

PRINZIDE[®]
(lisinopril/hidroclorotiazida), MSD

Identificação do Medicamento

O que é PRINZIDE[®] (lisinopril/hidroclorotiazida), MSD?

Formas Farmacêuticas e Apresentações

PRINZIDE[®] (lisinopril/hidroclorotiazida), MSD é apresentado na forma farmacêutica de comprimidos em caixas com 30 unidades de 10/12,5 mg ou 20/12,5 mg.

Uso Oral

Uso Adulto

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, manitol, amido de milho, amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio e óxido de ferro amarelo.

PRINZIDE[®] 10/12,5 mg contém fosfato de cálcio dibásico, manitol, amido de milho, amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio e laca de alumínio FD&C n° 2 azul.

Informações ao Paciente

Como este medicamento funciona?

O ingrediente lisinopril de PRINZIDE[®] é um medicamento que pertence a um grupo de fármacos denominados inibidores da enzima conversora da angiotensina (inibidores da ECA), e o ingrediente hidroclorotiazida pertence a um grupo de medicamentos denominados diuréticos.

O ingrediente lisinopril de PRINZIDE[®] age abrindo os vasos sanguíneos a fim de ajudar o coração a bombear o sangue com mais facilidade para todas as partes do corpo, e a hidroclorotiazida age fazendo com que os rins permitam a passagem de mais água e sais. Juntos, o lisinopril e a hidroclorotiazida ajudam a reduzir a pressão alta.

Por que este medicamento foi indicado?

Seu médico prescreveu PRINZIDE[®] para o tratamento de sua hipertensão (pressão alta).

Informações ao paciente com pressão alta

O que é pressão arterial?

É a pressão gerada pelo seu coração ao bombear o sangue para todas as partes do corpo; sem a pressão arterial, o sangue não circula pelo corpo. Uma pressão arterial normal é essencial para uma boa saúde.

A pressão arterial sofre alterações durante o dia, dependendo da atividade, do estresse e da excitação a que as pessoas estão expostas. A leitura da pressão arterial é composta de dois números, por exemplo, 120/80 (lê-se: cento e vinte por oitenta). O número mais alto representa a força medida enquanto seu coração está bombeando sangue, enquanto o número mais baixo representa a força medida em repouso, entre os batimentos cardíacos.

O que é pressão alta (ou hipertensão)?

Uma pessoa tem pressão alta ou hipertensão quando sua pressão arterial é alta mesmo quando se está calmo (a) e relaxado (a). Observa-se pressão alta quando os vasos sanguíneos se estreitam e dificultam o fluxo do sangue pelo corpo.

Como saber se tenho pressão alta (ou hipertensão)?

Em geral, a pressão alta não causa sintomas. A única maneira de saber se você tem hipertensão é medindo sua pressão arterial; por isso, você deve medir sua pressão arterial regularmente.

Por que a pressão alta (ou hipertensão) deve ser tratada?

Se não for tratada, a pressão alta pode causar danos a órgãos essenciais para a vida, tais como o coração e os rins. Você pode estar se sentindo bem e não apresentar sintomas, mas a hipertensão pode causar derrame (acidente vascular cerebral), ataque cardíaco (infarto do miocárdio), insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou perda da visão.

Seu médico pode lhe dizer qual a pressão arterial ideal para você. Memorize o valor estipulado por ele e siga suas recomendações para atingir a pressão arterial ideal para você.

Quando este medicamento não deve ser usado?

Contra-indicação

Você não deve tomar PRINZIDE[®] se:

- For alérgico (a) a qualquer um de seus ingredientes. (Veja o item **O que é PRINZIDE[®]?**).
- Foi tratado anteriormente com medicamento do mesmo grupo de fármacos a que pertence PRINZIDE[®] (inibidores da ECA) e apresentou reações alérgicas como inchaço da face, dos lábios, da língua e/ou da garganta que dificultaram a respiração ou deglutição. Você não deve tomar PRINZIDE[®] se apresentou esses tipos de reações sem causa conhecida ou se apresenta diagnóstico de angioedema hereditário ou idiopático.
- For alérgico (a) a qualquer fármaco derivado da sulfonamida (pergunte a seu médico se não souber quais medicamentos são derivados da sulfonamida).
- Não estiver conseguindo urinar.

Entre em contato com seu médico se não tiver certeza se deve iniciar o tratamento com PRINZIDE[®].

Advertências

Uso na Gravidez e amamentação

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (inibidores da ECA), incluindo PRINZIDE® podem prejudicar o desenvolvimento e até causar a morte do feto se forem tomados durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez.

Ainda não se sabe se o uso de PRINZIDE® apenas nos primeiros três meses de gravidez também pode causar efeitos prejudiciais.

Antes de iniciar o tratamento com PRINZIDE® avise seu médico se estiver grávida ou se pretende engravidar, pois ele poderá considerar outro tipo de tratamento.

Não se sabe se o ingrediente lisinopril de PRINZIDE® é secretado no leite materno; no entanto, a hidroclorotiazida é eliminado no leite materno. Consulte seu médico se estiver amamentando ou se pretende amamentar.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso pediátrico

Ainda não foram estabelecidas a segurança e a eficácia de PRINZIDE® em crianças.

Uso em idosos

Nos estudos em que lisinopril e hidroclorotiazida (os ingredientes ativos de PRINZIDE®) foram tomados concomitantemente, o efeito e a tolerabilidade dos fármacos foram semelhantes entre pacientes adultos idosos e jovens com pressão alta.

O que devo dizer para o meu médico antes de tomar PRINZIDE® ?

Precauções

Informe seu médico sobre quaisquer problemas médicos ou tipos de alergia que esteja apresentando ou já tenha apresentado.

Informe seu médico se apresentar qualquer tipo de doença cardíaca, problemas renais ou gota, ou se estiver recebendo hemodiálise ou tratamento com diuréticos. Também informe se estiver fazendo dieta com restrição de sal, tomando suplementos de potássio, agentes poupadores de potássio ou substitutos do sal contendo potássio ou se tiver apresentado recentemente episódios de vômito ou diarreia excessivos. Nesses casos, pode ser que seu médico precise ajustar a posologia de PRINZIDE®. Informe seu médico se sofre de diabetes, pois o uso de tiazidas podem requerer ajuste de dose dos medicamentos antidiabéticos, incluindo a insulina.

Informe seu médico se já apresentou reação alérgica, como inchaço da face, dos lábios, da língua e/ou da garganta que tenha dificultado a deglutição ou respiração.

Informe seu médico se tiver pressão baixa (você pode perceber isso se sentir tontura ou desmaiar, principalmente em repouso).

Antes da cirurgia e da anestesia (mesmo no consultório odontológico), diga ao médico ou ao cirurgião-dentista que está tomando PRINZIDE®, pois pode ocorrer queda repentina da pressão arterial associada à anestesia.

Este medicamento contém corantes que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Posso dirigir ou operar máquinas enquanto estiver tomando PRINZIDE®?

As respostas ao medicamento podem variar de pessoa para pessoa. Alguns efeitos adversos relatados com o uso de PRINZIDE® podem afetar de certa forma a habilidade de alguns pacientes para dirigir ou operar máquinas (veja **Quais efeitos adversos PRINZIDE® pode causar?**).

Posso tomar PRINZIDE® com outros medicamentos?

Interações medicamentosas

PRINZIDE® pode ser tomado com outros medicamentos. Para prescrição da dose correta de PRINZIDE® é muito importante que seu médico saiba se você está tomando outros medicamentos para reduzir a pressão arterial, diuréticos, medicamentos que contenham potássio (incluindo substitutos dietéticos de sal), lítio (medicamento utilizado no tratamento de um tipo de depressão) ou alguns tipos de analgésicos e antiartríticos.

Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico; pode ser perigoso para a sua saúde.

Não há contra-indicação relativa a faixas etárias, exceto para crianças (Veja Uso pediátrico).

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Como devo usar este medicamento?

Aspecto físico

PRINZIDE® 10/12,5 mg: comprimido hexagonal, azul, inscrito "145" em um lado e sem inscrições no outro.

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

Características organolépticas

Veja **aspecto físico**.

Dosagem

PRINZIDE® deverá ser tomado diariamente, exatamente conforme a orientação de seu médico. Seu médico irá decidir qual a dose adequada para seu caso, dependendo de sua condição e se está ou não tomando outros medicamentos.

A dose usual é de um comprimido de PRINZIDE® uma vez por dia.

Como usar

Pode ser tomado durante as refeições ou entre elas; a maioria das pessoas toma PRINZIDE® com um pouco de água.

O que fazer se eu esquecer de tomar uma dose?

Se você deixou de tomar uma dose, deverá tomar a dose seguinte como de costume; isto é, na hora regular e sem duplicar a dose.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Quais efeitos adversos PRINZIDE® pode causar?

Qualquer medicamento pode apresentar efeitos adversos ou indesejáveis, denominados reações adversas. PRINZIDE® em geral é bem tolerado e o efeito adverso mais freqüente é tontura. Outros efeitos adversos que ocorreram com menos freqüência são sensação de vertigem ou delírio decorrente de queda da pressão arterial, cefaléia, tosse e impotência. Outro efeito adverso pode ser sensação de vertigem ou delírio decorrente de queda da pressão arterial ao se levantar rapidamente.

Outros efeitos adversos também podem ocorrer raramente e alguns deles podem ser graves. Os exemplos desses efeitos adversos são: icterícia (pele e/ou olhos amarelados), pouca ou ausência de produção de urina e dor abdominal grave. Solicite ao seu médico mais informações sobre efeitos adversos; ele possui uma lista mais completa das reações que podem ocorrer. Informe seu médico imediatamente se você apresentar os sintomas acima ou outros incomuns.

Pare de tomar PRINZIDE® e entre em contato com seu médico imediatamente, se ocorrer qualquer um dos casos a seguir:

- Apresentar inchaço da face, dos lábios, da língua e/ou da garganta que possa dificultar a respiração ou deglutição;
- Apresentar inchaço de mãos, pés ou tornozelos;
- Apresentar urticária.

Pacientes negros apresentam maior risco desses tipos de reações aos inibidores da ECA.

A dose inicial de PRINZIDE® pode causar maior queda da pressão do que a que ocorre durante todo o tratamento. Essa queda de pressão pode ser percebida como fraqueza ou tontura e pode ser amenizada se você se deitar. Se ficar preocupado (a), entre em contato com seu médico.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Avise seu médico imediatamente para que ele possa realizar condutas médicas adequadas. Os sintomas mais prováveis são sensação de delírio ou tontura decorrente de queda repentina ou excessiva da pressão arterial e/ou sede excessiva, confusão, redução da quantidade de urina ou aceleração da freqüência cardíaca.

Onde e como devo guardar este medicamento?

Evite expor o medicamento a calor excessivo e proteja-o da luz e umidade. Não use este medicamento após a expiração da data de validade impressa na embalagem.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Informações ao Profissional de Saúde

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, que leva ao aumento da atividade da renina plasmática (conseqüente 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 vasodepressor potente; entretanto, o papel desse bloqueio nos efeitos terapêuticos do lisinopril ainda precisa ser elucidado. Enquanto se acredita que o mecanismo pelo qual o lisinopril reduz a pressão arterial deva-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 a 8 horas após administração oral. As concentrações séricas declinantes apresentaram uma fase terminal prolongada que não contribuiu para o acúmulo do fármaco e que provavelmente representa ligação saturável à ECA e não foi proporcional à dose. 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 sadios (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 que receberam dose semelhante. Em outro estudo, foram administradas doses únicas de 5 mg ao dia de lisinopril durante 7 dias consecutivos a voluntários sadios 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 ¹⁴C-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 o lisinopril foi usado concomitantemente com o propranolol, a digoxina ou a hidroclorotiazida.

Hidroclorotiazida

Quando os níveis plasmáticos foram acompanhados durante 24 horas, no mínimo, observou-se que a meia-vida plasmática foi de 5,6 a 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**).

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 seis 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 se mantiveram por até 24 horas.

Os efeitos anti-hipertensivos do lisinopril se mantiveram durante a terapia a longo prazo e sua descontinuação abrupta não foi associada a aumento rápido da pressão arterial nem a 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**).

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 aproximadamente 6 a 12 horas.

Lisinopril-Hidroclorotiazida

Quando administrado concomitantemente com diuréticos tiazídicos, os efeitos redutores da pressão arterial do lisinopril foram aditivos.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nos estudos clínicos, o grau de redução da pressão arterial observado com a combinação de lisinopril e hidroclorotiazida foi quase aditivo. A combinação de PRINZIDE® 10/12,5 agiu igualmente bem em pacientes negros e brancos. A combinação de PRINZIDE® 20/12,5 pareceu de certa forma menos eficaz em pacientes negros, porém um número relativamente menor de paciente negros foi estudado. Na maioria dos pacientes, o efeito anti-hipertensivo de A combinação de PRINZIDE® foi mantido por, pelo menos, 24 horas.

INDICAÇÃO

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

CONTRA-INDICAÇÕES

- 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.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Armazenar em temperatura ambiente, proteger da luz.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

PRINZIDE® é apresentado em comprimidos para administração oral 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. A dose inicial recomendada de lisinopril, quando usado isoladamente, na insuficiência renal leve 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.

ADVERTÊNCIAS

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 hipocalemia (que podem ser causados 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.

Deve-se dar especial atenção quando o tratamento for administrado 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 contra-indicação 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 \leq 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 uréia 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 com estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria de rim único foram observados aumentos da uréia 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 hidroeletrolítico 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 (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e podem causar elevações intermitentes e discretas do 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 o 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. Quando o edema se restringiu à face e aos lábios, geralmente desapareceu sem tratamento, embora os anti-histamínicos tenham sido úteis para o alívio dos sintomas.

O edema angioneurótico associado a edema de laringe pode ser fatal. 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 1:1000 (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 **CONTRA-INDICAÇÕES**).

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 Anafilactóides durante a Dessensibilização com Himenoptero

Pacientes que receberam inibidores da ECA durante dessensibilização com veneno de himenoptero raramente correram perigo de vida por reações anafilactóides, 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 ADMINISTRAÇÃO). Foram relatadas reações anafilactóides em pacientes dialisados com membranas de alto fluxo (por exemplo: AN 69®) e medicados concomitantemente com inibidores da ECA. Para esses pacientes, deve-se considerar o uso de tipos diferentes de membranas de diálise ou uma classe diferente de agente anti-hipertensivo.

Tosse

Foi relatada tosse com o uso de inibidores da ECA, a qual, caracteristicamente, é não produtiva, persistente e cessa após a descontinuação da terapia. A tosse induzida pelo inibidor da ECA deve ser considerada parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Uso na Gravidez

Categoria de risco: D

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

O uso de PRINZIDE® durante a gravidez não é recomendado e o tratamento com este medicamento deve ser suspenso o mais rápido possível depois da confirmação da gravidez, a menos que seja considerado vital para a mãe.

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 oligohidrânio 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 o embrião e feto não parecem ser resultado da exposição intra-uterina 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 ultra-som seriados, periódicos, para avaliar o meio intra-amniótico. **Se for detectado oligohidrânio, PRINZIDE® deve ser descontinuado a menos que seja considerado vital para a mãe. Pacientes e médicos, entretanto, devem ficar atentos já que o oligohidrânio 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.

Nutrizes

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.**

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso Pediátrico

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

Uso em Idosos

O lisinopril, na faixa posológica de 20 mg a 80 mg ao dia, 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.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Potássio Sérico

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 ao aumento significativo do 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, monitorado freqüentemente.

Lítio

Os diuréticos e os inibidores da ECA reduzem a depuração renal do lítio aumentando muito o risco de toxicidade do lítio. Consulte as informações para prescrição das preparações contendo lítio antes de usá-las.

Outros Agentes

A indometacina pode diminuir a eficácia anti-hipertensiva da administração conjunta de hidroclorotiazida e lisinopril.

Em alguns pacientes com comprometimento da função renal que estão sendo tratados com antiinflamatórios não esteróides, a co-administração dos inibidores da ECA pode resultar em deterioração adicional da função renal. Esses efeitos, no entanto, geralmente são reversíveis.

As tiazidas podem aumentar a resposta à tubocurarina.

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, das quais a mais comum foi tontura, que geralmente respondeu à redução posológica e raramente requereu suspensão do tratamento. Outras reações adversas menos comuns foram cefaléia, tosse seca, fadiga e hipotensão (incluindo hipotensão ortostática) e, ainda menos comuns, diarreia, náuseas, vômito, pancreatite, secura da boca, erupções cutâneas, gota, palpitação, desconforto torácico, câimbras e fraqueza musculares, parestesia, astenia e impotência.

Hipersensibilidade/Edema Angioneurótico

Edema angioneurótico de face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe foi relatado raramente (veja **ADVERTÊNCIAS**). Em casos muito raros, 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, hemossedimentação elevada, eosinofilia e leucocitose. Podem ocorrer erupções cutâneas, fotossensibilidade ou outras manifestações dermatológicas.

Achados de Testes Laboratoriais

As reações adversas laboratoriais raramente foram de importância clínica. Foram observadas ocasionalmente hiperglicemia, hiperuricemia e hiper ou hipocalemia. Foram notados aumentos – em geral, leves e transitórios – do nitrogênio uréico sanguíneo e da creatinina sérica em pacientes sem evidência de comprometimento renal preexistente. Se esses aumentos persistem, geralmente são reversíveis com a descontinuação de PRINZIDE®. Foram relatados freqüentemente pequenos decréscimos da hemoglobina e do hematócrito em pacientes hipertensos tratados com PRINZIDE®, que raramente foram de importância clínica, a menos que houvesse outra causa concomitante de anemia. Raramente ocorreram elevações de enzimas hepáticas e/ou bilirrubina sérica, mas sua relação causal com PRINZIDE® não foi estabelecida. Outras reações adversas relatadas com cada um dos componentes da combinação isoladamente e que podem ser consideradas potenciais reações adversas com o uso de PRINZIDE® são:

Hidroclorotiazida: anorexia, irritação gástrica, constipação, icterícia (icterícia colestática intra-hepática), sialoadenite, vertigem, xantopsia, leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia, anemia aplástica, anemia hemolítica, púrpura, fotossensibilidade, urticária, angeíte necrosante (vasculite) (vasculite cutânea), febre, desconforto respiratório (incluindo pneumonite e edema pulmonar), reações anafiláticas, necrólise epidérmica tóxica, hiperglicemia, glicosúria, hiperuricemia, desequilíbrio eletrolítico (incluindo hiponatremia), espasmo muscular, inquietação, visão turva transitória, insuficiência renal, disfunção renal, nefrite intersticial.

Lisinopril: infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (possivelmente secundário à hipotensão excessiva em pacientes de alto risco [veja **ADVERTÊNCIAS**]), taquicardia, dor abdominal, hepatite, icterícia hepatocelular ou colestática, alterações de humor, confusão mental, broncoespasmo, urticária, prurido, diaforese, alopecia, uremia, oligúria/anúria, disfunção renal, insuficiência renal aguda, depressão da medula óssea manifestada como anemia e/ou trombocitopenia e/ou leucopenia.

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, 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.

ARMAZENAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente, proteger da luz.

Dizeres legais

Registro M.S.: 1.0029.0131

Farmacêutico Responsável: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Produzido e embalado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 1.161 – Sousas, Campinas/SP
CNPJ: 45.987.013/0003-04 – Indústria Brasileira

Para:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 815 - Sousas - Campinas - SP
CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Indústria Brasileira

® Marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA.

WPPI 032003

MSD On Line 0800-0122232

e-mail: online@merck.com

www.msdonline.com.br

Venda sob prescrição médica.