

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ECAMAIS 10 mg + 12.5 mg comprimidos

ECAMAIS 20 mg + 12.5 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 10 mg ou 20 mg de lisinopril e 12.5mg de hidroclorotiazida.

Excipientes:

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A associação lisinopril e hidroclorotiazida é usada no tratamento da hipertensão arterial.

O lisinopril é usado na terapêutica da hipertensão ligeira a severa. A substância tem sido usada em monoterapia ou em combinação com outras classes de agentes anti-hipertensivos. Está indicado no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva em doentes não controlados adequadamente com digitálicos e/ou diuréticos.

As tiazidas são usadas nas situações de edema resultante de um número variado de causas, particularmente associada à insuficiência do coração direito e insuficiência ligeira a moderada do coração esquerdo. São também usadas na terapêutica da hipertensão, podendo ser usadas como monoterapia ou em associação com outras classes de agentes anti-hipertensivos.

4.2 Posologia e modo de administração

O lisinopril deve ser iniciado sob cuidadosa vigilância médica e não deve ser excedida a dose máxima de 80 mg diários.

Na hipertensão arterial, o tratamento deve ser feito com a dose eficaz mais baixa, a qual deve ser ajustada de acordo com a resposta tensional do doente.

Quando se obtém o controlo da tensão arterial com uma associação fixa de lisinopril 20 mg e hidroclorotiazida 25 mg em separado, pode ser administrada uma combinação fixa de lisinopril 20 mg e hidroclorotiazida 12.5 mg.

A dose habitual de manutenção da combinação fixa 20 mg de lisinopril e 12.5 mg de hidroclorotiazida é de 1 a 2 comprimidos uma vez por dia.

A dose habitual de ECAMAIS é recomendada em doentes com clearance de creatinina superior a 30 ml por minuto (creatinina sérica até 3 mg/dl).

Esta combinação tem o risco de provocar hipotensão em doentes com insuficiente função renal. Deve-se, por isso, titular cuidadosamente cada substância separadamente e só depois usar a combinação fixa.

Caso seja necessária terapêutica diurética concomitante em doentes com insuficiência renal grave, deve-se usar um diurético de ansa como a furosemida. Na insuficiência renal, em doentes com depleção de volémia ou de sal, e em casos de hipertensão renovascular, a dose inicial deve ser mais baixa.

O uso de combinação fixa com hidroclorotiazida não é recomendado em doentes com insuficiência renal grave.

Em doentes com elevado risco de hipotensão aguda, angina de peito ou doença vascular cerebral, deve ser feita a sua monitorização (preferencialmente em meio hospitalar) durante um período previsto para o máximo efeito hipotensivo após a dose inicial de lisinopril, ou quando a dose de lisinopril e/ou diurético é aumentada.

Nos doentes idosos, de um modo geral, e quando se utilizam as mesmas doses, a resposta da tensão arterial e as reacções adversas são idênticas às encontradas em doentes mais jovens. Estudos farmacocinéticos indicam, no entanto, que a concentração plasmática máxima aumenta significativamente nos doentes idosos, pelo que a dose deve ser ajustada com particular cuidado.

Não se recomenda o uso de lisinopril nas crianças.

O lisinopril pode ser administrado antes, durante ou após as refeições, uma vez que a sua absorção não é afectada pela presença dos alimentos.

4.3 Contra-indicações

ECAMAIS está contra-indicado:

- em doentes com hipersensibilidade ao lisinopril, à hidroclorotiazida ou a qualquer dos excipientes
- em doentes com história de edema angioneurótico relacionado com o tratamento prévio com inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA)
- em doentes com antecedentes de edema angioneurótico hereditário ou idiopático, por apresentarem um risco aumentado de angioedema

- no segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4. e 4.6.)
- em doentes em anúria
- em doentes alérgicos a qualquer tiazida ou outros derivados sulfonamídicos

ECAMAIS não deve ser usado em doentes com insuficiência renal grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Raramente tem sido observada hipotensão sintomática em doentes hipertensos sem outras complicações.

O aparecimento de hipotensão é mais provável nos doentes hipertensos que apresentam hipovolémia originada, por exemplo, por terapêutica diurética, restrição salina dietética, diálise, diarreia ou vômitos.

Nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave, com ou sem insuficiência renal associada, pode ocorrer hipotensão sintomática, sendo o pico de hipotensão verificado entre as 6 a 8 horas após a toma de lisinopril.

Doentes com insuficiência cardíaca grave, depleção de volume, medicados com diuréticos e hiponatremia apresentam risco acrescido de fenómenos hipotensivos.

A hipotensão em doentes com insuficiência cardíaca congestiva pode originar aparecimento de insuficiência renal.

Nos doentes com enfarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência renal funcional, doentes medicados com altas doses de diuréticos de ansa e hiponatremia, a terapêutica com lisinopril deve iniciar-se sob vigilância médica e os doentes deverão ser vigiados sempre que a terapêutica for ajustada.

Em doentes com hipertensão renovascular e com suspeita de estenose da artéria renal, deve ser realizada uma renografia antes do início da terapêutica. O tratamento deve ser iniciado em meio hospitalar, sob vigilância rigorosa, usando uma dose baixa de lisinopril seguida de aumentos cuidadosos da posologia. Durante as primeiras semanas de terapêutica devem ser interrompidos os diuréticos e ser feita a monitorização da função renal.

Nalguns doentes com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria renal em rim único foram observados aumentos de ureia e creatinina séricas sendo estes mais frequentes em doentes com insuficiência renal.

Em caso de hemodiálise com membranas de fluxo elevado (ex.: NA69®) e tratados concomitantemente com um inibidor da enzima de conversão, têm sido relatadas reacções do tipo anafilático. Nestes doentes deve avaliar-se a utilização de outro tipo de membrana de diálise ou de outra classe de hipotensores.

Doentes com cardiopatia isquémica e doença cerebrovascular apresentam um risco acrescido de fenómenos isquémicos cardíacos ou cerebrais durante potenciais hipotensões induzidas por lisinopril. Deve ser feita a monitorização destes doentes, preferencialmente em meio hospitalar durante um período previsto para o máximo efeito

hipotensivo após a dose inicial de lisinopril, ou quando a dose de lisinopril e/ou diurético é aumentada.

O edema angioneurótico envolvendo a língua, glote e/ou laringe, que pode ser fatal, deverá ser acompanhado da imediata interrupção de lisinopril bem como de todas as medidas de urgência recomendadas nesta situação.

Pode ocorrer hipercaliémia durante o tratamento, sobretudo se coexistirem insuficiência renal e/ou cardíaca. O uso simultâneo de suplementos de potássio ou de diuréticos poupadores de potássio pode produzir um aumento significativo de potássio plasmático, pelo que não são recomendados. O potássio sérico deve ser monitorizado frequentemente, especialmente no caso destes produtos serem utilizados simultaneamente.

Em doentes submetidos a grande cirurgia, ou durante a anestesia com agentes que produzem hipotensão, o lisinopril pode bloquear a formação de angiotensina II secundária a uma libertação de renina compensatória. Se ocorrer hipotensão e for considerada como devida a esta causa, deverá ser feita a correção adequada com fluidoterapia endovenosa.

Em caso de estenose aórtica e cardiomiopatia hipertrófica, o lisinopril deve ser usado com precaução em doentes com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo.

A função hepática deve ser cuidadosamente monitorizada em doentes tratados com lisinopril que refiram sintomas compatíveis com lesão hepática (anorexia, náuseas, vômitos, icterícia) e/ou desenvolvam alterações da função hepática (transaminases, bilirrubina, fosfatase alcalina, γ -GT). Na presença de valores de transaminases, bilirrubina conjugada ou fosfatase alcalina superiores a 2 vezes o valor superior normal, o medicamento deve ser imediatamente suspenso e deve ser iniciada investigação para esclarecimento da situação. A reexposição ao medicamento deve ser evitada.

Em estudos clínicos não houve modificação na eficácia ou perfil de segurança do lisinopril relacionados com a idade. No entanto, o doente idoso pode ter uma resposta mais intensa pelo que se aconselha a utilização de doses mais baixas e a avaliação da função renal no início do tratamento.

Durante a terapêutica com tiazidas podem ocorrer distúrbios electrolíticos, pelo que os doentes devem ser observados em termos de sinais destes como boca seca, sede, letargia, confusão, oligúria, câibras, fadiga, hipotensão, taquicardia ou distúrbios gastrointestinais como náuseas e vômitos.

As tiazidas devem usar-se com cuidado em doentes com insuficiência renal severa, porque a substância diminui a filtração glomerular e pode precipitar azotémia. ECAMAIS não deve ser usado em doentes com insuficiência renal grave.

Não foi ainda estabelecida a segurança e eficácia do lisinopril nas crianças.

Especialmente durante o primeiro mês de tratamento com IECA deverão ser cuidadosamente monitorizados os níveis de glicémia no diabético previamente medicado com antidiabéticos orais ou insulina.

Gravidez: os IECA não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com IECA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com IECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3. e 4.6.).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

A indometacina pode atenuar, e a hidroclorotiazida potenciar, o efeito anti-hipertensivo do lisinopril.

Podem resultar interações medicamentosas com substâncias que causam depleção de potássio como corticosteróides, corticotrofina e anfotericina B.

Em associação com o lítio, a excreção deste pode estar reduzida, pelo que se deverá monitorizar frequentemente os níveis séricos de lítio . Esta associação reduz ainda a poliúria induzida pelo lítio.

A administração de antiácidos conduz à redução da biodisponibilidade dos inibidores da enzima de conversão.

Os simpaticomiméticos podem reduzir o efeito anti-hipertensivo dos inibidores da enzima de conversão. Para confirmar que se obtém o efeito desejado, o doente deve ser monitorizado.

O lisinopril tem sido utilizado concomitantemente com nitratos sem evidência de interações clinicamente significativas.

A utilização de agentes que aumentam o potássio sérico revelou, em ensaios clínicos, que, em regra, os valores se mantiveram dentro dos limites habituais. Contudo, por vezes, ocorreu hipercaliémia sendo vários os factores de risco para o desenvolvimento desta situação. São eles: insuficiência renal, diabetes mellitus e o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio. Nos casos em que estas situações ocorram, conjugadas ou não, a caliémia deverá ser monitorizada frequentemente.

A administração concomitante de IECA e antidiabéticos orais ou insulina pode potenciar o efeito de diminuição da glucose sanguínea com risco de hipoglicémia. Este fenómeno poderá ocorrer com maior frequência durante as primeiras semanas de tratamento e em doentes com insuficiência renal.

Os efeitos hiperglicémicos, hipertensivos e hiperuricémicos do diazóxido podem ser potenciados pelos diuréticos tiazídicos.

O probenecide bloqueia a retenção do ácido úrico induzida pelas tiazidas.

Os diuréticos podem aumentar o risco da insuficiência renal induzido pelos agentes anti-inflamatórios não esteróides.

O álcool, os barbitúricos e opiáceos aumentam o efeito de hipotensão postural das tiazidas.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Devido aos efeitos sobre a gravidez de cada uma das substâncias activas deste medicamento, a utilização de ECAMAIS não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4.). A administração de ECAMAIS está contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4.).

A administração de IECA não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4.). A administração de IECA está contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4.).

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

A exposição ao IECA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrânio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3). No caso da exposição ao IECA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Recém-nascidos cujas mães estiveram expostas a IECA devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes.

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de acção farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio electrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada no edema gestativo, hipertensão da gravidez ou pré-eclâmpsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem efeitos benéficos relativamente ao curso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada na hipertensão essencial em mulheres grávidas, excepto nas raras situações em que não pode ser utilizada outra alternativa terapêutica.

Aleitamento

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de ECAMAIS durante o aleitamento, a terapêutica com ECAMAIS não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja estabelecido, particularmente em recém-nascidos e pré termo.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Podem ocorrer tonturas, principalmente no início do tratamento ou quando se aumenta a dose. Pode ocorrer fadiga. O doente deve avaliar se a sua capacidade de conduzir veículos ou utilizar máquinas se encontra afectada.

4.8 Efeitos indesejáveis

Efeitos indesejáveis graves são raros com o lisinopril.

Os efeitos indesejáveis do lisinopril que ocorrem em menor percentagem (0.3 a 1%) são:

Cardiovasculares - enfarte do miocárdio, AVC, taquicardia, palpitações e hipotensão.

Hepáticos - hepatite hepatocelular e colestática.

Urogenitais - agravamento da insuficiência renal, insuficiência renal aguda, oligo/anúria e impotência.

Respiratórios - tosse, dispneia e broncospasma.

Gastrointestinais - dor abdominal, boca seca, pancreatite, icterícia e obstipação e diarreia.

Pele - reacções alérgicas e de hipersensibilidade tais como: erupção cutânea, prurido, urticária, diaforese, fotossensibilidade e alopecia.

Sistema nervoso - cefaleias, tonturas, alterações de humor, confusão mental e parestesias.

Outras - edema angioneurótico da face, extremidades, lábios, língua, glote e laringe. Pode ocorrer também um complexo sintomático que pode incluir febre, vasculite, mialgias, artrite, anticorpos antinucleares (ANA) positivos, velocidade de sedimentação aumentada, eosinofilia e leucocitose.

Parâmetros laboratoriais - aumento, reversível com a interrupção do tratamento, da ureia sanguínea e creatinina plasmática, especialmente se coexistirem insuficiência renal, insuficiência cardíaca grave ou hipertensão renovascular, diminuição da hemoglobina e do hematócrito, trombocitopenia, leucopenia, elevação das enzimas hepáticas e da bilirrubina sérica.

A maioria destes efeitos são ligeiros e ocorrem com taxas de incidência semelhante em idosos e não idosos (abaixo de 65 anos) hipertensos e em alguns doentes a receber placebo.

Em comparação com o captopril, nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva o tratamento com lisinopril produz uma maior incidência de elevação da ureia sérica e caliémia, embora se tratem de reacções clinicamente insignificantes.

Um dos efeitos adversos mais comuns das tiazidas é a depleção de potássio que pode causar arritmias cardíacas, particularmente importantes em doentes que recebem glicósidos cardíacos.

A hiponatremia dilucional pode ocorrer ou ser agravada durante a terapêutica com tiazidas.

Pode ocorrer, embora seja infrequente, hipercalcémia especialmente em doentes a receber vitamina D ou que tenham hiperparatiroidismo ligeiro.

Podem também ocorrer hipomagnesémia, hiperuricémia, hiperglicémia e glicosúria em diabéticos.

Pode ocorrer hipotensão induzida pelas tiazidas, diarreia, obstipação, icterícia, colestática intra-hepática e pancreatite. As reacções alérgicas são mais frequentes em doentes com história de alergia ou asma brônquica.

4.9 Sobredosagem

Os sintomas de sobredosagem incluem hipotensão grave, choque, estupor, bradicardia, perturbações electrolíticas e insuficiência renal.

Deverá ser realizada a monitorização frequente dos electrólitos do soro e da creatinina. O tratamento dependerá da gravidade e natureza dos sintomas.

Poderá usar-se hemodiálise para remover os IECA da circulação devendo, contudo, evitar-se o uso de membranas de poliacrilonitrilo de fluxo elevado.

Têm sido administradas doses únicas superiores a 160mg de lisinopril e há registo de um doente que tomou pelo menos 400mg de lisinopril. A hipotensão verificada não foi muito profunda e o tratamento com carvão activado e soluções salinas intravenosas acompanhou-se de rápida melhoria, tal como nas sobredosagens de enalapril e captopril. A recuperação completa parece provável com descontaminação intestinal e soluções salinas intravenosas. Os agentes pressores não foram necessários.

Em caso de sobredosagem recomenda-se o internamento em unidade hospitalar apropriada e início de tratamento de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupos farmacoterapêuticos:

3.4.2.1. - Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina angiotensina. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

3.4.1.1. Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Diuréticos. Tiazidas e análogos

Classificação ATC: C09BA03

O lisinopril é um IECA. Não é uma pro-droga sendo activo na forma inalterada.

O lisinopril é um derivado do enalaprilato com lisina, o metabolito activo do enalapril.

O lisinopril diminui as concentrações plasmáticas da angiotensina II e da aldosterona e aumenta a actividade da renina plasmática. Muitos dados suportam a hipótese de que o benefício hemodinâmico do lisinopril é causado pela inibição da ECA e consequente redução em angiotensina II, a qual resulta directa ou indirectamente na dilatação dos vasos periféricos e na redução da resistência vascular.

A redução da secreção da aldosterona é pequena mas pode resultar num pequeno aumento da concentração do potássio sérico juntamente com uma perda de sódio e fluídos. Ocorre um aumento reflexo da actividade da renina plasmática após a perda/redução da inibição da retro-regulação negativa da angiotensina II sobre a secreção da renina e/ou por estimulação de mecanismos reflexos por intermédio de baroreceptores. Foi sugerido que o efeito hipotensivo dos IECA possa resultar, em parte, do efeito directo sobre a parede dos vasos.

A ECA também degrada a bradiquinina em metabolitos inactivos. Consequentemente, a inibição da ECA provoca aumento da actividade do sistema cinina-caliceína circulante e local, que poderá contribuir para a vasodilatação periférica (activação do sistema das prostaglandinas).

A administração de IECA a doentes com hipertensão reduz a tensão arterial nas posições de pé e de decúbito numa proporção praticamente igual e habitualmente sem um aumento compensador do ritmo cardíaco.

O lisinopril diminui a tensão arterial diminuindo a resistência vascular periférica sem alteração da frequência cardíaca, volume de ejeção ou de débito cardíaco.

Pode levar semanas até se obter uma redução óptima da tensão arterial. Não parece haver desenvolvimento de tolerância aos efeitos hipotensivos do lisinopril com a terapêutica de longa duração. Não parece haver hipertensão reaccional com a suspensão abrupta do medicamento.

O lisinopril é mais eficaz em doentes hipertensos com níveis de renina normais ou elevados. Pode baixar a tensão arterial em doentes com níveis plasmáticos mais baixos de renina, embora esses doentes respondam melhor quando se associa um diurético.

A resistência vascular está marcadamente reduzida em doentes em tratamento com lisinopril, com hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva, sem alteração na frequência cardíaca.

Em doentes com insuficiência cardíaca congestiva severa, a administração de lisinopril na dose de 1,25 a 10mg reduz a pressão arterial média (cerca de 15-20%), a qual se associa ao benefício das alterações cardiovasculares (redução da resistência vascular sistémica

em 25-35%, redução da pressão de encravamento pulmonar em 25-40% e aumento do índice cardíaco em 10-30%). O tratamento com lisinopril aumenta o fluxo sanguíneo renal em cerca de 16% nos doentes com hipertensão essencial, sem afectar a taxa de filtração glomerular.

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico anti-hipertensor que afecta o mecanismo tubular renal distal de reabsorção de electrólitos, aumentando a excreção de sódio e cloreto em quantidades equivalentes.

5.2 Propriedade farmacocinéticas

Cerca de 25-50% de uma dose oral de lisinopril é biodisponível no homem e a concentração sérica máxima de lisinopril é atingida em cerca de 6 horas. A absorção não é afectada pelos alimentos. O lisinopril não é significativamente metabolizado e a substância absorvida é primariamente excretada inalterada na urina. O lisinopril tem uma eliminação cinética polifásica. A maioria da substância é eliminada durante a fase rápida com uma semi-vida efectiva de 12,6 horas. A fase terminal, com uma semi-vida de 30 horas, representa a parte saturável do lisinopril que se associou à ECA do plasma.

Durante a administração diária as concentrações em planalto são conseguidas com 3 doses e a acumulação é modesta, excepto em doentes com insuficiência renal grave, sendo necessário efectuar reduções nas doses destes doentes.

A hidroclorotiazida é absorvida através do tracto gastrointestinal. Embora tenha sido referida a variação da taxa e da extensão da absorção consoante a formulação administrada, não há estudos que determinem a importância clínica deste facto em doentes em terapêutica crónica com hidroclorotiazida.

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária, mas não a barreira hematoencefálica, e distribui-se ao leite humano.

Baseada na determinação das concentrações plasmáticas da substância durante um período de pelo menos 24 horas, a semi-vida plasmática da hidroclorotiazida foi de 5,6 - 14,8 horas. A hidroclorotiazida não é, aparentemente, metabolizada e é excretada inalterada na urina.

Pelo menos 61% da substância é eliminada do organismo em 24 horas.

5.3 Dados de segurança pré clínica

A associação de lisinopril e hidroclorotiazida não revelou ser mutagénica através de um teste de Ames.

O lisinopril não se mostrou tumorigénico num ensaio de 105 semanas em ratos (fêmea e macho) submetidos a uma dose 56 vezes superior à dose máxima diária humana (por peso). Da mesma forma, o lisinopril não se revelou carcinogénico quando administrado durante 92 semanas a murganhos (fêmea e macho), em doses 6,8 vezes superiores à dose máxima humana (por área de superfície corporal).

O lisinopril não se mostrou mutagénico nos testes de Ames com ou sem activação metabólica. Não se verificaram efeitos adversos a nível da capacidade reprodutiva de ratos (fêmea e macho) aos quais foram administradas doses de lisinopril cerca de 188 vezes superiores à dose diária máxima humana (por peso). Não se verificaram efeitos adversos a nível da capacidade reprodutiva de murganhos ou ratos (fêmea e macho) aos

quais foram administradas doses de lisinopril cerca de 25 e 1 vez a dose diária máxima humana (por peso), respectivamente, em períodos pré-concepção e durante a gestação. Em estudos animais o lisinopril afecta o desenvolvimento fetal nos últimos trimestres de gravidez (ver secção 4.6).

A hidroclorotiazida não revelou evidências de potencial carcinogénico em estudos de dois anos realizados em murganhos fêmea, sujeitos a doses 150 vezes superiores à dose diária máxima humana (por peso), ou ratos (fêmea e macho), sujeitos a dose de 25 vezes superiores dose diária máxima humana (por peso).

Contudo, no que respeita a hepatocarcinogenicidade, a evidência é equívoca em ratos macho.

A hidroclorotiazida não se revelou genotóxica in vitro após a realização de um teste de Ames.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

ECAMAIS 10mg + 12.5mg comprimidos

Amido de milho

Amido de milho pré-gelificado

Estearato de magnésio

Fosfato dicálcico di-hidratado

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)

ECAMAIS 20mg + 12.5mg comprimidos

Amido de milho pré-gelificado

Estearato de magnésio

Fosfato dicálcico di-hidratado

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são acondicionados em blister de PVC/alumínio.
Embalagens de 10, 30, 60 e 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LABORATÓRIOS ATRAL, S.A.
Rua da Estação, n.º 42
Vala do Carregado
2600-726 Castanheira do Ribatejo
PORTUGAL

Tel.: +351 263 856 800
Fax: +351 263 855 020
Email: info@atralcipan.pt

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

N.º de registo: 3941192 - 10 comprimidos, 10 mg + 12.5 mg, blisters de PVC/alumínio.
N.º de registo: 3941291 - 30 comprimidos, 10 mg + 12.5 mg, blisters de PVC/alumínio.
N.º de registo: 5638895 - 60 comprimidos, 10 mg + 12.5 mg, blisters de PVC/alumínio.
N.º de registo: 3941390 - 100 comprimidos, 10 mg + 12.5 mg, blisters de PVC/alumínio.

N.º de registo: 3941499 - 10 comprimidos, 20 mg + 12.5 mg, blisters de PVC/alumínio.
N.º de registo: 3941598 - 30 comprimidos, 20 mg + 12.5 mg, blisters de PVC/alumínio.
N.º de registo: 5638994 - 60 comprimidos, 20 mg + 12.5 mg, blisters de PVC/alumínio.
N.º de registo: 3941697 - 100 comprimidos, 20 mg + 12.5 mg, blisters de PVC/alumínio.

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

Data da primeira autorização: 4 de Abril de 2002

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO