

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba 20 mg + 12,5 mg comprimidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 21,78 mg de lisinopril di-hidratado (equivalente a 20 mg de lisinopril anidro) e 12,5 mg de hidroclorotiazida como substâncias ativas.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba está indicado no tratamento da hipertensão arterial em doentes que não responderam adequadamente ao tratamento com lisinopril ou um diurético, administrado isoladamente.

Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba não está indicado como terapêutica inicial para a hipertensão arterial.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Hipertensão Arterial

A dose habitual é de um comprimido, administrado numa toma única diária. Tal como acontece com todos os outros medicamentos de toma única diária, Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba deve ser tomado aproximadamente sempre à mesma hora do dia.

Em geral, se o efeito terapêutico pretendido não for alcançado num período de 2 a 4 semanas com uma determinada dose, essa dose pode ser aumentada para dois comprimidos, administrados numa toma única diária.

##### Posologia na Insuficiência Renal

As tiazidas podem não ser diuréticos apropriados para utilização em doentes com insuficiência renal e são ineficazes quando a depuração da creatinina é igual ou inferior a 30 ml/min (i.e., insuficiência renal moderada ou grave).

Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba não deve ser utilizado como terapêutica inicial em doentes com insuficiência renal.

Em doentes com depuração da creatinina compreendida entre  $> 30$  e  $< 80$  ml/min, Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba só deve ser utilizado após a titulação dos componentes individuais. Nos doentes com insuficiência renal ligeira, a dose inicial recomendada de lisinopril, quando administrado isoladamente, é de 5 a 10 mg.

Doentes medicados com diuréticos

Poderá ocorrer hipotensão sintomática após o início da terapêutica com Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba. Esta situação é mais provável nos doentes que apresentam depleção de sais e/ou de volume como consequência de um tratamento prévio com diuréticos. O diurético deverá ser interrompido 2 ou 3 dias antes do início da terapêutica com Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba. Nos doentes hipertensos em que não se possa interromper o tratamento com o diurético, a terapêutica deverá iniciar-se com uma dose de 5 mg de lisinopril, isoladamente.

População pediátrica

A segurança e eficácia da utilização em crianças não foram estabelecidas.

Doentes idosos

Nos estudos clínicos, a eficácia e tolerabilidade de lisinopril e hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, foram semelhantes tanto nos doentes hipertensos idosos como nos doentes hipertensos jovens.

Os doentes de idade mais avançada apresentam valores sanguíneos mais elevados, bem como valores mais elevados na área sob a curva da concentração plasmática versus tempo, quando comparados com os doentes mais jovens.

O lisinopril, numa dose diária compreendida entre 20 e 80 mg, foi igualmente eficaz em doentes hipertensos idosos (idade igual ou superior a 65 anos) e em doentes hipertensos não idosos. Em doentes hipertensos idosos, a monoterapia com lisinopril foi tão eficaz na redução da pressão arterial diastólica como a monoterapia com hidroclorotiazida ou atenolol. Nos estudos clínicos, não houve alterações da tolerabilidade relacionadas com a idade.

Modo de administração

Via oral.

#### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade ao lisinopril ou a qualquer outro inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA), à hidroclorotiazida ou a outros medicamentos derivados das sulfonamidas, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

- Compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).
- Anúria.
- História de angioedema associado ao tratamento prévio com inibidores da ECA.
- Angioedema hereditário ou idiopático.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Compromisso hepático grave.
- O uso concomitante de Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.5 e 5.1).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Hipotensão sintomática

Como em todas as terapêuticas anti-hipertensoras pode ocorrer hipotensão sintomática em alguns doentes.

Raramente tem sido observada hipotensão sintomática em doentes hipertensos sem complicações, mas é mais provável o seu aparecimento nos doentes com depleção de volume, por ex. por terapêutica diurética, dieta restrita em sal, diálise, diarreia ou vômitos, ou nos doentes que apresentem hipertensão grave dependente da renina (ver secções 4.5 e 4.8). Deve-se, a intervalos apropriados, determinar periodicamente os eletrolíticos séricos nestes doentes. Em doentes com risco acrescido de hipotensão sintomática, o início da terapêutica e o ajuste posológico devem ser monitorizados sob rigorosa supervisão médica. Devem ser tomadas precauções especiais em doentes com isquémia cardíaca ou doença cerebrovascular, dado que uma redução excessiva da pressão arterial pode ter como consequência um enfarte do miocárdio ou um acidente vascular cerebral.

Se ocorrer hipotensão, o doente deverá ser colocado em posição supina e, se necessário, deverá administrar-se soro fisiológico em perfusão intravenosa. Uma resposta hipotensora transitória não constitui uma contraindicação para doses adicionais. Após normalização da pressão arterial e volemia, é possível reiniciar a terapêutica com doses mais baixas; ou utilizar qualquer um dos componentes isoladamente.

Em alguns doentes com insuficiência cardíaca que tenham pressão arterial normal ou baixa, pode ocorrer com lisinopril redução adicional da pressão arterial sistémica. Este efeito é esperado e normalmente não é um motivo para interromper o tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática, pode ser necessária a redução da dose ou a interrupção de Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba.

##### Estenose da válvula aórtica e mitral / cardiomiopatia hipertrófica

Tal como com outros inibidores da ECA, lisinopril deve ser administrado com precaução em doentes com estenose da válvula mitral e obstrução no fluxo de saída do ventrículo esquerdo, tal como estenose aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica.

##### Terapêutica diurética anterior

A terapêutica diurética deverá ser interrompida 2 ou 3 dias antes de se iniciar a terapêutica com Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba. Nos doentes hipertensos em que não pode suspender-se o tratamento com o diurético, a terapêutica deverá iniciar-se com lisinopril isoladamente, na dose de 5 mg.

#### Cirurgia / Anestesia

Em doentes submetidos a grande cirurgia ou durante a anestesia com agentes que provocam hipotensão, o lisinopril 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 do plasma.

#### Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

#### Compromisso da função renal

As tiazidas podem não ser diuréticos apropriados para utilização em doentes com compromisso renal e são ineficazes quando os valores da depuração da creatinina são iguais ou inferiores a 30 ml/min (i.e., insuficiência renal moderada ou grave).

Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba não deve ser administrado a doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina inferior ou igual a 80 ml/min) enquanto a titulação dos componentes individuais não demonstrar a necessidade das doses presentes nos comprimidos de Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba.

Em doentes com insuficiência cardíaca, hipotensão após o início da terapêutica com inibidores da ECA pode levar a algum compromisso adicional da função renal. Foi notificada nesta situação insuficiência renal aguda, geralmente reversível.

Nalguns doentes com estenose bilateral da artéria renal ou com estenose da artéria em rim solitário, que foram tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, observaram-se aumentos da ureia no sangue e da creatinina sérica, geralmente reversíveis após interrupção da terapêutica. Isto é especialmente provável em doentes com insuficiência renal. No caso de hipertensão renovascular presente, existe um risco aumentado de hipotensão grave e insuficiência renal. Nestes doentes, o tratamento deve ser iniciado sob vigilância médica rigorosa, com doses baixas e titulação cuidadosa da dose. Uma vez que o tratamento com diuréticos pode ser um fator contribuinte para a situação anteriormente referida, recomenda-se a monitorização

da função renal durante as primeiras semanas de terapêutica com Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba.

Alguns doentes hipertensos sem doença renal pré-existente aparente apresentaram aumentos da ureia no sangue e da creatinina sérica, geralmente pequenos e transitórios, quando o lisinopril foi administrado concomitantemente com um diurético. Isto é mais provável de ocorrer em doentes com compromisso renal pré-existente. Pode ser necessária a redução da dose e/ou interrupção do diurético e/ou lisinopril.

#### Transplante renal

Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba não deve ser utilizado, dado não haver experiência com doentes submetidos a um transplante renal recente.

#### Doença Hepática

As tiazidas devem ser utilizadas com precaução em doentes com compromisso da função hepática ou doença hepática progressiva, uma vez que pequenas alterações do equilíbrio hidroeletrólítico podem precipitar coma hepático (ver secção 4.3). Raramente, os inibidores da ECA foram associados a uma síndrome que se inicia com icterícia colestática ou hepatite e que progride para necrose fulminante e (por vezes) morte. O mecanismo desta síndrome não é conhecido. Os doentes que estejam a tomar Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba e que desenvolvam icterícia, ou que apresentem elevações acentuadas das enzimas hepáticas, devem suspender Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba e serem submetidos a acompanhamento médico apropriado.

#### Hipersensibilidade / Angioedema

Foram notificados casos pouco frequentes de angioedema da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe em doentes tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, incluindo Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba. Esta situação pode ocorrer em qualquer momento, durante a terapêutica. Nestes casos, Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba deverá ser imediatamente interrompido e 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 dificuldade respiratória, os doentes poderão necessitar de observação prolongada, uma vez que o tratamento com anti-histamínicos e corticosteroides 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 apresentem envolvimento da língua, glote ou laringe poderão apresentar obstrução das vias respiratórias, em especial no caso de 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 da função respiratória patente. O doente deve ser mantido sob rigorosa supervisão médica até à resolução completa e sustentada dos sintomas.

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

Doentes com uma 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).

Em doentes medicados com tiazidas, podem ocorrer reações de hipersensibilidade com ou sem história de alergia ou asma brônquica. Foi notificada exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistémico com a utilização de tiazidas.

#### Efeitos Metabólicos e Endócrinos

A terapêutica com tiazidas e inibidores da ECA pode diminuir a tolerância à glucose; neste caso, pode ser necessário ajustar a dose dos agentes antidiabéticos, incluindo a insulina. Nos doentes diabéticos previamente tratados com medicamentos antidiabéticos orais ou insulina, o controlo glicémico deve ser cuidadosamente monitorizado, especialmente no decurso do primeiro mês de tratamento com um inibidor da ECA. A diabetes latente pode manifestar-se durante a terapêutica com tiazidas.

Aumentos nos níveis de colesterol e triglicéridos podem estar associados com a terapêutica com diuréticos tiazídicos.

Em certos doentes, as tiazidas podem precipitar o aparecimento de hiperuricemia e/ou gota. Contudo, o lisinopril pode aumentar a excreção de ácido úrico na urina e assim atenuar o efeito hiperuricémico da hidroclorotiazida.

#### Desequilíbrio eletrolítico

À semelhança do que sucede em qualquer doente a receber terapêutica diurética, a determinação periódica dos eletrólitos séricos deve realizar-se em intervalos adequados.

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem provocar desequilíbrio hidroeletrólítico (hipocaliemia, hiponatremia e alcalose hipoclorémica). Os sinais de alerta para o desequilíbrio hidroeletrólítico consistem em xerostomia, sede, fraqueza, letargia, sonolência, dores musculares ou câibras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e perturbações gastrointestinais, tais como náuseas ou vômitos.

#### Hiponatremia

Hiponatremia por diluição pode ocorrer em doentes edematosos com tempo quente. O défice de cloretos é geralmente ligeiro e não exige tratamento.

#### Hipomagnesiemia

As tiazidas demonstraram aumentar a excreção urinária de magnésio, o que pode resultar em hipomagnesiemia.

#### Hipercalcemia

As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e originar um aumento ligeiro e intermitente do cálcio sérico. Uma hipercalcemia marcada pode indicar hiperparatiroidismo oculto. Recomenda-se interrupção do tratamento com tiazidas antes dos testes da função paratiroide.

### Hipercalemia

Foram observadas elevações no potássio sérico, em alguns doentes tratados com inibidores da ECA, incluindo lisinopril. Os doentes com risco para o desenvolvimento de hipercalemia incluem aqueles com insuficiência renal, diabetes mellitus, ou aqueles que utilizam concomitantemente diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio, ou aqueles doentes que tomam outros medicamentos associados a aumentos do potássio sérico (por ex. heparina). Se o uso concomitante dos agentes acima mencionados for considerado adequado, recomenda-se a monitorização regular do potássio sérico (ver secção 4.5).

### Doentes diabéticos

Em doentes diabéticos tratados com agentes antidiabéticos orais ou insulina, o controle glicémico deve ser cuidadosamente monitorizado durante o primeiro mês de tratamento com um inibidor da ECA (ver secção 4.5).

### Dessensibilização

Verificaram-se reações anafilactoides em doentes em terapêutica com inibidores da ECA durante o tratamento de dessensibilização (por ex. veneno de hymenoptera). Nos mesmos doentes, estas reações foram evitadas quando foram interrompidos temporariamente os inibidores da ECA, embora tenham reaparecido após readministração inadvertida do medicamento.

### Reações anafilactoides em doentes hemodialisados

Não está indicada a utilização de Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba em doentes que requerem diálise no caso de insuficiência renal.

Foram notificadas reações anafilactoides em doentes submetidos a certos procedimentos de hemodiálise (por ex. com membranas de fluxo elevado AN 69 e durante aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com sulfato de dextrano) 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 agente anti-hipertensor.

### Reações anafilactoides relacionadas com aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL)

Em raras ocasiões, doentes tratados com inibidores da ECA durante a aférese das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com sulfato de dextrano apresentaram reações anafilactoides potencialmente fatais. Estes sintomas podem ser evitados pela interrupção temporária da terapêutica com inibidor da ECA antes de cada aférese.

### Neutropenia / Agranulocitose

Foram notificados casos de neutropenia / agranulocitose, trombocitopenia e anemia em doentes tratados com inibidores da ECA. Raramente ocorre neutropenia nos doentes com função renal normal e sem quaisquer outros fatores de complicação. A neutropenia

e a agranulocitose são reversíveis após a suspensão do tratamento com inibidor da ECA. Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba deve ser utilizado com extrema precaução nos doentes com doença vascular do colagénio, sob terapêutica imunossupressora, em tratamento com alopurinol ou procainamida, ou uma combinação destes fatores de complicação, em especial nos casos de compromisso da função renal pré-existente. Alguns destes doentes desenvolveram infeções graves que, nalguns casos, não respondem a antibioterapia intensa. Se Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba for utilizado nestes doentes, é aconselhável uma monitorização periódica da contagem de leucócitos, pedindo-se aos doentes que comuniquem imediatamente qualquer sinal de infeção.

#### Raça

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina 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, o lisinopril poderá ser menos eficaz na redução da pressão arterial nos doentes de raça negra do que nos de outras raças, possivelmente devido a uma maior prevalência de estados com 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.

#### Lítio

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

#### Teste anti-doping

A hidroclorotiazida contida neste medicamento pode produzir um resultado analítico positivo num teste anti-doping.

#### 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 tratamentos anti-hipertensores alternativos 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 secções 4.3 e 4.6).

### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

#### Agentes anti-hipertensores



#### Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Recomenda-se monitorização cuidada da pressão arterial, função renal e eletrólitos em doentes a receberem lisinopril e outros agentes que afetam o SRAA. Não administrar concomitantemente aliscireno com lisinopril em doentes com diabetes. Evitar o uso de aliscireno com lisinopril em doentes com compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (ver secção 4.3).

O uso concomitante destes agentes poderá aumentar o efeito hipotensor de Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba. O uso concomitante com trinitrato de glicerilo e outros nitratos, ou com outros vasodilatadores, poderá reduzir ainda mais a pressão arterial.

Suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio e outros medicamentos que possam aumentar os níveis de potássio sérico.

A espoliação de potássio induzida pelos diuréticos tiazídicos é, geralmente, atenuada pelo efeito poupador de potássio observado no lisinopril. O uso de suplementos de potássio, agentes poupadores de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio e outros medicamentos que possam aumentar os níveis de potássio sérico (p.ex., heparina, cotrimoxazol), particularmente em doentes com compromisso da função renal ou diabetes mellitus, pode levar a um aumento significativo do potássio sérico. Se a utilização concomitante de Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba com qualquer um destes agentes for considerada apropriada, estes deverão ser utilizados com precaução, e com uma monitorização frequente do potássio sérico (ver secção 4.4).

#### Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e de toxicidade, durante a administração concomitante de lítio e inibidores da ECA. Os agentes diuréticos e os inibidores da ECA reduzem a depuração renal do lítio e aumentam o risco de toxicidade pelo lítio. Por conseguinte o uso concomitante de Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba 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).

#### Medicamentos indutores de torsades de pointes

Devido ao risco de hipocaliemia, recomenda-se precaução na administração concomitante de hidroclorotiazida e medicamentos que induzem torsades de pointes, por ex. alguns antiarrítmicos, alguns anti-psicóticos e outros medicamentos que se sabe induzirem torsades de pointes.

#### 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).

A hipotensão ortostática pode ser agravada pela ingestão simultânea de álcool, barbitúricos ou anestésicos.

#### Ouro

Foram notificadas reações nitritoides (sintomas de vasodilatação incluindo rubor, náuseas, tonturas e hipotensão, que podem ser muito graves) com mais frequência, após administração de ouro injetável (p. ex. aurotiomalato de sódio), em doentes sob terapêutica com inibidores da ECA.

#### Outras terapias concomitantes

O efeito hiperglicémico do diazóxido pode ser aumentado pelas tiazidas.

As tiazidas podem aumentar o risco de acontecimentos adversos causados pela amantadine.

As tiazidas podem reduzir a excreção renal de medicamentos citotóxicos (p.ex. ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielossupressivos.

#### Simpaticomiméticos

Os simpaticomiméticos podem reduzir os efeitos anti-hipertensores dos inibidores da ECA.

As tiazidas podem diminuir a capacidade de resposta arterial à noradrenalina, mas não o suficiente para impedir a eficácia do agente vasoconstritor na utilização terapêutica.

#### Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo ácido acetilsalicílico

A administração crónica de AINEs (incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2) pode reduzir o efeito anti-hipertensor de um inibidor da ECA. AINEs e inibidores da ECA podem exercer um efeito aditivo sobre a deterioração da função renal. Estes efeitos são geralmente reversíveis. Raramente, pode ocorrer insuficiência renal aguda, especialmente em doentes com compromisso da função renal, tais como os idosos ou doentes desidratados.

#### Antidiabéticos

Os estudos epidemiológicos têm sugerido que a administração concomitante de inibidores da ECA e medicamentos antidiabéticos (insulinas ou 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 favorável durante as primeiras semanas de tratamento combinado e em doentes com compromisso renal.

O tratamento com um diurético tiazídico pode prejudicar a tolerância à glicose. Outros antidiabéticos, incluindo a necessidade de insulina em doentes diabéticos podem ser aumentados, diminuídos ou inalterados.

Anfotericina B (parentérica), carbenoxolona, corticosteroides, corticotropina (ACTH) ou laxantes estimulantes, diuréticos caluréticos, derivados do ácido salicílico.

A hidroclorotiazida pode intensificar o desequilíbrio eletrolítico, em particular a hipocaliemia.

A diminuição de potássio por efeito da hidroclorotiazida, espera-se que seja potenciada por medicamentos associados à perda de potássio e à hipocaliemia.

A hipocaliemia pode desenvolver-se durante a utilização concomitante de esteroides ou hormona adrenocorticoide (ACTH).

Sais de cálcio

Pode ocorrer aumento dos níveis de cálcio séricos devido à excreção reduzida quando administrados concomitantemente com diuréticos tiazídicos.

Se forem prescritos suplementos de cálcio ou de vitamina D, os níveis de cálcio sérico devem ser monitorizados e a dose ajustada em conformidade.

Glicosídeos cardíacos

Existe um risco acrescido de toxicidade digitálica associada à hipocaliemia induzida por tiazidas, que pode sensibilizar ou exagerar a resposta do coração aos efeitos tóxicos dos digitálicos (p.ex. aumento da irritabilidade ventricular)

Relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes (p.ex. tubocuranina)

O efeito destes agentes pode ser potenciado pela hidroclorotiazida.

Colestiramina e colestipol

Podem retardar ou reduzir a absorção da hidroclorotiazida. Por isso, os diuréticos derivados das sulfonamidas deverão ser administrados pelo menos uma hora antes ou 4 a 6 horas após a toma destes agentes.

Trimetoprim

A administração concomitante de inibidores da ECA e tiazidas com trimetoprim aumenta o risco de hipercaliemia.

Sotalol

A hipocaliemia induzida por tiazidas pode aumentar o risco de arritmia induzida por sotalol.

Alopurinol

A administração concomitante de inibidores da ECA e alopurinol aumenta o risco de danos renais e pode levar a um risco aumentado de leucopenia.

Ciclosporina

A administração concomitante de inibidores da ECA e ciclosporina aumenta o risco de danos renais e hipercaliemia.

O tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e complicações do tipo gota.

#### Lovastatina

A administração concomitante de inibidores da ECA e lovastatina aumenta o risco de hipercaliemia.

#### Citostáticos, imunossuppressores, procainamida

A administração concomitante de inibidores da ECA pode levar a um risco aumentado de leucopenia (ver secção 4.4).

#### Ativadores do plasminogénio tecidual

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

### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

#### Gravidez

##### Inibidores da ECA:

Não se recomenda a administração de inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de inibidores da ECA é contraindicada durante o 2º e 3º trimestre 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 planeiam 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 à terapêutica com inibidores da ECA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez é conhecida por induzir toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver também secção 5.3). No caso da exposição aos 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 aos inibidores da ECA devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver também secções 4.3 e 4.4).

##### Hidroclorotiazida:

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 ação 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 eletrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada no edema gestacional, hipertensão gestacional ou pré-eclampsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem um efeito benéfico relativamente ao curso da doença.

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

Caso tenha ocorrido exposição ao Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez, devem ser realizados testes de ultrassonografia para avaliar o ambiente intra-amniótico. No entanto, a doente e o médico, deverão ter em consideração que o oligohidrânio maternal poderá apenas manifestar-se após o feto ter sofrido lesões irreversíveis.

Os lactentes cujas mães possam ter sido submetidas a tratamento com lisinopril deverão ser cuidadosamente observados no que se refere a hipotensão, oligúria e hipercalemia. O lisinopril, que atravessa a barreira placentária, foi removido da circulação neonatal por diálise peritoneal com algum benefício clínico e, teoricamente, pode ser removido por exsanguinotransusão.

A hidroclorotiazida também atravessa a placenta, mas não há qualquer experiência na sua remoção da circulação neonatal.

#### Amamentação

##### Inibidores da ECA

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba durante o aleitamento, Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba não está recomendado e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja estabelecido, particularmente durante o aleitamento a recém-nascidos ou pré termo.

##### Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é excretada no leite materno em pequenas quantidades. As tiazidas em doses elevadas, causando diurese intensa podem inibir a produção de leite. Não é recomendada a utilização de Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba durante a amamentação. Se Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba for utilizado durante a amamentação, as doses devem ser mantidas tão baixas quanto possível.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tal como com outros anti-hipertensores, Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba em combinação com outros medicamentos pode ter um efeito ligeiro a moderado na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Principalmente no início do tratamento ou quando se altera a dose, e também se administrado em associação com bebidas alcoólicas, embora estes efeitos dependam da suscetibilidade individual. Na condução de veículos ou utilização de máquinas, deve ter-se em consideração que podem ocorrer ocasionalmente tonturas ou fadiga.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Foram observados e notificados os seguintes efeitos indesejáveis durante o tratamento com lisinopril e/ou hidroclorotiazida com 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 ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas mais frequentes observadas são tosse, tonturas, hipotensão e cefaleias, as quais podem ocorrer em 1 a 10% dos doentes tratados. Nos estudos clínicos, os efeitos secundários foram geralmente ligeiros e transitórios e, na maioria dos casos, não exigiram a interrupção da terapêutica.

#### Lisinopril:

##### Doenças do sangue e do sistema linfático

Raros:	Diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito
Muito raros:	Depressão da medula óssea, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitose (ver secção 4.4), anemia hemolítica, linfadenopatia, doença autoimune

##### Doenças endócrinas

Raros:	Síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH)
--------	--

##### Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito raros:	Hipoglicemia
--------------	--------------

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

Frequentes:	Tonturas, cefaleia, síncope
Pouco frequentes:	Parestesia, vertigens, alteração do paladar, perturbações do sono, alterações do humor, alucinações
Raros	Distúrbios do olfato, confusão mental
Desconhecidos:	Sintomas depressivos

##### Cardiopatias e vasculopatias

Frequentes	Efeitos ortostáticos (incluindo hipotensão ortostática)
Pouco frequentes:	Enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral possivelmente devido a hipotensão excessiva em doentes de alto risco (ver secção 4.4), palpitações, taquicardia, síndrome de Raynaud
Desconhecidos:	Afrontamentos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes:	Tosse (ver secção 4.4)
Pouco frequentes:	Rinite
Muito raros:	Broncospasmo, sinusite, alveolite alérgica/ pneumonia eosinofílica
Doenças gastrointestinais:	
Frequentes:	Diarreia, vômitos
Pouco frequentes:	Náuseas, dor abdominal, indigestão
Raros:	Xerostomia
Muito raros:	Pancreatite, angioedema intestinal
Afeções hepatobiliares:	
Pouco frequentes:	Elevação das enzimas hepáticas e bilirrubina
Muito raros:	Hepatite hepatocelular ou colestática, icterícia, insuficiência hepática (ver secção 4.4)*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes:	Erupção cutânea, 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:	Diaforese, pênfigo, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutâneo**
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 ureia no sangue, aumento da creatinina sérica, hipercaliemia

Raros: Hiponatremia

\* Em alguns doentes, foi notificada muito raramente uma progressão indesejável de hepatite para insuficiência hepática. Os doentes tratados com Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba que desenvolveram icterícia ou elevação acentuada das enzimas hepáticas devem suspender a terapêutica com Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba e fazer o acompanhamento médico adequado.

\*\* Foi notificado um complexo sintomático que poderá incluir um ou mais dos seguintes efeitos: febre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpos antinucleares positivos (ANA), velocidade de sedimentação eritrócítica aumentada (TSE), eosinofilia e leucocitose, erupção cutânea, fotossensibilidade ou outras manifestações dermatológicas.

Hidroclorotiazida (frequência desconhecida):

Infeções e infestações:	Sialadenite
Doenças do sangue e do sistema linfático:	Leucopenia, neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depressão da medula óssea
Doenças do metabolismo e da nutrição:	Anorexia, hiperglicemia, glicosúria, hiperuricemia, desequilíbrio eletrolítico (incluindo hiponatremia, hipocaliemia, alcalose hipoclorêmica e hipomagnesiemia), aumentos dos níveis de colesterol e triglicéridos, gota
Perturbações do foro psiquiátrico:	Irrequietude, depressão, perturbação do sono
Doenças do sistema nervoso:	Apetite diminuído, parestesia, atordoamento
Afeções oculares:	Xantopsia, visão turva transitória, miopia aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado
Afecões do ouvido e do labirinto:	Vertigens
Cardiopatias:	Hipotensão ortostática
Vasculopatias:	Angeíte necrosante (vasculite, vasculite cutânea)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:	Perturbações respiratórias incluindo pneumonite e edema pulmonar



Doenças gastrointestinais:	Irritação gástrica, diarreia, obstipação, pancreatite
Afeções hepatobiliares:	Icterícia (icterícia colestática intra-hepática)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:	Reações de fotossensibilidade, erupção cutânea, lupus eritematoso sistémico, reações tipo lupus eritematoso cutâneo, reativação de lupus eritematoso cutâneo, urticária, reações anafiláticas, necrólise epidérmica tóxica
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:	Espasmo muscular, fraqueza muscular
Doenças renais e urinárias:	Disfunção renal, nefrite intersticial
Perturbações gerais e alterações no local de administração:	Pirexia, fraqueza

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Os dados disponíveis sobre a sobredosagem no ser humano são limitados. Os sintomas associados à sobredosagem com inibidores da ECA podem incluir hipotensão, choque circulatório, perturbações dos eletrólitos, insuficiência 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 deve ser colocado em posição supina. Caso se encontre disponível, o tratamento com perfusão de angiotensina II e/ou catecolaminas por via intravenosa poderá ser considerado. Se a ingestão for recente, dever-se-ão tomar medidas destinadas a eliminar o lisinopril (por ex. emese, lavagem gástrica, administração de absorventes e de sulfato de sódio). O lisinopril pode

ser removido da circulação geral através de hemodiálise (ver secção 4.4). A terapêutica com pacemaker está indicada na bradicardia resistente ao tratamento. Recomenda-se monitorização frequente dos sinais vitais, dos eletrólitos séricos e da creatinina.

Os sintomas adicionais da sobredosagem com hidroclorotiazida são aumento da diurese, depressão da consciência (incl. coma), convulsões, parestias, arritmias cardíacas e insuficiência renal.

A bradicardia ou reações vagais intensas devem ser tratadas com administração de atropina.

Se os digitálicos tiverem sido igualmente administrados, poderá haver um agravamento das arritmias cardíacas devido à hipocaliemia.

## 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; 3.4.1.1 – Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Diuréticos. Tiazidas e análogos, código ATC: C09BA03

Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba é um medicamento de combinação fixa contendo lisinopril, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e hidroclorotiazida, um diurético tiazídico. Ambos os componentes têm mecanismos de ação complementares e manifestam um efeito anti-hipertensor aditivo.

Lisinopril é um inibidor da peptidil dipeptidase. Lisinopril 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 supra-renal. A inibição da ECA provoca uma redução das concentrações de angiotensina II, o que conduz a uma diminuição da atividade 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 ação 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.

A hidroclorotiazida é um diurético anti-hipertensor. A hidroclorotiazida afeta o mecanismo renal tubular distal de reabsorção de eletrólitos e aumenta a excreção de sódio e cloro em quantidades aproximadamente equivalentes. A natriurese pode ser acompanhada de alguma perda de potássio e bicarbonato. Desconhece-se o mecanismo

do efeito anti-hipertensor das tiazidas. Geralmente, as tiazidas não afetam a pressão arterial normal.

Quando combinado com outros agentes anti-hipertensores, podem ocorrer reduções da pressão arterial que são aditivas.

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A administração concomitante de lisinopril e hidroclorotiazida tem pouco ou nenhum efeito sobre a biodisponibilidade de ambos os fármacos. A associação de dois fármacos num só comprimido é bioequivalente à administração simultânea dos dois fármacos separadamente.

Lisinopril

Absorção

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

#### Distribuição

O lisinopril não se liga, aparentemente, a outras proteínas plasmáticas, para além da enzima de conversão da angiotensina (ECA) circulante. Estudos efetuados em ratos indicam que o lisinopril não atravessa facilmente a barreira hematoencefálica.

#### Eliminação

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

#### Compromisso hepático

O compromisso da função hepática em 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.

#### Compromisso renal

O compromisso da função renal reduz a eliminação de lisinopril, que é excretado por via renal, embora esta redução só se torne clinicamente relevante quando a taxa de filtração glomerular é inferior a 30 ml/min.

Tabela: Parâmetros farmacocinéticos de lisinopril em diferentes grupos de doentes renais após administração de doses múltiplas de 5 mg.

Função Renal Mediada por depuração da creatinina	n	Cmax (ng/ml)	Tmax (hr)	AUC (0-24 hrs) (ng/hr/ml)	t1/2 (hr)
> 80 ml/min	6	40,3	6	492+/-172	6,0+/-1,1
30-80 ml/min	6	36,6	8	555+/-364	11,8+/-1,9
5-30 ml/min	6	106,7	8	2228+/-938	19,5+/-5,2

Com uma depuração da creatinina de 30-80 ml/min, a AUC média foi aumentada em apenas 13%, enquanto que com uma depuração da creatinina de 5-30 ml/min foi observado um aumento de 4-5 vezes da AUC média.

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 em 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, 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.

#### Hidroclorotiazida

Ao monitorizar os níveis plasmáticos de hidroclorotiazida durante, pelo menos, 24 horas, verifica-se que a semivida plasmática varia entre 5,6 e 14,8 horas. Pelo menos 61% da dose oral é eliminada sob a forma inalterada em 24 horas. A diurese inicia-se cerca de 2 horas após a administração oral, atingindo o pico em aproximadamente 4 horas, tendo uma duração de 6 a 12 horas. A hidroclorotiazida atravessa a placenta, mas não a barreira hematoencefálica.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos animais, o lisinopril afeta o desenvolvimento fetal nos últimos trimestres de gravidez (ver secção 4.6).

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, croscarmelose sódica, manitol, amido de milho, estearato de magnésio e óxido de ferro vermelho (E172).

### 6.2 Incompatibilidades

**Não aplicável.**

Não se conhecem incompatibilidades.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são acondicionados em blisters de PVC/Alumínio.

Lisinopril + Hidroclorotiazida Jaba 20 mg+12,5 mg comprimidos encontra-se disponível em embalagens de 14, 28 e 56 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

Jaba Recordati S.A.  
Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3  
2740-245 Porto Salvo  
Portugal

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

N.º de registo: 5366398 - 14 comprimidos, 20 mg + 12,5 mg, blister de PVC/Alu.

N.º de registo: 5366497 - 28 comprimidos, 20 mg + 12,5 mg, blister de PVC/Alu.

N.º de registo: 5366596 - 56 comprimidos, 20 mg + 12,5 mg, blister de PVC/Alu.

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

Data da primeira autorização: 10 de Abril de 2005

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Março 2017