

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

ECAPRIL 20 mg comprimidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 20 mg de lisinopril sob a forma de lisinopril di-hidratado, como substância activa..

Excipientes:

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

##### *Hipertensão*

Tratamento da hipertensão arterial.

##### *Insuficiência cardíaca*

Tratamento da insuficiência cardíaca sintomática.

##### *Enfarte agudo do miocárdio*

Tratamento de curta duração (6 semanas) de doentes hemodinamicamente estáveis, nas 24 horas seguintes a um enfarte agudo do miocárdio.

##### *Complicações renais da diabetes mellitus*

Tratamento da doença renal nos doentes hipertensos com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia incipiente (ver secção 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo de administração

ECAPRIL deve ser administrado por via oral, numa toma única diária. Tal como acontece com todos os medicamentos de toma única diária, ECAPRIL deve ser tomado aproximadamente

sempre à mesma hora do dia. A absorção de ECAPRIL não é afectada pela presença dos alimentos.

A dose deve ser individualizada de acordo com o perfil do doente e com a resposta em termos da pressão arterial (ver secção 4.4).

### *Hipertensão arterial*

ECAPRIL pode ser utilizado em monoterapia ou em associação com outras classes de medicamentos anti-hipertensores.

#### *Dose inicial*

Nos doentes com hipertensão, a dose inicial habitualmente recomendada é de 10 mg. Os doentes com o sistema renina-angiotensina-aldosterona fortemente activado (em particular, hipertensão renovascular, depleção de sais e/ou volume, descompensação cardíaca ou hipertensão grave) poderão sentir uma diminuição excessiva da pressão arterial após a administração da dose inicial. Recomenda-se uma dose inicial de 2,5-5 mg nestes doentes e o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica. É necessária uma dose inicial mais baixa em presença de insuficiência renal (ver Quadro 1).

#### *Dose de manutenção*

A dose de manutenção habitualmente eficaz é de 20 mg administrados numa toma única diária. Em geral, se o efeito terapêutico pretendido não for atingido num período de 2 a 4 semanas com uma determinada dose, essa dose pode ser aumentada. A dose máxima usada em ensaios clínicos controlados de longa duração foi de 80 mg/dia.

#### *Doentes medicados com diuréticos*

Poderá ocorrer hipotensão sintomática após o início da terapêutica com ECAPRIL. Esta situação é mais provável nos doentes que estejam a ser tratados com diuréticos. Assim, recomenda-se precaução uma vez que estes doentes podem apresentar depleção de sais e/ou de volume. Se possível, o diurético deverá ser interrompido 2 ou 3 dias antes do início da terapêutica com ECAPRIL. Nos doentes hipertensos em que não se possa interromper o tratamento com o diurético, a terapêutica com ECAPRIL deverá iniciar-se com uma dose de 5 mg. Dever-se-á monitorizar a função renal e o potássio sérico. A posologia subsequente de ECAPRIL deverá ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial. Se necessário, a terapêutica diurética pode ser retomada (ver secções 4.4 e 4.5).

#### *Ajuste posológico na insuficiência renal*

A posologia em doentes com insuficiência renal deverá basear-se na depuração da creatinina, conforme apresentado no Quadro 1 que se segue:

### Quadro 1 – Ajuste posológico na insuficiência renal

Depuração de Creatinina (ml/min.)	Dose Inicial (mg/dia)
< 10 ml/min. (incluindo doentes em diálise)	2,5 mg*
10-30 ml/min.	2,5 – 5 mg
31-80 ml/min.	5 – 10 mg

\*A posologia e/ou a frequência de administração devem ser ajustadas de acordo com a resposta da pressão arterial. A posologia pode ser aumentada até a pressão arterial se encontrar controlada ou até uma dose máxima de 40 mg por dia.

#### *Insuficiência cardíaca*

Em doentes com insuficiência cardíaca sintomática, ECAPRIL deve ser utilizado como terapêutica adjuvante dos diuréticos e, sempre que considerado adequado, dos digitálicos e bloqueadores-beta. ECAPRIL pode ser iniciado com uma dose de 2,5 mg uma vez por dia, que deverá ser administrada sob supervisão médica para determinar o efeito inicial sobre a pressão arterial. A dose de ECAPRIL deve ser aumentada da seguinte forma:

- em incrementos não superiores a 10 mg;
- em intervalos não inferiores a 2 semanas;
- até à dose mais elevada tolerada pelo doente, num máximo de 35 mg, uma vez por dia.

O ajuste posológico deve ser feito de acordo com a resposta clínica individual dos doentes.

Os doentes com elevado risco de hipotensão sintomática, por exemplo, os que apresentam depleção salina com ou sem hiponatremia, doentes com hipovolemia ou doentes que tenham sido submetidos a uma terapêutica diurética intensa, deverão ter estas condições corrigidas, se possível, antes de iniciarem a terapêutica com ECAPRIL. A função renal e o potássio sérico deverão ser monitorizados (ver secção 4.4).

#### *Enfarte agudo do miocárdio*

Os doentes deverão ser medicados, conforme apropriado, com os tratamentos habitualmente recomendados, tais como trombolíticos, ácido acetilsalicílico e bloqueadores-beta. O trinitrato de gliceril administrado por via intravenosa ou transdérmica pode ser utilizado concomitantemente com ECAPRIL.

#### Dose inicial (primeiros 3 dias após o enfarte)

O tratamento com ECAPRIL pode ser iniciado nas 24 horas subsequentes ao início dos sintomas. O tratamento não deverá ser iniciado caso a pressão arterial sistólica seja inferior a 100 mmHg. A primeira dose de ECAPRIL é de 5 mg administrada por via oral, seguida de 5 mg às 24 horas, 10 mg às 48 horas e 10 mg, uma vez por dia nos dias subsequentes. Aos doentes com pressão arterial sistólica baixa (120 mmHg ou menos) deve ser administrada uma dose mais baixa – 2,5 mg por via oral – quando se inicia o tratamento ou durante os primeiros 3 dias após o enfarte (ver secção 4.4).

Nos casos de insuficiência renal (depuração de creatinina < 80 ml/min.), a posologia inicial de ECAPRIL deve ser ajustada de acordo com a depuração de creatinina do doente (ver Quadro 1).

#### *Dose de manutenção*

A dose de manutenção é de 10 mg uma vez por dia. Se ocorrer hipotensão (pressão arterial sistólica menor ou igual a 100 mmHg) poderá ser administrada uma dose diária de manutenção de 5 mg, com reduções temporárias para 2,5 mg, caso seja necessário. Se ocorrer hipotensão prolongada (pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg durante mais de 1 hora) o tratamento com ECAPRIL deve ser interrompido.

O tratamento deverá continuar durante 6 semanas, período após o qual se deverá proceder à reavaliação do doente. Os doentes que desenvolvam sintomas de insuficiência cardíaca devem continuar o tratamento com ECAPRIL (ver secção 4.2).

#### *Complicações renais da diabetes mellitus*

Em doentes hipertensos com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia incipiente, a dose diária de ECAPRIL é de 10 mg, uma vez por dia, a qual poderá ser aumentada para 20 mg, uma vez por dia, se necessário, a fim de atingir uma pressão arterial diastólica, em posição sentada, inferior a 90 mmHg.

Nos casos de insuficiência renal (depuração de creatinina < 80 ml/min.), a posologia inicial de ECAPRIL deve ser ajustada de acordo com a depuração de creatinina do doente (ver Quadro 1).

#### *Uso pediátrico*

A eficácia e segurança da utilização em crianças não foram totalmente estabelecidas. Assim, não se recomenda a utilização de ECAPRIL neste grupo etário.

#### *Utilização nos idosos*

Nos estudos clínicos não se verificou alteração da eficácia ou perfil de segurança do fármaco relacionadas com a idade. No entanto, quando a idade avançada está associada a uma diminuição da função renal, dever-se-ão utilizar as indicações do Quadro 1 para determinar a dose inicial de ECAPRIL. Posteriormente, a posologia deverá ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial.

#### *Utilização nos doentes submetidos a transplante renal*

Não existe experiência relativa à administração de ECAPRIL em doentes com transplantes renais recentes, pelo que não se recomenda o tratamento com ECAPRIL.

### 4.3 Contra-indicações

- hipersensibilidade ao lisinopril, a qualquer outro inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA) ou a qualquer um dos excipientes;
- antecedentes de angioedema associado a tratamento prévio com inibidores da ECA;
- angioedema hereditário ou idiopático;
- segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secção 4.4 e 4.6).

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### *Hipotensão sintomática*

Raramente tem sido observada hipotensão sintomática em doentes hipertensos sem complicações. O aparecimento de hipotensão é mais provável nos doentes hipertensos medicados com ECAPRIL se o doente apresentar depleção de volume, por exemplo, por terapêutica diurética, dieta restritiva em sal, diálise, diarreia ou vômitos, ou nos doentes que apresentem hipertensão grave dependente da renina (ver secções 4.5 e 4.8). Nos doentes com insuficiência cardíaca, com ou sem insuficiência renal associada, observou-se hipotensão sintomática. Esta situação ocorre mais frequentemente em doentes com insuficiência cardíaca de maior gravidade, e que se reflecte na utilização de doses elevadas de diuréticos da ansa, hiponatremia ou insuficiência renal funcional. Em doentes com risco acrescido de hipotensão sintomática, o início da terapêutica e o ajuste posológico devem ser cuidadosamente monitorizados. São aplicáveis considerações idênticas aos doentes com isquémia cardíaca ou doença cerebrovascular, nos quais uma diminuição excessiva da pressão arterial pode ter como consequência um enfarte do miocárdio ou um acidente vascular cerebral.

Se ocorrer hipotensão o doente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, deverá administrar-se soro fisiológico em perfusão intravenosa. Uma resposta hipotensora transitória não constitui uma contra-indicação para doses adicionais, que podem ser administradas habitualmente sem dificuldades logo que a pressão arterial tenha subido após expansão da volémia.

Nalguns doentes com insuficiência cardíaca e cuja pressão arterial é normal ou baixa, pode ocorrer uma redução adicional da pressão arterial sistémica com ECAPRIL. Este efeito pode ser previsto e não constitui, habitualmente, razão para suspender o tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática poderá ser necessária uma redução da dose ou a interrupção do tratamento com ECAPRIL.

#### *Hipotensão no enfarte agudo do miocárdio*

O tratamento com ECAPRIL não deve ser iniciado em doentes com enfarte agudo do miocárdio que se encontrem em risco de deterioração hemodinâmica grave após tratamento com um vasodilatador. Estes doentes apresentam uma pressão sistólica igual ou inferior a 100 mmHg ou estão em choque cardiogénico. Durante os três primeiros dias após o enfarte, a dose deve ser reduzida caso a pressão sistólica seja igual ou inferior a 120 mmHg. As doses de manutenção devem ser reduzidas para 5 mg ou, temporariamente, para 2,5 mg se a pressão sistólica for igual ou inferior a 100 mmHg. Se a hipotensão persistir (pressão sistólica menor que 90 mmHg durante mais de uma hora), o tratamento com ECAPRIL deve ser interrompido.

### *Estenose das válvulas aortica e mitral/Cardiomiopatia hipertrófica*

Tal como com outros inibidores da ECA, ECAPRIL deve ser administrado com precaução nos doentes com estenose da válvula mitral e obstrução do débito do ventrículo esquerdo, nomeadamente estenose da aorta ou cardiomiopatia hipertrófica.

### *Insuficiência renal*

Nos casos de insuficiência renal (depuração de creatinina < 80 ml/min.), a posologia inicial de ECAPRIL deve ser ajustada de acordo com a depuração de creatinina do doente (ver Quadro 1, secção 4.2) e, subsequentemente, em função da resposta do doente ao tratamento. A monitorização de rotina dos níveis de potássio e de creatinina constitui parte integrante da prática clínica normal nestes doentes.

Em doentes com insuficiência cardíaca, a hipotensão após o início da terapêutica com inibidores da ECA pode originar um agravamento adicional da insuficiência renal. Nesta situação foi notificada insuficiência renal aguda, geralmente reversível.

Nalguns doentes com estenose da artéria renal bilateral ou com estenose da artéria em rim único que foram tratados com inibidores da ECA, observaram-se aumentos da uremia e da creatinina sérica, geralmente reversíveis após suspensão da terapêutica. Estas alterações são particularmente mais prováveis em doentes com insuficiência renal. Caso esteja também presente hipertensão renovascular, existe um risco aumentado de hipotensão grave e de insuficiência renal. Nestes doentes, o tratamento deve ser iniciado sob vigilância médica rigorosa, com doses baixas e procedendo a titulações cuidadosas da dose. Uma vez que o tratamento com diuréticos pode constituir um factor contribuinte para a situação anteriormente referida, a sua administração deve ser suspensa, procedendo-se à monitorização da função renal, durante as primeiras semanas de terapêutica com ECAPRIL.

Alguns doentes hipertensos sem doença vascular renal pré-existente aparente apresentaram aumentos de uremia e da creatinina sérica, geralmente pequenos e transitórios, em especial quando ECAPRIL foi administrado concomitantemente com um diurético. A ocorrência desta situação é mais provável em doentes com insuficiência renal pré-existente. Poderá ser necessário proceder a uma redução da posologia e/ou suspensão do diurético e/ou de ECAPRIL.

No enfarte agudo do miocárdio, o tratamento com ECAPRIL não deve ser iniciado em doentes com diagnóstico de disfunção renal (creatininemia superior a 177 µmol/l e/ou proteinúria superior a 500 mg/24 h). Se a disfunção renal se desenvolver durante o tratamento com ECAPRIL (creatininemia superior a 265 µmol/l ou uma duplicação do valor obtido antes do tratamento) o médico deverá considerar a suspensão de ECAPRIL.

### *Hipersensibilidade/Angioedema*

Raramente foram notificados casos de angioedema da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe em doentes tratados com inibidores da ECA, incluindo ECAPRIL. Esta situação pode ocorrer em qualquer momento, durante a terapêutica. Nestes casos, o tratamento com ECAPRIL deverá ser imediatamente suspenso, instituindo-se tratamento e monitorização adequadas a fim de assegurar a resolução completa dos sintomas antes do final do período de

hospitalização. Mesmo nos casos em que ocorre unicamente edema da língua, sem qualquer dificuldade respiratória, os doentes poderão necessitar de observação prolongada, uma vez que o tratamento com anti-histamínicos e corticosteróides poderá não ser suficiente.

Muito raramente, foram notificados casos de morte devido a angioedema associado a edema da laringe ou a edema da língua. Os doentes que apresentam envolvimento da língua, glote ou laringe poderão apresentar obstrução das vias respiratórias, em especial no caso dos doentes com antecedentes de cirurgia das vias respiratórias. Nestes casos dever-se-á administrar imediatamente terapêutica de emergência. Esta pode incluir a administração de adrenalina e/ou a manutenção de uma via respiratória patente. O doente deve ser mantido sob rigorosa supervisão médica até à resolução completa e sustentada dos sintomas.

Os inibidores da ECA causam um maior número de angioedemas em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças.

Doentes com história de angioedema não associado a uma terapêutica com inibidor da ECA poderão apresentar um aumento do risco de ocorrência de angioedema, enquanto estão a ser medicados com um inibidor da ECA (ver secção 4.3).

#### *Reacções anafilactóides em doentes hemodialisados*

Foram notificadas reacções anafilactóides em doentes hemodialisados com membranas de fluxo elevado (por exemplo, AN 69) e tratados concomitantemente com um inibidor da ECA. Nestes doentes deverá ser considerada a hipótese de utilizar um tipo diferente de membrana de diálise ou uma classe diferente de fármaco anti-hipertensor.

#### *Reacções anafilactóides durante a aférese das lipoproteínas de baixa densidade (LDL)*

Raramente, os doentes tratados com inibidores da ECA durante a aférese das lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano apresentaram reacções anafilactóides potencialmente fatais. Estas reacções foram evitadas pela retenção temporária da terapêutica com inibidor da ECA antes de cada aférese.

#### *Dessensibilização*

Os doentes tratados com inibidores da ECA mantiveram reacções anafilactóides durante o tratamento de dessensibilização (por exemplo, veneno de hymenoptera). Nos mesmos doentes, estas reacções foram evitadas quando foram retidos temporariamente os inibidores da ECA, embora reaparecessem com a re-administração inadvertida do medicamento.

#### *Insuficiência hepática*

Muito raramente, os inibidores da ECA foram associados a um síndrome que se inicia com icterícia colestática ou hepatite e que progride para necrose hepática fulminante e (por vezes) morte. O mecanismo deste síndrome não é conhecido. Os doentes que estejam a tomar ECAPRIL e que desenvolvam icterícia ou que apresentem elevações acentuadas das enzimas hepáticas devem suspender ECAPRIL e ser submetidos a acompanhamento médico apropriado.

#### *Neutropenia/Agranulocitose*

Foram notificados casos de neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia nos doentes submetidos a tratamento com inibidores da ECA. Raramente ocorre neutropenia nos doentes com função renal normal e sem quaisquer outros factores de complicação. A neutropenia e a agranulocitose são reversíveis após a suspensão do tratamento com inibidor da ECA. ECAPRIL deve ser utilizado com extrema precaução nos doentes com doença vascular do colagénio, submetidos a terapêutica de imunossupressão, a tratamentos com alopurinol ou procainamida, ou a uma combinação destes factores de complicação, em especial nos casos de insuficiência renal pré-existente. Alguns destes doentes desenvolveram infecções graves que, nalguns casos, não respondem a antibioterapia intensa. Quando ECAPRIL é utilizado nestes doentes, é aconselhável uma monitorização periódica da contagem de leucócitos, pedindo-se aos doentes que comuniquem imediatamente qualquer sinal de infecção.

#### *Raça*

Os inibidores da ECA causam um maior número de angioedemas em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças. Tal como com outros inibidores da ECA, ECAPRIL poderá ser menos eficaz na redução da pressão arterial dos doentes de raça negra do que nos de outras raças, possivelmente devido a uma maior prevalência de estados de renina reduzida na população negra com hipertensão.

#### *Tosse*

Tem sido notificado o aparecimento de tosse com a utilização de inibidores da ECA. Esta tosse caracteriza-se por ser não produtiva, persistente e resolve-se após suspensão da terapêutica. A tosse induzida pelos inibidores da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

#### *Cirurgia/Anestesia*

Em doentes submetidos a grande cirurgia ou durante a anestesia com agentes que provocam hipotensão, ECAPRIL pode bloquear a formação de angiotensina II resultante de uma libertação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão atribuível a este mecanismo, esta poderá ser corrigida com expansores de volume.

#### *Hipercaliemia*

Têm sido observadas elevações do potássio sérico nalguns doentes tratados com inibidores da ECA, incluindo o ECAPRIL. Os doentes que se encontram em risco de desenvolvimento de hipercaliemia incluem os que apresentam insuficiência renal, diabetes mellitus, ou os que utilizam concomitantemente diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos de sal contendo potássio, ou os doentes que estejam a tomar outros fármacos associados a aumentos do potássio sérico (por exemplo, heparina). Quando se considera apropriado o uso concomitante dos agentes supracitados, recomenda-se a monitorização regular do potássio sérico (ver secção 4.5).



### *Doentes diabéticos*

Nos doentes diabéticos tratados com agentes antidiabéticos orais ou insulina, o controlo glicémico deve ser cuidadosamente monitorizado no decurso do primeiro mês de tratamento com um inibidor da ECA (ver secção 4.5).

### *Lítio*

Não se recomenda, geralmente, a associação de lítio e ECAPRIL (ver secção 4.5).

### *Gravidez*

Os inibidores da ECA não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com inibidores da ECA 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 inibidores da ECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secção 4.3. e 4.6.).

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

### *Diuréticos*

Quando um diurético é adicionado à terapêutica de um doente tratado com ECAPRIL, o efeito anti-hipertensor é geralmente aditivo. Os doentes que já se encontrem em terapêutica diurética, e especialmente aqueles em que esta foi recentemente instituída podem, ocasionalmente, ter uma redução excessiva da pressão arterial quando se adiciona ECAPRIL. A possibilidade de hipotensão sintomática com ECAPRIL pode ser minimizada pela suspensão do diurético antes do início do tratamento com ECAPRIL (ver secções 4.2 e 4.4).

### *Suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio ou substitutos do sal contendo potássio*

Embora nos ensaios clínicos o potássio sérico permaneça geralmente dentro dos limites normais, registou-se hipercalemia nalguns doentes. Os factores de risco para o desenvolvimento de hipercalemia incluem insuficiência renal, diabetes mellitus e o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, triamtereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio. Desta forma, o uso de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio, particularmente em doentes com insuficiência renal, pode levar a um aumento significativo do potássio sérico.

Se ECAPRIL for administrado com um diurético espoliador de potássio, a hipocaliemia induzida pelo diurético pode ser minimizada.

### *Lítio*

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio, bem como da toxicidade, durante a administração concomitante de lítio e inibidores da ECA. O uso concomitante de diuréticos tiazídicos poderá aumentar o risco de toxicidade do lítio e potenciar a toxicidade já aumentada do lítio por acção dos inibidores da ECA. O uso concomitante de

ECAPRIL e lítio não é recomendado, mas caso esta associação terapêutica se revele necessária, dever-se-á proceder à monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio (ver secção 4.4).

*Anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), incluindo ácido acetilsalicílico  $\geq 3$  g/dia*

A administração crónica de AINEs poderá reduzir o efeito anti-hipertensivo de um inibidor da ECA. Os AINEs e os inibidores da ECA exercem um efeito aditivo sobre o aumento do potássio sérico, podendo resultar numa deterioração da função renal. Geralmente, estes efeitos são reversíveis. Raramente, em especial nos doentes com função renal comprometida (idosos ou doentes desidratados), poderá ocorrer insuficiência renal aguda.

*Outros agentes anti-hipertensores*

O uso concomitante destes agentes poderá aumentar os efeitos hipotensores de ECAPRIL. O uso concomitante com gliceril trinitrato e outros nitratos, ou com outros vasodilatadores, poderá reduzir ainda mais a pressão arterial.

*Antidepressivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos*

O uso concomitante de alguns medicamentos anestésicos, antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos com inibidores da ECA poderá resultar numa redução adicional da pressão arterial (ver secção 4.4).

*Simpaticomiméticos*

Podem diminuir o efeito anti-hipertensivo dos inibidores da ECA.

*Antidiabéticos*

Estudos epidemiológicos têm sugerido que a administração concomitante de inibidores da ECA e de medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglicemiantes orais) poderão causar um aumento do efeito de diminuição da glucose sanguínea com risco de hipoglicemia. A ocorrência deste fenómeno pareceu ser mais provável durante as primeiras semanas de tratamento combinado e nos doentes com insuficiência renal.

*Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, bloqueadores-beta, nitratos*

ECAPRIL pode ser utilizado concomitantemente com ácido acetilsalicílico (em doses cardiológicas), trombolíticos, bloqueadores-beta e/ou nitratos.

#### 4.6 Gravidez e aleitamento

*Gravidez*

A administração de inibidores da ECA não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4.). A administração de inibidores da ECA 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 inibidores da ECA 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 inibidores da ECA 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 inibidores da ECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição aos inibidores da ECA 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 inibidores da ECA 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 inibidores da ECA devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

#### *Aleitamento*

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de ECAPRIL durante o aleitamento, a terapêutica com ECAPRIL 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

Na condução ou utilização de máquinas, deverá ser considerada a possibilidade de ocorrência ocasional de tonturas ou fadiga.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis que se seguem foram observados e notificados durante o tratamento com lisinopril e com outros inibidores da ECA, apresentando as seguintes frequências: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) incluindo casos isolados.

#### Doenças do sangue e do sistema linfático

Raros: reduções da hemoglobina, reduções do hematócrito

Muito raros: depressão da medula óssea, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitose (ver secção 4.4), anemia hemolítica, linfadenopatia, doença auto-imune.

#### Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito raros: hipoglicemia.

#### Doenças do sistema nervoso e perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: tonturas, cefaleias

Pouco frequentes: alterações do humor, parestesias, vertigem, alterações do paladar, perturbações do sono

Raros: confusão mental.

#### Cardiopatias e vasculopatias

Frequentes: efeitos ortostáticos (incluindo hipotensão)

Pouco frequentes: enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral, possivelmente devidos a hipotensão excessiva em doentes de alto risco (ver secção 4.4), palpitações, taquicardia, fenómeno de Raynaud.

#### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: tosse

Pouco frequentes: rinite

Muito raros: broncospasmo, sinusite, alveolite alérgica/pneumonia eosinofílica.

#### Doenças gastrointestinais

Frequentes: diarreia, vômitos

Pouco frequentes: náuseas, dor abdominal e indigestão

Raros: secura de boca

Muito raros: pancreatite, angioedema intestinal, hepatite (tanto hepatocelular como colestática), icterícia, insuficiência hepática.

#### Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: exantema, prurido

Raros: hipersensibilidade/edema angioneurótico: edema angioneurótico da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe (ver secção 4.4), urticária, alopecia, psoríase

Muito raros: diaforése, pênfigo, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.

Foi notificado um complexo sintomático que poderá incluir um ou mais dos seguintes efeitos: febre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpos antinucleares positivos (ANA), taxa de sedimentação de eritrócitos elevada (TSE), eosinofilia e leucocitose, exantema, fotossensibilidade ou outras manifestações dermatológicas.

#### Doenças renais e urinárias

Frequentes: disfunção renal

Raros: uremia, insuficiência renal aguda

Muito raros: oligúria/anúria.

#### Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: impotência

Raros: ginecomastia.

#### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: fadiga, astenia.

#### Exames complementares de diagnóstico

Pouco frequentes: aumento da uremia, aumento da creatininemia, aumento das enzimas hepáticas, hipercaliemia

Raros: aumento da bilirrubinemia, hiponatremia.

## 4.9 Sobredosagem

Os dados disponíveis sobre a sobredosagem no Homem são limitados. Os sintomas associados à sobredosagem com inibidores da ECA podem incluir hipotensão, choque circulatório, perturbações dos electrólitos, falência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse.

O tratamento recomendado da sobredosagem inclui a perfusão intravenosa de uma solução de soro fisiológico. Se ocorrer hipotensão, o doente deverá ser colocado em posição de choque. Caso se encontre disponível, o tratamento com perfusão de angiotensina II e/ou catecolaminas por via intravenosa poderá também ser considerado. Se a ingestão for recente, dever-se-ão tomar medidas destinadas a eliminar ECAPRIL (por exemplo, emése, lavagem gástrica, administração de absorventes e de sulfato de sódio). ECAPRIL pode ser removido da circulação geral através de hemodiálise (ver secção 4.4). A terapêutica com pacemaker está indicada na bradicardia resistente ao tratamento. Dever-se-á monitorizar frequentemente os sinais vitais, os electrólitos séricos e a creatinina.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.1 Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina angiotensina. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina.  
Código ATC: C09AA03

ECAPRIL é um inibidor da peptidil dipeptidase. ECAPRIL inibe a enzima de conversão da angiotensina (ECA) que catalisa a conversão da angiotensina I, no péptido vasoconstritor, a angiotensina II. A angiotensina II também estimula a secreção de aldosterona pelo córtex suprarrenal. A inibição da ECA provoca uma redução das concentrações de angiotensina II, o que conduz a uma diminuição da actividade vasopressora e à redução da secreção de aldosterona. Esta última redução poderá resultar num aumento da concentração de potássio sérico.

Embora se pense que o mecanismo de acção do lisinopril na redução da pressão arterial se deva principalmente à supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o lisinopril tem um efeito anti-hipertensor mesmo em doentes hipertensos com baixos níveis de renina. A ECA é idêntica à quininase II, uma enzima que degrada a bradiquinina. Continua por elucidar se o aumento dos níveis de bradiquinina, um potente vasodilatador peptídico, desempenha um papel nos efeitos terapêuticos de lisinopril.

O efeito de lisinopril sobre a mortalidade e morbidade na insuficiência cardíaca tem sido estudado por comparação de uma dose alta (32,5 mg ou 35 mg, uma vez por dia) com uma dose baixa (2,5 mg ou 5 mg, uma vez por dia). Num estudo realizado em 3164 doentes, com um período mediano de acompanhamento de 46 meses para os doentes sobreviventes, a dose mais

elevada de lisinopril produziu uma redução do risco de 12% no parâmetro de avaliação final combinado de mortalidade por todas as causas e hospitalização por todas as causas ( $p=0,002$ ), e uma redução do risco de 8% na mortalidade por todas as causas e hospitalização por causa cardiovascular ( $p=0,036$ ), quando comparado com a dose mais baixa. As reduções de risco observadas foram de 8% ( $p=0,128$ ) para a mortalidade por todas as causas e de 10% ( $p=0,073$ ) para a mortalidade cardiovascular. Numa análise “post hoc”, o número de hospitalizações por insuficiência cardíaca registou uma redução de 24% ( $p=0,002$ ) nos doentes tratados com doses elevadas de lisinopril, quando comparado com o grupo tratado com as doses baixas. Os benefícios sintomáticos foram semelhantes aos observados nos doentes tratados com doses altas e doses baixas de lisinopril.

Os resultados do estudo demonstraram que o perfil global de efeitos secundários para os doentes tratados com doses elevadas ou reduzidas de lisinopril foi semelhante quer em natureza quer em número. Os efeitos previsíveis da inibição da ECA, tais como a hipotensão ou função renal alterada, foram tratados e raramente conduziram à interrupção do tratamento. A tosse foi menos frequente em doentes tratados com doses altas de lisinopril em comparação com a dose baixa.

No ensaio GISSI-3, em que se utilizou um desenho factorial de 2x2 para comparar os efeitos de lisinopril e de gliceril trinitrato administrados em monoterapia ou em associação durante 6 semanas versus controlo, num total de 19394 indivíduos, nos doentes que receberam tratamento nas 24 horas seguintes a um enfarte agudo do miocárdio, lisinopril produziu uma redução estatisticamente significativa do risco de mortalidade de 11% versus o controlo ( $2p=0,03$ ). A redução do risco com gliceril trinitrato não foi significativa, embora a combinação de lisinopril e gliceril trinitrato tenha produzido uma redução significativa na mortalidade de 17% versus o controlo ( $2p=0,02$ ). Nos subgrupos de idosos (idade > 70 anos) e doentes do sexo feminino, pré-definidos como doentes em elevado risco de mortalidade, observaram-se benefícios significativos no parâmetro de avaliação final combinado de mortalidade e função cardíaca. O parâmetro de avaliação final combinado para todos os doentes, bem como os subgrupos de alto risco demonstraram igualmente, decorridos 6 meses, benefícios significativos para os doentes tratados com lisinopril ou com lisinopril e gliceril trinitrato durante 6 semanas, o que indica um efeito profilático para lisinopril. Tal como seria de esperar com um tratamento vasodilatador, o tratamento com lisinopril apresentou-se associado a um aumento das incidências de hipotensão e disfunção renal, embora estes efeitos não se encontrassem associados a um aumento proporcional da mortalidade.

Num ensaio multicêntrico, aleatorizado, com dupla-ocultação, no qual se comparou lisinopril com um bloqueador dos canais de cálcio em 335 indivíduos hipertensos com diabetes mellitus tipo 2 e com nefropatia incipiente caracterizada por microalbuminúria, lisinopril 10 mg a 20 mg administrado uma vez por dia durante 12 meses reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 13/10 mmHg, e a taxa de excreção urinária de albumina em 40%. Comparativamente com o bloqueador dos canais do cálcio, que produziu uma redução semelhante na pressão arterial, os doentes tratados com lisinopril mostraram uma redução significativamente superior na taxa de excreção urinária de albumina, evidenciando que a acção inibidora da ECA pelo lisinopril reduziu a microalbuminúria através de um mecanismo directo sobre os tecidos renais, para além do seu efeito redutor da pressão arterial.

O tratamento com lisinopril não afecta o controlo glicémico, conforme demonstrado pela ausência de efeito significativo sobre os níveis de hemoglobina glicada (HbA1C).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

O lisinopril é um inibidor da ECA, oralmente activo, que não contém sulfidril.

### *Absorção*

Após a administração oral do lisinopril, as concentrações plasmáticas máximas ocorrem decorridas, aproximadamente, 7 horas, embora se observe uma tendência para um ligeiro atraso no tempo necessário para atingir as concentrações plasmáticas máximas nos doentes com enfarte agudo do miocárdio. Com base na recuperação urinária, verificou-se que a extensão média da absorção do lisinopril é de, aproximadamente, 25%, apresentando uma variabilidade inter-individual de 6-60% em todas as doses testadas (5-80 mg). A biodisponibilidade absoluta encontra-se reduzida em, aproximadamente, 16% nos doentes com insuficiência cardíaca. A absorção do lisinopril não é afectada pela presença de alimentos.

### *Distribuição*

O lisinopril não se encontra, aparentemente, ligado a outras proteínas séricas para além da ECA circulante. Estudos efectuados em ratos indicam que o lisinopril não atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica.

### *Eliminação*

O lisinopril não sofre qualquer metabolismo e é excretado na urina totalmente sob a forma inalterada. O lisinopril administrado em doses repetidas apresenta uma semi-vida de acumulação efectiva de 12,6 horas. A depuração de lisinopril nos indivíduos saudáveis é de aproximadamente 50 ml/min. Na diminuição das concentrações séricas verifica-se uma fase terminal prolongada, que não contribui para acumulação do fármaco. Esta fase terminal deve-se provavelmente a uma saturação das ligações à ECA, não sendo proporcional à dose.

### *Insuficiência hepática*

A insuficiência da função hepática nos doentes cirróticos produziu uma redução da absorção de lisinopril (cerca de 30%, conforme determinado pela recuperação urinária), induzindo contudo um aumento da exposição (cerca de 50%), em comparação com os indivíduos saudáveis, devido a uma redução da depuração.

### *Insuficiência renal*

A insuficiência renal reduz a eliminação de lisinopril, que é excretado por via renal, embora esta redução só se torne clinicamente importante quando a taxa de filtração glomerular é inferior a 30 ml/min. Na insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina 30-80 ml/min.) a AUC média foi aumentada em apenas 13%, enquanto que na insuficiência renal grave foi observado um aumento de 4,5 vezes da AUC média (depuração da creatinina 5-30 ml/min.).

O lisinopril pode ser removido por diálise. Durante um período de 4 horas de hemodiálise, as concentrações plasmáticas de lisinopril registaram uma redução média de 60%, com uma depuração da diálise compreendida entre 40 e 55 ml/min.

#### *Insuficiência cardíaca*

Os doentes com insuficiência cardíaca apresentam uma exposição ao lisinopril superior à observada nos indivíduos saudáveis (um aumento médio da AUC de 125%), embora com base na recuperação urinária de lisinopril se observe uma redução de aproximadamente 16% na absorção, quando comparado com os indivíduos saudáveis.

#### *Idosos*

Os doentes de idade mais avançada apresentam valores sanguíneos mais elevados, bem como valores mais elevados na área sob a curva de concentração plasmática versus o tempo (aumento de aproximadamente 60%), quando comparados com os indivíduos mais jovens.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelaram qualquer perigo para o ser humano, com base nos estudos convencionais sobre farmacologia geral, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Os inibidores da ECA têm demonstrado, como classe, induzir efeitos adversos sobre o desenvolvimento fetal tardio, resultando em morte fetal e efeitos congénitos, que afectam em particular o crânio. Foi igualmente notificada fetotoxicidade, atraso do desenvolvimento intrauterino e patência do canal arterial. Pensa-se que estas alterações do desenvolvimento se devam parcialmente a uma acção directa dos inibidores da ECA sobre o sistema renina-angiotensina do feto, bem como em parte a uma isquémia decorrente da hipotensão materna e de reduções do fluxo sanguíneo fetal-placentário e do transporte de oxigénio/nutrientes para o feto.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Amido de milho  
Amido de milho pré-gelificado  
Estearato de magnésio  
Fosfato dicálcico di-hidratado  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### 6.2 Incompatibilidades

Não são conhecidas.



### 6.3 Prazo de validade

3 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O medicamento é acondicionado em blister de PVC-PVDC/alumínio e acondicionado em embalagem de cartolina.

ECAPRIL apresenta-se sob a forma de comprimidos em embalagens de 10, 20, 30, 60 e 100 unidades.

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: +351 263 855 020/1

email: [info@atralcipan.pt](mailto:info@atralcipan.pt)

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

N.º de registo: 4601498 – 10 comprimidos, 20 mg, blisters de PVC-PVDC/alumínio

N.º de registo: 2872893 – 20 comprimidos, 20 mg, blisters de PVC-PVDC/alumínio

N.º de registo: 4601597 – 30 comprimidos, 20 mg, blisters de PVC-PVDC/alumínio

N.º de registo: 2872992 – 60 comprimidos, 20 mg, blisters de PVC-PVDC/alumínio

N.º de registo: 4601696 – 100 comprimidos, 20 mg, blisters de PVC-PVDC/alumínio

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

Data da primeira autorização: 25 Fevereiro 1999

Data da última renovação: 25 Fevereiro 2004

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO