

Prinzide[®]
(lisinopril/hidroclorotiazida), MSD

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

10/12,5 mg

20/12,5 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Prinzide® **(lisinopril/hidroclorotiazida), MSD**

APRESENTAÇÕES

PRINZIDE® é apresentado na forma de comprimidos de 10/12,5 mg ou 20/12,5 mg de lisinopril e hidroclorotiazida acondicionados em caixas com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Ingredientes ativos:

- PRINZIDE® 10/12,5 mg contém 10 mg de lisinopril e 12,5 mg de hidroclorotiazida.
- PRINZIDE® 20/12,5 mg contém 20 mg de lisinopril e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Ingredientes inativos: PRINZIDE® 20/12,5 mg contém fosfato de cálcio dibásico diidratado, manitol, amido, amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio e óxido férrico (amarelo). PRINZIDE® 10/12,5 mg contém fosfato de cálcio dibásico diidratado, manitol, amido, amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio e corante azul alumínio laca FD&C nº 2.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

PRINZIDE® é indicado para o tratamento de hipertensão essencial, quando terapia combinada for apropriada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nos estudos clínicos, o grau de redução da pressão arterial observado com a combinação de lisinopril e hidroclorotiazida foi aproximadamente aditiva. A combinação de PRINZIDE® 10-12,5 mg agiu igualmente bem em pacientes negros e caucasianos. As combinações de PRINZIDE 20-12,5 mg e 20-25 mg pareceram de certa forma menos eficazes em pacientes negros, porém um número relativamente pequeno de pacientes negros foi estudado. Na maioria dos pacientes, o efeito anti-hipertensivo de PRINZIDE® foi mantido por pelo menos 24 horas.

Em uma comparação randomizada e controlada, os efeitos anti-hipertensivos médios de PRINZIDE® 20-12,5 mg e PRINZIDE® 20-25 mg foram semelhantes, o que, sugere que muitos pacientes que respondem adequadamente ao último podem ser controlados com PRINZIDE® 20-12,5 mg.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia Clínica: PRINZIDE® propicia atividade anti-hipertensiva e diurética. Os dois componentes da combinação – lisinopril e hidroclorotiazida – foram usados isolada e concomitantemente para o tratamento da hipertensão e seus efeitos anti-hipertensivos são aproximadamente aditivos. Além disso, o componente lisinopril de PRINZIDE® mostrou atenuar a perda de potássio associada à hidroclorotiazida.

O lisinopril e a hidroclorotiazida têm esquemas posológicos semelhantes, portanto a formulação de PRINZIDE® para a administração concomitante de lisinopril e hidroclorotiazida é cômoda.

Mecanismo de Ação

Lisinopril: a enzima conversora de angiotensina (ECA) é uma peptidil dipeptidase que catalisa a conversão da angiotensina I à substância pressora angiotensina II. Após a absorção, o lisinopril inibe a ECA, o que resulta na redução da angiotensina II no plasma, levando ao aumento da atividade da renina plasmática (consequente à remoção da retroalimentação negativa da liberação de renina) e à diminuição da secreção de aldosterona. A ECA é idêntica à cininase II. Assim, o lisinopril também pode bloquear a degradação da bradicinina, um peptídeo vasodpressor potente, entretanto o papel desse bloqueio nos efeitos terapêuticos do lisinopril ainda precisa ser elucidado. Embora se acredite que o mecanismo pelo qual o lisinopril reduz a pressão arterial deve-se

principalmente à supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o qual desempenha um importante papel na regulação da pressão arterial, o lisinopril exerce efeito anti-hipertensivo mesmo em pacientes hipertensos com renina baixa. Esse fato é compatível com o que geralmente se considera uma correlação precária entre a atividade da renina plasmática e a resposta anti-hipertensiva.

Lisinopril-Hidroclorotiazida: a hidroclorotiazida é um agente diurético e anti-hipertensivo que aumenta a atividade da renina plasmática. Embora o lisinopril isoladamente seja anti-hipertensivo mesmo em pacientes hipertensos com renina baixa, a administração concomitante de hidroclorotiazida a esses pacientes causa maior redução da pressão arterial.

Farmacocinética

Lisinopril: em estudos clínicos, concentrações séricas máximas ocorreram aproximadamente 6-8 horas após administração oral. As concentrações séricas declinantes apresentaram uma fase terminal prolongada que não contribuiu para o acúmulo do fármaco. Essa fase terminal não foi proporcional à dose e provavelmente representa ligação saturável à ECA. O lisinopril não pareceu estar ligado a outras proteínas plasmáticas. O lisinopril não sofre metabolismo significativo e é excretado inalterado predominantemente na urina. Com base na recuperação urinária em estudos clínicos, a extensão da absorção do lisinopril foi de aproximadamente 25% e não foi influenciada pela presença de alimento no trato gastrointestinal.

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

As concentrações plasmáticas máximas observadas em idosos saudáveis (65 anos de idade ou mais) após a administração de uma dose única de 20 mg de lisinopril foram mais altas do que as observadas em adultos jovens saudáveis que receberam dose semelhante. Em outro estudo, foram administradas doses únicas de 5 mg ao dia de lisinopril durante 7 dias consecutivos a voluntários saudáveis jovens e idosos e a pacientes idosos com insuficiência cardíaca congestiva. As concentrações plasmáticas máximas de lisinopril no 7º dia foram mais altas nos voluntários idosos do que nos jovens e ainda mais altas nos pacientes idosos com insuficiência cardíaca congestiva. Esses achados são coerentes com o conceito de que o volume de distribuição de fármacos pouco lipossolúveis (como o lisinopril) em idosos é reduzido em razão da menor proporção massa corpórea/gordura nessa faixa etária; além disso, a depuração renal do lisinopril foi diminuída no idoso, particularmente na presença de insuficiência cardíaca congestiva.

A disposição do lisinopril em pacientes com insuficiência renal foi semelhante àquela observada em pacientes com função renal normal até a taxa de filtração glomerular alcançar 30 mL/min ou menos. A partir daí, os níveis de lisinopril no vale e no pico aumentaram, o tempo para as concentrações máximas aumentou e o tempo para o estado de equilíbrio às vezes foi prolongado.

Estudos em ratos indicam que o lisinopril cruza muito pouco a barreira hematoencefálica. Doses múltiplas de lisinopril em ratos não resultam em acúmulo em nenhum tecido. Após administração de ^{14}C -lisinopril, o leite de ratas lactantes continha radioatividade, que também foi demonstrada na placenta de ratas grávidas, mas não nos fetos.

Farmacocinética de Interações Medicamentosas: não ocorreram interações farmacocinéticas clinicamente significativas quando lisinopril foi usado concomitantemente com propranolol, digoxina ou hidroclorotiazida.

Hidroclorotiazida: quando os níveis plasmáticos foram acompanhados durante 24 horas, no mínimo, observou-se que a meia-vida plasmática foi de 5,60-14,8 horas. A hidroclorotiazida não é metabolizada, mas é eliminada rapidamente pelo rim; pelo menos 61% da dose oral é eliminada inalterada em 24 horas. A hidroclorotiazida cruza a placenta, mas não a barreira hematoencefálica.

Lisinopril-Hidroclorotiazida: doses múltiplas de lisinopril e hidroclorotiazida administradas concomitantemente exercem pouco ou nenhum efeito na biodisponibilidade desses fármacos. O comprimido contendo a combinação é bioequivalente à administração concomitante dos componentes isoladamente.

Farmacodinâmica

Lisinopril: a administração do lisinopril a pacientes hipertensos resulta em redução da pressão arterial nas posições deitada e ereta, sem taquicardia compensatória. Hipotensão postural sintomática geralmente não foi observada, embora possa ser prevista em pacientes com depleção de sal e/ou volume (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Na maioria dos pacientes estudados, o início da atividade anti-hipertensiva foi observado 1-2 horas após a administração oral de uma dose individual de lisinopril e a redução máxima da pressão arterial foi alcançada em 6 horas; em alguns pacientes, a redução ideal da pressão arterial pode requerer de duas a quatro semanas de terapia. Nas doses únicas diárias recomendadas, os efeitos anti-hipertensivos mantiveram-se por até 24 horas. Os efeitos anti-hipertensivos do lisinopril mantiveram-se durante a terapia de longo prazo e sua descontinuação abrupta não foi associada a aumento rápido da pressão arterial nem superação significativa dos níveis pressóricos observados antes do tratamento.

Em estudos hemodinâmicos que envolveram pacientes com hipertensão essencial, a redução da pressão arterial foi acompanhada de redução da resistência arterial periférica com pequena ou nenhuma alteração no débito

cardíaco ou na frequência cardíaca. Em um estudo que envolveu pacientes hipertensos, o fluxo sanguíneo renal aumentou e a taxa de filtração glomerular não se alterou após a administração do lisinopril.

O lisinopril, na faixa posológica de 20 mg a 80 mg, foi igualmente eficaz em pacientes hipertensos idosos (65 anos de idade ou mais) e mais jovens. Em estudos clínicos, a idade não afetou o perfil de segurança do lisinopril. Em pacientes com hipertensão renovascular, o lisinopril mostrou ser bem tolerado e eficaz no controle da pressão arterial (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Hidroclorotiazida: o mecanismo do efeito anti-hipertensivo das tiazidas é desconhecido. Os diuréticos tiazídicos geralmente não afetam a pressão arterial normal.

A hidroclorotiazida é um agente diurético e anti-hipertensivo, que afeta o mecanismo tubular distal renal de reabsorção eletrolítica e aumenta a excreção de sódio e cloreto em quantidades aproximadamente equivalentes. A natriurese pode ser acompanhada de alguma perda de potássio, magnésio e bicarbonato.

Depois do uso oral, a diurese começa em 2 horas, alcançando o pico em aproximadamente 4 horas, e dura cerca de 6 a 12 horas.

Lisinopril-Hidroclorotiazida: quando administrado concomitantemente com diuréticos tiazídicos, os efeitos redutores da pressão arterial do lisinopril foram aditivos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Anúria;
- Pacientes hipersensíveis a qualquer um dos componentes do produto, com histórico de edema angioneurótico relacionado a tratamento anterior com um inibidor da ECA e com angioedema idiopático ou hereditário;
- Hipersensibilidade a outros derivados das sulfonamidas;

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipotensão e desequilíbrio hidroeletrólítico: a exemplo de todos os tratamentos anti-hipertensivos, pode ocorrer hipotensão sintomática em alguns pacientes. Tal ocorrência foi raramente observada em pacientes hipertensos sem complicações, mas é mais provável na presença de desequilíbrio hidroeletrólítico, como depleção de volume, hiponatremia, alcalose hipoclorêmica, hipomagnesemia ou hipocalcemia (que podem ter sido causadas por tratamento anterior com diurético), restrição de sal na dieta, diálise ou diarreia ou vômito intercorrentes. A determinação periódica de eletrólitos séricos deve ser realizada a intervalos adequados em tais pacientes.

Durante o tratamento, deve-se dar especial atenção a pacientes com cardiopatia isquêmica ou doença vascular cerebral, pois a queda excessiva da pressão arterial poderá resultar em infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Se ocorrer hipotensão, o paciente deverá ser colocado em posição supina e, se necessário, receber infusão intravenosa de soro fisiológico. Uma resposta hipotensiva transitória não é contraindicação para novas doses. Após a restauração do volume sanguíneo efetivo e da pressão arterial, a reinstituição do tratamento com posologia reduzida pode ser possível ou cada um dos componentes pode ser administrado isoladamente da forma mais adequada.

Estenose aórtica/cardiomiopatia hipertrófica: a exemplo de todos os vasodilatadores, os inibidores da ECA devem ser administrados com cautela a pacientes com obstrução ao fluxo de saída do ventrículo esquerdo.

Comprometimento da função renal: as tiazidas podem não ser diuréticos adequados para pacientes com comprometimento renal e são ineficazes em indivíduos com valores de depuração da creatinina de 30 mL/min ou menos (isto é, insuficiência renal moderada ou grave). PRINZIDE® não deve ser administrado a pacientes com insuficiência renal (depuração da creatinina ≤ 80 mL/min) até que a titulação de cada componente tenha mostrado a necessidade das doses presentes no comprimido contendo a combinação.

Alguns pacientes hipertensos sem doença renal preexistente aparente desenvolveram aumentos transitórios e geralmente mínimos de ureia sanguínea e creatinina sérica quando o lisinopril foi administrado concomitantemente com um diurético. Se isso ocorrer durante o tratamento com PRINZIDE®, a combinação deve ser suspensa.

A reinstituição do tratamento com posologia reduzida pode ser possível ou então cada um dos componentes pode ser administrado isoladamente da forma mais adequada.

Em alguns pacientes comestenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria de rim único, foram observados aumentos da ureia sanguínea e da creatinina sérica com o uso de inibidores da ECA, geralmente reversíveis com a descontinuação do tratamento.

Hepatopatias: as tiazidas devem ser administradas com cautela a pacientes com função hepática comprometida ou hepatopatia progressiva, pois pequenas alterações de equilíbrio hidroeletrólítico podem precipitar coma hepático.

Cirurgia/anestesia: em pacientes submetidos a grandes cirurgias ou durante anestesia com agentes hipotensores, o lisinopril pode bloquear a formação de angiotensina II secundária à liberação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão por esse mecanismo, pode-se corrigi-la por meio de expansão de volume.

Efeitos metabólicos e endócrinos: o tratamento com tiazidas pode prejudicar a tolerância à glicose, portanto podem ser necessários ajustes posológicos dos agentes antidiabéticos, inclusive da insulina.

As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e podem causar elevações intermitentes e discretas de cálcio sérico. Hipercalemia acentuada pode ser evidência de hiperparatireoidismo subclínico. **As tiazidas devem ser descontinuadas antes da realização de testes da função paratireoideana.**

Aumentos nos níveis de colesterol e triglicérides podem estar associados ao tratamento com diuréticos tiazídicos.

O tratamento com tiazidas pode precipitar hiperuricemia e/ou gota em alguns pacientes. Entretanto o lisinopril pode aumentar a excreção de ácido úrico e, assim, atenuar o efeito hiperuricêmico da hidroclorotiazida.

Hipersensibilidade/edema angioneurótico: edema angioneurótico de face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe, que pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento, foi raramente relatado em pacientes que receberam inibidores da ECA, inclusive lisinopril; nesses casos, o lisinopril deve ser descontinuado imediatamente e deve ser instituída monitorização apropriada para assegurar completa resolução dos sintomas antes de dar alta para o paciente.

Mesmo nos casos onde esteja envolvido apenas inchaço da língua sem angústia respiratória, pode ser necessário um período de observação prolongado dos pacientes uma vez que o tratamento com anti-histamínicos e corticosteróides pode não ser suficiente. Muito raramente, foram relatados casos fatais devido a angioedema associado a edema de laringe ou língua. Os pacientes com envolvimento da língua, glote ou laringe poderão experimentar obstrução das vias aéreas, especialmente aquelas com histórico de cirurgia das vias aéreas. Quando há envolvimento da língua, glote ou laringe que possa causar obstrução das vias aéreas, deve ser administrada imediatamente uma terapia apropriada, que pode incluir solução de epinefrina a 1:1.000 (0,3 mL a 0,5 mL) por via subcutânea e/ou medidas para assegurar a ventilação.

Foi relatada maior incidência de angioedema em pacientes negros que receberam inibidores da ECA em comparação com pacientes de outras raças.

Pacientes com histórico de angioedema não relacionado à terapia com inibidor da ECA podem estar sob maior risco de angioedema enquanto estiverem recebendo um inibidor da ECA (veja **CONTRAINDICAÇÕES**).

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade em pacientes com ou sem histórico de alergia ou asma brônquica que recebem tiazidas. Foi relatada exacerbação ou ativação de Lúpus eritematoso sistêmico com o uso de tiazidas.

Reações anafilactoides durante a dessensibilização com himenóptero: pacientes que receberam inibidores da ECA durante dessensibilização com veneno de himenóptero raramente correram perigo de morte por reações anafilactoides, as quais foram evitadas por suspensão temporária da terapia com os inibidores da ECA antes de cada dessensibilização.

Pacientes em hemodiálise: o uso de PRINZIDE® não é indicado para pacientes que requerem diálise por insuficiência renal (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Foram relatadas reações anafilactoides em pacientes dialisados com membranas de alto fluxo (por exemplo, AN 69®) e medicamentos concomitantemente com inibidores da ECA. Para esses pacientes, deve-se considerar o uso de tipos diferentes de membrana de diálise ou uma classe diferente de agente anti-hipertensivo.

Tosse: foi relatada tosse com o uso de inibidores da ECA. Caracteristicamente, essa tosse é não produtiva e persistente, cessando após a descontinuação da terapia. A tosse induzida pelo inibidor da ECA deve ser considerada parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Hipercalemia – Veja também Interações Medicamentosas, Potássio Sérico: os fatores de risco para desenvolvimento de hipercalemia incluem insuficiência renal, diabetes *mellitus*, e uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, eplerenona, triantereno, ou amilorida), suplementos de potássio, ou substitutos de sal contendo potássio. O uso de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, ou substitutos de sal contendo potássio particularmente em pacientes com função renal comprometida pode levar a um aumento significativo de potássio sérico. Hipercalemia pode causar arritmias sérias, algumas vezes fatais. Se o uso concomitante de PRINZIDE® com qualquer um dos agentes mencionados acima for considerado apropriado, eles deverão ser utilizados com cautela e com monitoramento frequente de potássio sérico.

Gravidez e Lactação: categoria de risco D. O uso de PRINZIDE® durante a gravidez não é recomendado e o tratamento com esse medicamento deve ser suspenso o mais rápido possível depois da confirmação da gravidez,

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

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

Os inibidores da ECA podem causar mortalidade e morbidade fetal e neonatal quando administrados a mulheres grávidas durante o segundo e terceiro trimestres. A utilização de inibidores da ECA durante esse período foi associada a danos para o feto e para o recém-nascido, incluindo hipotensão, insuficiência renal, hipercalemia e/ou hipoplasia craniana no recém-nascido. Há relato de oligoidrâmnio materno, presumivelmente representando redução da função renal fetal, que pode resultar em contratura dos membros, deformações craniofaciais e desenvolvimento de pulmão hipoplásico. Esses eventos adversos para embrião e feto não parecem ser resultado da exposição intrauterina ao inibidor da ECA limitada ao primeiro trimestre. O uso rotineiro de diuréticos em mulheres grávidas saudáveis, no entanto, não é recomendado e expõe a mãe e o feto a riscos desnecessários, incluindo icterícia fetal ou neonatal, trombocitopenia e possivelmente outras reações adversas que ocorrem em adultos.

Se PRINZIDE® for usado durante a gravidez, a paciente deve ser informada do possível risco para o feto e, nos raros casos em que o uso durante a gravidez for considerado essencial, deve-se realizar exames de ultrassom periódicos para avaliar o meio intra-amniótico. Se for detectado oligoidrâmnio, PRINZIDE® deve ser descontinuado a menos que seja considerado vital para a mãe. Pacientes e médicos, entretanto, devem ficar atentos, já que o oligoidrâmnio pode aparecer somente depois que o feto já sofreu danos irreversíveis.

Crianças cujas mães tenham tomado PRINZIDE® devem ser rigorosamente observadas quanto a hipotensão, oligúria e hipercalemia. O lisinopril, que atravessa a placenta, foi removido da circulação neonatal por diálise peritoneal com alguns benefícios clínicos e, teoricamente, pode ser removido por transfusão sanguínea. Não há experiência sobre a remoção da hidroclorotiazida, que também atravessa a placenta, da circulação neonatal.

Não se sabe se o lisinopril é secretado no leite materno, mas as tiazidas aparecem no leite materno. **Em razão do potencial para reações graves da hidroclorotiazida em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar a lactação ou o uso de PRINZIDE®,** levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Crianças: a segurança e a eficácia de PRINZIDE® em crianças ainda não foram estabelecidas.

Idosos: na faixa posológica de 20 mg a 80 mg ao dia, o lisinopril foi igualmente eficaz em hipertensos idosos (65 anos de idade ou mais) e hipertensos não idosos. Em pacientes hipertensos idosos, a monoterapia com lisinopril foi tão eficaz quanto a monoterapia com hidroclorotiazida ou atenolol na redução da pressão arterial diastólica. Em estudos clínicos, a idade não afetou a tolerabilidade ao lisinopril, e a eficácia e a tolerabilidade do lisinopril e da hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, foram semelhantes em pacientes hipertensos idosos e mais jovens.

Dirigir ou Operar Máquinas: respostas individuais ao medicamento podem variar. Certos efeitos adversos que foram relatados com PRINZIDE® podem afetar a capacidade de alguns pacientes para dirigir ou operar máquinas (veja **REAÇÕES ADVERSAS**).

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Potássio Sérico – Veja Também ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Hipercalemia: o efeito espoliador de potássio dos diuréticos tiazídicos é geralmente atenuado pelo efeito poupador de potássio do lisinopril. O uso de suplementos de potássio, agentes poupadores de potássio ou substitutos do sal contendo potássio pode levar a aumento significativo de potássio sérico, especialmente em pacientes com comprometimento da função renal. Quando o uso concomitante de PRINZIDE® com qualquer um desses agentes for considerado apropriado, eles devem ser usados com cautela e o potássio sérico deve ser monitorado frequentemente.

Lítio: os diuréticos e os inibidores da ECA reduzem a depuração renal do lítio, aumentando muito o risco de toxicidade do lítio. O uso concomitante não é recomendado. Consulte as informações para prescrição das preparações contendo lítio antes de usá-las.

Anti-inflamatórios Não-Esteroidais Incluindo Inibidores Seletivos da Ciclooxigenase-2: Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (inibidores da COX-2) podem reduzir o efeito de diuréticos e outros anti-hipertensivos. Portanto, o efeito anti-hipertensivo de antagonistas de receptores da angiotensina II ou de inibidores da ECA pode ser atenuado pelos AINEs, incluindo inibidores seletivos da COX-2. Em alguns pacientes com comprometimento da função renal (por exemplo, pacientes idosos ou pacientes que estejam com depleção volumétrica incluindo aqueles recebendo terapia diurética) que estão sendo tratados com anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2, a

coadministração de antagonistas de receptores de angiotensina II ou de inibidores da ECA pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda. Esses efeitos, no entanto, geralmente são reversíveis. Portanto, a combinação deve ser administrada com cautela em pacientes com função renal comprometida.

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

Outros Agentes: as tiazidas podem aumentar a resposta à tubocurarina.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Evite calor excessivo (temperatura superior a 40°C), proteger da luz e umidade. Prazo de validade: 30 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

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

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

Aspecto:

PRINZIDE® 10/12,5 mg: comprimido hexagonal, azul, inscrito “145” em um lado e liso no outro.

PRINZIDE® 20/12,5 mg: comprimido hexagonal, amarelo, sulcado em um lado e liso no outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

PRINZIDE® comprimidos para uso oral é apresentado em 2 concentrações diferentes:

- PRINZIDE® 10/12,5 mg, contendo 10 mg de lisinopril e 12,5 mg de hidroclorotiazida;
- PRINZIDE® 20/12,5 mg, contendo 20 mg de lisinopril e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Hipertensão Essencial: a posologia usual é de 1 comprimido uma vez ao dia. Se necessário, pode ser aumentada para 2 comprimidos, administrados uma vez ao dia.

Insuficiência Renal: as tiazidas podem não ser diuréticos adequados para pacientes com comprometimento renal e são ineficazes quando os valores da depuração da creatinina são de 30 mL/min ou menos (isto é, insuficiência renal moderada ou grave). **PRINZIDE® não deve ser usado como tratamento inicial em pacientes com insuficiência renal.** PRINZIDE® pode ser administrado a pacientes com depuração de creatinina > 30 e < 80 mL/min, mas apenas após a titulação de seus componentes individualmente. Na insuficiência renal leve, a dose inicial recomendada de lisinopril, quando usado isoladamente, é de 5 mg a 10 mg.

Terapia Diurética Anterior: pode ocorrer hipotensão sintomática após a dose inicial de PRINZIDE® como resultado de tratamento anterior com diuréticos, particularmente em pacientes com depleção de volume e/ou sal. O tratamento com diurético deve ser suspenso por dois a três dias antes do início do tratamento com PRINZIDE®. Se isso não for possível, o tratamento deve ser iniciado com 5 mg de lisinopril isoladamente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

PRINZIDE® é geralmente bem tolerado. Em estudos clínicos, as reações adversas foram geralmente discretas e transitórias e, na maioria das vezes, não requereram interrupção do tratamento. As reações adversas observadas limitaram-se àquelas anteriormente relatadas com o lisinopril ou a hidroclorotiazida. [Muito comum (> 1/10); Comum (> 1/100, < 1/10); Incomum (> 1/1000, < 1/100); Raro (> 1/10.000, < 1/1000); Muito Raro (< 1/10.000), incluindo relatos isolados

Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático

Comum: reduções de hemoglobina

Incomum: reduções de hematócrito

Foram relatados frequentemente pequenos decréscimos de hemoglobina e hematócrito em pacientes hipertensos tratados com PRINZIDE®, que raramente foram de importância clínica, a menos que houvesse outra causa concomitante de anemia.

Distúrbios Metabólicos e Nutricionais

Comum: síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH)

Incomum: gota

Raro: hiperglicemia, hipocalemia, hiperuricemia, hipercalemia

Distúrbios do Sistema Nervoso e Psiquiátrico

Comum: tontura, a qual geralmente respondeu à redução de dose e raramente necessitou de descontinuação da terapia, cefaléia, parestesia

Distúrbios Cardíacos e Vasculares

Comum: hipotensão incluindo hipotensão ortostática

Incomum: palpitação

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino

Comum: tosse seca

Distúrbios Gastrointestinais

Comum: diarreia, náuseas, vômitos

Incomum: boca seca

Raro: pancreatite

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo

Comum: erupção cutânea

Raro: hipersensibilidade/edema angioneurótico

Edema angioneurótico de face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe foi relatado raramente (veja

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Muito raro: foi relatado angioedema intestinal com inibidores da ECA, incluindo o lisinopril

Foi relatado um complexo sintomático que pode incluir todas ou algumas das seguintes manifestações: febre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, ANA positivo, velocidade de hemossedimentação elevada, eosinofilia e leucocitose. Podem ocorrer erupções cutâneas, fotossensibilidade ou outras manifestações dermatológicas.

Distúrbios Musculoesqueléticos, dos Tecidos Conjuntivos e Ósseos

Comum: câibras musculares

Raro: fraqueza muscular

Distúrbios do Sistema Reprodutivo e da Mama

Comum: impotência

Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração

Comum: astenia

Incomum: desconforto torácico

Não conhecido: fadiga

Investigações

Eventos adversos laboratoriais foram raramente de importância clínica.

Comum: elevações de enzimas hepáticas, elevações de bilirrubina sérica, aumentos de nitrogênio uréico sanguíneo, aumentos de creatinina sérica

Outras reações adversas relatadas com cada um dos componentes da combinação isoladamente e que podem ser consideradas potenciais reações adversas ao uso de PRINZIDE[®] são:

Hidroclorotiazida:**Infecções e Infestações**

Não conhecido: sialoadenite

Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático

Raro: trombocitopenia, algumas vezes com púrpura

Muito raro: leucopenia, agranulocitose, anemia hemolítica

Não conhecido: anemia aplásica

Distúrbios do Sistema Imune

Não conhecido: reações anafiláticas

Distúrbios Metabólicos e Nutricionais

Incomum: anorexia, hiperuricemia, desequilíbrio eletrolítico incluindo hiponatremia

Raro: hiperglicemia, glicosúria

Distúrbios Psiquiátricos e do Sistema Nervoso

Não conhecido: vertigem, inquietação

Distúrbios Oculares

Não conhecido: xantopsia, visão turva transitória

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino

Muito raro: angústia respiratória incluindo pneumonite e edema pulmonar

Distúrbios Gastrointestinais

Raro: constipação

Não conhecido: irritação gástrica

Distúrbios Hepatobiliares

Raro: icterícia (icterícia colestática intra-hepática)

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo

Incomum: urticária

Raro: fotossensibilidade

Muito raro: angiíte necrosante (vasculite) (vasculite cutânea), necrólise epidérmica tóxica

Distúrbios Musculoesqueléticos, do Tecido Conjuntivo e Ósseo

Não conhecido: espasmo muscular

Distúrbios Renais e Urinários

Não conhecido: insuficiência renal, disfunção renal, nefrite intersticial

Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração

Não conhecido: febre

Lisinopril:**Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático**

Muito raro: depressão da medula óssea manifesta como anemia e/ou trombocitopenia e/ou leucopenia

Distúrbios do Sistema Nervoso e Psiquiátrico

Incomum: alterações de humor

Raro: confusão mental

Distúrbios Cardíacos e Vasculares

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

Distúrbios respiratórios, torácico e do mediastino

Muito raro: broncoespasmos

Distúrbios Gastrointestinais

Incomum: dor abdominal

Distúrbios Hepatobiliares

Muito raro: hepatite – tanto hepatocelular como colestática, icterícia

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo

Incomum: prurido

Raro: urticária, alopecia

Muito raro: diaforese

Distúrbios Renais e Urinários

Comum: disfunção renal

Raro: uremia, insuficiência renal aguda

Muito raro: oligúria/anúria

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

Não há informação específica sobre o tratamento da superdose com PRINZIDE®. O tratamento é sintomático e de suporte; o medicamento deve ser descontinuado e o paciente deve ser observado cuidadosamente. As medidas sugeridas incluem indução de vômitos e/ou lavagem gástrica (se a ingestão for recente) e correção da desidratação, do desequilíbrio eletrolítico e da hipotensão por meio das medidas usuais.

Lisinopril: a característica mais provável de superdose é hipotensão, cujo tratamento usual é a infusão intravenosa de soro fisiológico. Se disponível, a angiotensina II pode ser benéfica. O Lisinopril pode ser removido da circulação por hemodiálise (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Pacientes em Hemodiálise**).

Hidroclorotiazida: os sinais e sintomas mais comumente observados são aqueles causados por depleção eletrolítica (hipocalemia, hipocloremia e hiponatremia) e desidratação, resultantes da diurese excessiva. Quando o paciente também estiver recebendo digitálicos, a hipocalemia pode acentuar as arritmias cardíacas.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS 1.0029.0131

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

Registrado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815, Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Indústria Brasileira

MSD On Line: 0800-122232

e-mail: online@merck.com

www.msdonline.com.br

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 1.161, Sousas, Campinas/SP

PRINZIDE_BU 04_112012_VPS

Venda sob prescrição médica.



Anexo B

Histórico de Alterações da Bula

[illegible]