir (pressão sistólica inferior a 90 mmHg por mais de uma hora) então **ZESTRIL** deve ser descontinuado.

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com medicamentos contendo alisquireno

O bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona pela combinação de lisinopril com alisquireno não é recomendado devido ao aumentado risco de hipotensão, hipercalaemias e alterações na função renal.

Cirurgia/anestesia

Em pacientes submetidos a grandes cirurgias ou sob anestesia com agentes que produzem hipotensão, **ZESTRIL** pode bloquear a formação de angiotensina II secundária à liberação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão e for considerada como decorrente deste mecanismo, pode-se corrigi-la através de expansão de volume.

Comprometimento da função renal

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, a hipotensão que segue após o início da terapia com inibidores da ECA pode levar a algum comprometimento da função renal. Insuficiência renal aguda, normalmente reversível, foi observada nessa situação.

Em alguns pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria de rim único, que foram tratados com inibidores da ECA, foram observados aumentos da ureia sanguínea e da creatinina sérica, geralmente reversíveis com a interrupção da terapia. Isto é especialmente provável em pacientes com insuficiência renal. Se hipertensão renovascular também estiver presente, há um risco maior de ocorrer hipotensão grave e insuficiência renal. Nestes pacientes, o tratamento deve ser iniciado sob cuidadosa supervisão médica, com baixas doses e com uma cuidadosa titulação de dose. Uma vez que o tratamento com diuréticos pode ser um fator contribuinte para o caso acima, o mesmo deve ser descontinuado e a função renal deve ser monitorada durante as primeiras semanas de tratamento com **ZESTRIL**.

Alguns pacientes hipertensos sem doença vascular renal pré-existente aparente desenvolveram aumentos de ureia sanguínea e creatinina sérica, geralmente pequenos e transitórios, especialmente quando **ZESTRIL** foi administrado concomitantemente a um diurético. Esta ocorrência é mais provável em pacientes com disfunção renal pré-existente. Pode ser necessária a redução da dose e/ou interrupção do diurético e/ou de **ZESTRIL**.

No infarto agudo do miocárdio, o tratamento com lisinopril não deve ser iniciado em pacientes com evidência de disfunção renal, definida como concentrações de creatinina sérica excedendo 177 micromol/L e/ou proteinúria excedendo 500 mg/24 h. Se a disfunção renal se desenvolver durante o

tratamento com **ZESTRIL** (concentrações de creatinina sérica excedendo 265 micromol/L ou o dobro do valor do pré-tratamento), então o médico deve considerar a descontinuação de **ZESTRIL**.

Hipersensibilidade/edema angioneurótico

Edemas angioneuróticos de face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe foram raramente relatados em pacientes tratados com inibidores da ECA, inclusive **ZESTRIL**. Isto pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. Nesses casos, **ZESTRIL** deve ser descontinuado imediatamente e tratamento e monitoração adequados devem ser instituídos para assegurar o completo desaparecimento dos sintomas antes de liberar o paciente. Até mesmo nos casos sem dispneia respiratória, nos quais somente o inchaço da língua está presente, os pacientes podem necessitar de observação prolongada, uma vez que o tratamento com anti-histamínicos e corticosteroides pode não ser suficiente.

Muito raramente, foram relatadas fatalidades com edema angioneurótico associado a edema de laringe e da língua. Pacientes com comprometimento de língua, glote ou laringe, que podem apresentar obstrução das vias aéreas, especialmente aqueles com um histórico de cirurgia das vias aéreas. Nestes casos, deve-se administrar imediatamente terapia de emergência, que pode incluir administração de adrenalina e/ou manutenção das vias desobstruídas. O paciente deve estar sob constante supervisão médica até a completa resolução dos sintomas ocorridos.

Pacientes com história de edema angioneurótico não relacionado a tratamento com inibidores da ECA podem estar sob risco maior de desenvolver edema angioneurótico enquanto estiverem recebendo um inibidor da ECA.

Pacientes diabéticos

Em pacientes diabéticos tratados com agentes antidiabéticos orais ou insulina, o controle da glicemia deve ser cuidadosamente monitorado durante o primeiro mês de tratamento com **ZESTRIL** (ver item Interações Medicamentosas).

Pacientes em hemodiálise

Reações anafilactoides foram relatadas em pacientes que sofreram certos procedimentos de hemodiálise (por exemplo: com a membrana de alto fluxo AN 69 e durante aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com sulfato de dextrana) e tratados concomitantemente com um inibidor da ECA. Nesses pacientes deve ser considerado o uso de uma membrana de diálise diferente ou uma diferente classe de agentes anti-hipertensivos.

Dessensibilização

Pacientes recebendo inibidores da ECA durante tratamento de dessensibilização (por exemplo: veneno de *hymenoptera*) apresentaram reações anafilactoides. Nos mesmos pacientes, essas reações foram evitadas com a descontinuação temporária dos inibidores da ECA, mas reapareceram com o reinício inadvertido da terapia.

Etnias

Há uma maior incidência de angioedema em pacientes negros do que nos demais pacientes recebendo inibidores da ECA. Inibidores da ECA podem ter um menor efeito na pressão arterial em pacientes negros hipertensos que nos demais pacientes hipertensos.

Tosse

Foi relatada tosse com o uso de inibidores da ECA. Caracteristicamente, a tosse é não produtiva, persistente e se resolve após a descontinuação do tratamento. Tosse induzida por inibidores da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Gravidez

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.

ZESTRIL é contraindicado no segundo e terceiro trimestres de gestação. O uso de lisinopril durante o primeiro trimestre de gravidez não é recomendado. Quando a gravidez é detectada, lisinopril deve ser descontinuado o mais rápido possível.

Os inibidores da ECA podem causar morbidade e mortalidade fetal e neonatal quando administrados a gestantes durante o segundo e terceiro trimestres. O uso de inibidores da ECA durante esse período foi associado com dano fetal e neonatal, incluindo hipotensão, disfunção renal, hipercalemia e/ou hipoplasia do crânio no recém-nascido. Oligoidrâmnio materno, presumivelmente representando diminuição da função renal fetal, ocorreu e pode resultar em contratura dos membros, deformações craniofaciais e desenvolvimento de pulmão hipoplástico.

Se houver exposição à **ZESTRIL** durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez exames de ultrassonografia consecutivos devem ser realizados para avaliar o ambiente intra-amniótico. Entretanto, as pacientes e os médicos devem estar cientes de que o oligoidrâmnio pode não aparecer até que o dano causado ao feto seja irreversível. Recém-nascidos cujas mães receberam lisinopril devem ser observados atentamente quanto à hipotensão, oligúria e hipercalemia. O lisinopril, que atravessa a barreira placentária, tem sido removido da circulação neonatal por diálise peritoneal com algum benefício clínico e teoricamente pode ser removido por transfusão exsanguínea.

Estes efeitos adversos ao embrião e ao feto aparentemente não resultam da exposição intrauterina ao inibidor da ECA limitada ao primeiro trimestre de gravidez. Um estudo epidemiológico retrospectivo sugere que a exposição materna ao inibidor da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez, pode levar a um aumento do risco de má-formações, particularmente cardiovascular e do SNC. Caso o lisinopril seja usado durante o primeiro trimestre de gravidez, a paciente deve ser informada sobre o risco potencial para o feto.

Uso durante a lactação

Não se sabe se o lisinopril é excretado no leite materno. Como muitos medicamentos são excretados no leite materno, deve-se ter cuidado se **ZESTRIL** for prescrito a lactantes.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: quando dirigir veículos ou operar máquinas, deve-se levar em consideração que pode ocorrer ocasionalmente tontura ou fadiga durante o tratamento de hipertensão.

Atenção: este medicamento contém manitol (19,39 mg/comprimido de ZESTRIL 5 mg, 38,78 mg/comprimido de ZESTRIL 10 mg e 30,83 mg/comprimido de ZESTRIL 20 mg), portanto, deve ser usado com cautela e a critério médico em pacientes portadores de diabetes.

Uso pediátrico

A eficácia e a segurança de **ZESTRIL** em crianças não foram estabelecidas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anti-hipertensivos

Quando combinado com outros medicamentos anti-hipertensivos, pode ocorrer queda aditiva da pressão arterial.

A combinação de lisinopril com medicamentos contendo alisquireno deve ser evitada.

Diuréticos

Quando um diurético é acrescentado à terapia com **ZESTRIL** o efeito anti-hipertensivo é geralmente potencializado. Pacientes que já utilizam diuréticos e especialmente aqueles nos quais a terapia diurética tenha sido recentemente instituída podem ocasionalmente apresentar excessiva redução da pressão arterial quando **ZESTRIL** é acrescentado. A possibilidade de hipotensão sintomática com **ZESTRIL** pode ser minimizada com a interrupção do diurético antes da introdução do tratamento com **ZESTRIL**.

Antidiabéticos

Estudos epidemiológicos têm sugerido que a administração concomitante de inibidores da ECA e medicamentos antidiabéticos (insulina, hipoglicemiantes orais) pode causar um aumento do efeito hipoglicemiante com risco de hipoglicemia. Este fenômeno aparece com mais frequência durante as primeiras semanas de tratamento combinado e em pacientes com insuficiência renal.

Suplementos de potássio, agentes poupadores de potássio ou substitutos do sal de cozinha contendo potássio

Embora estudos clínicos demonstrem que o potássio sérico geralmente se mantém dentro dos limites normais, hipercalemia ocorreu em alguns pacientes. Os fatores de risco para o desenvolvimento da hipercalemia incluem insuficiência renal, diabetes mellitus e uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por ex.: espironolactona, triantereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal de cozinha contendo potássio. O uso destes agentes, especialmente em pacientes com comprometimento da função renal, pode levar a um aumento significativo do potássio sérico.

Se o uso concomitante de **ZESTRIL** com qualquer um dos agentes acima mencionados é julgado apropriado, eles devem ser feitos com cautela, e com monitoração frequente do potássio sérico.

Se **ZESTRIL** é administrado com um diurético depletor de potássio a hipocalemia induzida pelo diurético pode ser amenizada.

Lítio

Assim como ocorre com outros fármacos que eliminam sódio, a eliminação de lítio pode ser diminuída. Portanto, os níveis séricos de lítio devem ser cuidadosamente monitorados se sais de lítio são administrados.

Ouro (por ex.: aurotiomalato de sódio)

Reações nitritoídes (sintomas de vasodilatação incluindo rubor, náuseas, tontura e hipotensão que podem ser muito graves) foram relatadas com maior frequência em pacientes tratados com inibidores da ECA após aplicações de injeções de ouro (por exemplo, aurotiomalato de sódio).

Terapia concomitante

A indometacina pode diminuir a eficácia anti-hipertensiva de **ZESTRIL** quando administrados concomitantemente. Em alguns pacientes com comprometimento da função renal, que estão sendo tratados com anti-inflamatórios não-esteroidais, a coadministração de lisinopril pode resultar em uma deterioração adicional da função renal.

O tratamento concomitante com ativadores de plasminogênio tecidual pode aumentar o risco de angioedema.

ZESTRIL foi usado concomitantemente com nitratos sem evidências de interações adversas clinicamente significativas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ZESTRIL deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

ZESTRIL tem validade de 48 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.

ZESTRIL 5 mg e 10 mg são apresentados como comprimidos redondos, sulcados e de cor rosa.

ZESTRIL 20 mg é apresentado como comprimidos redondos e de cor rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

ZESTRIL deve ser administrado por via oral, como uma dose única diária, no mesmo horário todos os dias. A absorção dos comprimidos de **ZESTRIL** não é afetada por alimentos e os comprimidos podem ser administrados antes, durante ou após as refeições. A dose pode ser ajustada de acordo com a resposta hipotensora.

ZESTRIL 20 mg deve ser administrado inteiro. **Este medicamento não deve ser partido.**

ZESTRIL 5 mg e 10 mg são comprimidos sulcados e podem ser divididos.

Este medicamento não deve ser mastigado.

Hipertensão Essencial

Em pacientes com hipertensão essencial, a dose inicial recomendada é de 10 mg uma vez ao dia. A dose diária usual de manutenção efetiva é de 20 mg. Em geral, se o efeito terapêutico desejado não puder ser alcançado em um período de 2 a 4 semanas em um certo nível de dosagem, a dose pode ser aumentada. A dose máxima usada por longo prazo em estudos clínicos controlados foi de 80 mg por dia. Doses iniciais menores são necessárias na presença de comprometimento da função renal, em pacientes nos quais a terapêutica diurética não possa ser descontinuada, em pacientes depletados de volume e/ou sal e em pacientes com hipertensão renovascular.

Pacientes Tratados com Diuréticos

Pode ocorrer hipotensão sintomática após o início da terapia com **ZESTRIL**. Isto é mais provável em pacientes que estejam sendo tratados concomitantemente com diuréticos. Recomenda-se precaução, pois estes pacientes podem estar depletados de volume e/ou sal. A terapêutica diurética deve ser descontinuada dois a três dias antes de iniciar a administração de **ZESTRIL**. Em pacientes hipertensos nos quais os diuréticos não possam ser descontinuados, a terapia com **ZESTRIL** deve ser iniciada com a dose de 5 mg. A dose subsequente de **ZESTRIL** deve ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial. Se necessário, a terapêutica diurética pode recomeçar.

Pacientes com Insuficiência Renal

A posologia em pacientes com insuficiência renal deve ser baseada no *clearance* de creatinina.

Tabela 2: Ajuste de dose na insuficiência renal

Clearance de Creatinina (mL/min)	Dose inicial (mg/dia)
< 10 (incluindo pacientes em diálise)	2,5*
10 - 30	2,5 - 5
31 - 80	5 - 10

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

A dose pode ser titulada gradativamente até que seja obtido controle da pressão arterial, com 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 **ZESTRIL**. Portanto, recomenda-se uma dose inicial de 2,5 mg ou 5 mg. A partir daí, a dose pode ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial.

Insuficiência Cardíaca Congestiva

Como tratamento adjuvante com diuréticos e, quando apropriado, com digitálicos, **ZESTRIL** pode ser iniciado com dose diária inicial de 2,5 mg. Para reduzir o risco de mortalidade e hospitalização, a dose de **ZESTRIL** deve ser aumentada por incrementos de no máximo 10 mg, em intervalos de no mínimo 2 semanas, para a dose mais alta tolerada pelo paciente, no máximo de 35 mg uma vez ao dia. O ajuste da dose deve ser baseado na resposta clínica individual do paciente.

Pacientes com alto risco de apresentar hipotensão sintomática como, por exemplo, pacientes com depleção de sal, com ou sem hiponatremia, pacientes com hipovolemia ou que tenham recebido rigorosa terapêutica diurética, devem ter estas condições corrigidas, se possível, antes de iniciar a terapia com **ZESTRIL**. O efeito da dose inicial de **ZESTRIL** sobre a pressão arterial deve ser monitorado cuidadosamente.

Infarto Agudo do Miocárdio

O tratamento com **ZESTRIL** pode ser iniciado dentro de 24 horas após o início dos sintomas. A primeira dose de **ZESTRIL** é de 5 mg, seguido de 5 mg após 24 horas, 10 mg após 48 horas e então 10 mg uma vez ao dia.

Pacientes com baixa pressão sistólica (120 mmHg ou menos) devem receber uma dose menor - 2,5 mg - quando o tratamento é iniciado ou durante os 3 primeiros dias após o infarto. Se ocorrer hipotensão (pressão sistólica menor ou igual a 100 mmHg), uma dose diária de manutenção de 5 mg pode ser administrada com reduções temporárias a 2,5 mg, se necessário. Se ocorrer hipotensão prolongada (pressão sistólica menor que 90 mmHg por mais de uma hora), **ZESTRIL** deve ser descontinuado.

A administração deve continuar por 6 semanas. Pacientes que desenvolverem sintomas de insuficiência cardíaca devem continuar com **ZESTRIL** (ver “Insuficiência Cardíaca Congestiva”).

ZESTRIL é compatível com trinitrato de gliceril transdérmico ou intravenoso.

Complicações Renais e Retinianas de Diabetes Mellitus

Em pacientes diabéticos normotensos insulino-dependentes, a dose diária de **ZESTRIL** é de 10 mg. Essa dose pode ser aumentada para 20 mg, se necessário, para atingir a pressão diastólica, na posição sentada, inferior a 75 mmHg.

Em pacientes diabéticos hipertensos não insulino-dependentes, a dose é a mesma descrita acima para atingir uma pressão diastólica, na posição sentada, inferior a 90 mmHg.

Se o paciente esquecer de tomar uma dose de **ZESTRIL**, não é necessário tomar a dose esquecida, deve-se apenas tomar a próxima dose, no horário habitual.

Uso em crianças

A segurança e a eficácia de **ZESTRIL** em crianças não foram estabelecidas.

Uso em idosos

Os estudos clínicos não demonstraram alterações na eficácia ou perfil de segurança relacionados à idade. Entretanto, quando a idade avançada está associada à diminuição da função renal, devem ser utilizadas as orientações enunciadas na Tabela 2 para determinar a dose inicial de **ZESTRIL**. A partir daí, a posologia deve ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

Em estudos clínicos controlados, **ZESTRIL** demonstrou ser geralmente bem tolerado. Na maioria dos casos, as reações adversas foram leves e transitórias.

As reações adversas clínicas mais frequentes observadas com **ZESTRIL** em estudos clínicos controlados foram: tonturas, cefaleia, diarreia, fadiga, tosse e náuseas. Outras reações adversas menos frequentes incluem efeitos ortostáticos, inclusive hipotensão, erupções cutâneas e astenia.

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, doses elevadas de **ZESTRIL** podem predispor a sintomas relacionados à hipotensão (vertigem, síncope) e a alterações bioquímicas relacionadas à função renal comprometida (hipercalemia e creatinina sérica aumentada) como seria esperado com terapia com inibidor da ECA.

Pós-comercialização

As seguintes definições de frequência são usadas: muito comum ($\geq 10\%$), comum ($\geq 1\%, < 10\%$), incomum ($\geq 0,1\%, < 1\%$), rara ($\geq 0,01\%, < 0,1\%$) e muito rara ($< 0,01\%$), incluindo relatos isolados.

Alterações do sistema linfático e sangue

Muito rara: depressão da medula óssea, anemia, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose e anemia hemolítica.

Alterações endócrinas

Rara: secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

Alterações do Metabolismo e nutrição

Incomum: hipercalemia.

Rara: hiponatremia.

Muito rara: hipoglicemia.

Alterações psiquiátricas e do sistema nervoso

Comum: tontura e cefaleia.

Incomum: alterações do humor (incluindo sintomas de depressão), parestesia, vertigem, distúrbios do paladar, distúrbios do sono, alucinações.

Rara: confusão mental e distúrbios do olfato.

Alterações cardíacas e vasculares

Comum: efeitos ortostáticos (incluindo hipotensão).

Incomum: infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral, possivelmente secundária à hipotensão grave em pacientes de alto risco, palpitações, taquicardia e síncope¹.

¹ A frequência se refere a população de pacientes hipertensos. A frequência na população de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva é comum.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino

Comum: tosse.

Incomum: rinite.

Muito rara: broncoespasmo e sinusite.

Alterações gastrointesinais

Comum: diarreia e vômito.

Incomum: náusea, dor abdominal e indigestão.

Rara: boca seca.

Muito rara: pancreatite e angioedema intestinal.

Alterações hepato-biliares

Muito rara: hepatite (colestática ou hepatocelular), icterícia e insuficiência hepática. Muito raramente, foram relatados que em alguns pacientes o desenvolvimento indesejável de hepatites tem progredido para insuficiência hepática. Pacientes recebendo **ZESTRIL** que desenvolveram icterícia ou elevação acentuada das enzimas hepáticas devem descontinuar o tratamento com **ZESTRIL** e receber acompanhamento médico apropriado.

Alterações da pele e tecido subcutâneo

Incomum: erupção cutânea, prurido, hipersensibilidade/edema angioneurótico (edema angioneurótico da face, extremidades, lábios, língua, glote, e/ou laringe).

Rara: urticária, alopecia e psoríase.

Muito rara: diaforese, pênfigo, necrólise epidermal tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme e pseudolinfoma cutâneo.

Um complexo de sintomas tem sido relatado os quais podem incluir um ou mais dos sintomas a seguir: febre, vasculite, mialgia, artralgia/artrites, um exame positivo para anticorpos antinucleares (ANA), aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS), eosinofilia, leucocitose, erupções cutâneas, fotossensibilidade e outras manifestações dermatológicas.

Alterações renais e urinárias

Comum: disfunção renal.

Rara: uremia e insuficiência renal aguda.

Muito rara: oligúria/anúria.

Alterações do sistema reprodutivo e mamas

Incomum: impotência.

Alterações gerais e condições do local de aplicação

Incomum: fadiga e astenia.

Avaliações laboratoriais

Incomum: aumento de uréia no sangue, aumento de creatinina sérica e aumento das enzimas hepáticas.

Rara: diminuição de hemoglobina, diminuição de hematócrito e aumento 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. SUPERDOSE

Os sintomas de superdosagem podem incluir hipotensão grave, distúrbio eletrolítico e insuficiência renal. Depois da ingestão de uma superdosagem, o paciente deve ser cuidadosamente supervisionado. As medidas terapêuticas dependem da natureza e da gravidade dos sintomas. Medidas para prevenir a absorção e métodos para acelerar a eliminação devem ser empregados. Se ocorrer hipotensão grave, o paciente deve ser colocado em posição de choque e uma infusão intravenosa salina normal deve ser administrada rapidamente. O tratamento com angiotensina II (se disponível) pode ser considerado.

Os inibidores da ECA podem ser removidos da circulação por hemodiálise. O uso de membranas de diálise de poliacrilonitrila de alto fluxo deve ser evitado. Os eletrólitos séricos e a creatinina devem ser monitorados frequentemente.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0041

Farm. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira - CRF-SP nº 19.825

Fabricado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

ZES008

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 16/01/2015.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/08/2013	0668417/13-3	10458-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2013	0668417/13-3	10458-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2013	ADEQUAÇÃO À RDC 47/2009	VP e VPS	Comprimido simples 5, 10 e 20 mg
06/10/2014	0887024/1-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/10/2014	0887024/14-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/10/2014	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Comprimido simples 5, 10 e 20 mg
16/01/2015	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/01/2015	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/01/2015	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP e VPS	Comprimido simples 5, 10 e 20 mg