

**Lotensin[®]**

cloridrato de benazepril

Forma farmacêutica, via de administração e apresentações

Comprimidos revestidos - via oral. Embalagens com 30 comprimidos de 5 mg.
Embalagens com 14 ou 30 comprimidos de 10 mg.

USO ADULTO**Composição**

Cada comprimido revestido contém 5 ou 10 mg de cloridrato de benazepril.

Excipientes: dióxido de silício, óleo de rícino hidrogenado, lactose, crospovidona, hipromelose, óxido de ferro amarelo, amido, macrogol, talco, celulose microcristalina e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE**Como este medicamento funciona?**

LOTENSIN é um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) utilizado para tratamento da hipertensão arterial (pressão alta), tratamento adjuvante da insuficiência cardíaca congestiva e da insuficiência renal crônica progressiva.

Na maioria dos pacientes, a atividade anti-hipertensiva (contra pressão alta) se inicia aproximadamente 1 hora após a administração de uma dose oral única e, a redução máxima da pressão arterial é alcançada dentro de 2 a 4 horas. Os efeitos são mantidos independentemente de raça, idade e não diferem muito em pacientes com dietas com baixo ou alto teor de sódio.

Por que este medicamento foi indicado?

LOTENSIN é utilizado principalmente para o tratamento da pressão alta. A pressão sangüínea elevada aumenta o trabalho do coração e artérias. Se isso persistir por muito tempo, podem-se causar danos aos vasos sangüíneos do cérebro, coração e rins, resultando em um derrame, insuficiência cardíaca ou renal. A pressão alta eleva o risco de ataques do coração. Ao reduzir a sua pressão sangüínea aos níveis normais, o risco dessas doenças ocorrerem diminui. LOTENSIN pode ajudar a relaxar os vasos sangüíneos, diminuindo assim a pressão sangüínea.

LOTENSIN pode também ser utilizado em outras condições (por exemplo, doenças do coração ou rins), conforme orientação do seu médico.

Quando não devo usar este medicamento?

Siga cuidadosamente as instruções do seu médico. Elas podem ser diferentes das informações gerais contidas nesta bula.

NÃO TOME LOTENSIN:

- Se você é alérgico (hipersensível) ao LOTENSIN ou a qualquer outro componente de LOTENSIN listado no início dessa bula.
- Se você tem reações não usuais ou alérgicas associadas aos inibidores da ECA.
- Se você tem ou teve anteriormente uma situação envolvendo rouquidão, inchaço no rosto, nos lábios, nas mãos, ou pés, ou dificuldade repentina de respirar.
- Se você está ou pretende ficar grávida.
- Se qualquer uma dessas condições se aplicar a você, fale com o seu médico antes de tomar LOTENSIN.

- Se você acha que pode ser alérgico, peça orientação ao seu médico.

TOME CUIDADOS ESPECIAIS COM LOTENSIN:

- Se você tem doença renal grave.
- Se você tem um distúrbio de valva do coração.
- Se você está próximo de ser operado (incluindo cirurgia dentária) ou tratamento de emergência.
- Se você sofre de vômito e diarreia.
- Se você está próximo de receber tratamento com veneno de *Hymenoptera* (um veneno usado para testar ou tratar alergia à picada de insetos).
- Se você está prestes a fazer, ou está fazendo, diálise.

Se qualquer uma das condições acima se aplicar a você, **fale com o seu médico antes de tomar LOTENSIN.**

INFORMAÇÃO IMPORTANTE SOBRE OS EXCIPIENTES DE LOTENSIN

LOTENSIN contém lactose (açúcar do leite). Se você tem intolerância grave à lactose, **fale com seu médico antes de tomar LOTENSIN.**

PACIENTES IDOSOS

LOTENSIN pode ser utilizado por pacientes com 65 anos ou mais.

CRIANÇAS

O uso em crianças não é recomendado.

MULHERES GRÁVIDAS

Não tome LOTENSIN se você está grávida. Os inibidores da ECA (incluindo o LOTENSIN) quando tomados durante a gravidez podem causar danos sérios ao feto. É, portanto, importante falar imediatamente com o seu médico se você acha que está grávida.

Seu médico discutirá com você os riscos potenciais de tomar LOTENSIN durante a gravidez.

MÃES AMAMENTANDO

LOTENSIN passa para o leite materno. Se você está amamentado, avise seu médico.

DIRIGINDO E/OU OPERANDO MÁQUINAS

Assim como outros medicamentos utilizados no tratamento da pressão alta, o LOTENSIN pode causar tontura e afetar sua concentração. Então, antes de dirigir um veículo, operar uma máquina, ou efetuar outras tarefas que exijam concentração, tenha certeza que você sabe como reage aos efeitos do LOTENSIN.

TOMANDO OUTROS MEDICAMENTOS

Informe ao seu médico se você está tomando ou tomou recentemente qualquer outro medicamento. Lembre-se também daqueles que não foram prescritos por um médico.

- medicamentos utilizados para diminuir a pressão sanguínea, especialmente diuréticos, como espironolactona, por exemplo;
- lítio, um medicamento utilizado para tratar algumas condições psicológicas;
- medicamentos contendo potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio;
- indometacina, um agente antiinflamatório não-esteroidal, medicamento utilizado para aliviar a dor e a inflamação;
- insulina ou antidiabéticos orais.;
- ouro para o tratamento da artrite reumatóide.

O uso, ao mesmo tempo, de LOTENSIN com outros fármacos anti-hipertensivos (contra pressão alta), inclusive diuréticos, beta-bloqueadores e antagonistas do cálcio,

geralmente leva a uma redução adicional na pressão arterial.

Evite a ingestão de álcool até que você tenha discutido esse assunto com o seu médico. O álcool pode diminuir mais a pressão e/ou aumentar a possibilidade de tontura ou desmaios.

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

Este medicamento está contra-indicado para crianças.

Este medicamento é contra-indicado na faixa etária abaixo de 18 anos.

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

Informe ao 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.

Como devo usar este medicamento?

ASPECTO FÍSICO

Comprimido de 5 mg: Comprimido revestido, amarelo claro, oval.

Comprimido de 10 mg: Comprimido revestido, amarelo escuro, circular.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Praticamente sem cheiro.

COMO USAR

Siga cuidadosamente as instruções do seu médico. Não exceda a dosagem recomendada.

Pacientes que têm pressão sanguínea elevada geralmente não percebem sinais desse problema. Alguns podem sentir-se normais.

Lembre-se que este medicamento não irá curar sua pressão alta, entretanto pode ajudar a controlá-la. Você deve, então, continuar a tomá-lo continuamente se você quer diminuir e manter a sua pressão baixa.

Os comprimidos de LOTENSIN não podem ser partidos ou mastigados. Você deve ingeri-los com um pouco de líquido.

QUANTO TOMAR

Normalmente, o tratamento é iniciado com as menores doses e a dosagem é, então, aumentada gradualmente. Seu médico prescreverá a menor dose possível para as suas necessidades, para ser tomada uma ou duas vezes ao dia.

Para o tratamento de doença do coração é aconselhável tomar o LOTENSIN sob supervisão do seu médico. LOTENSIN é administrado como adjuvante ao tratamento usual para insuficiência cardíaca (geralmente digitálicos e um diurético). O primeiro comprimido deve ser tomado no consultório do seu médico, e, então, sua pressão sanguínea deve ser medida pelo médico por pelo menos uma hora.

Seu médico falará exatamente quantos comprimidos de LOTENSIN tomar.

Dependendo da sua resposta ao tratamento, seu médico pode sugerir uma dose maior ou menor.

QUANDO TOMAR LOTENSIN

É aconselhável tomar seu medicamento todos os dias no mesmo horário pela manhã.

LOTENSIN pode ser tomado antes, durante ou depois do café da manhã.

QUANTO TEMPO TOMAR LOTENSIN



Seu médico irá dizer exatamente quanto tempo você precisa tomar este medicamento.

SE VOCÊ ESQUECER DE TOMAR LOTENSIN

Se você esquecer de tomar uma dose desse medicamento, tome-o assim que você se lembrar. Entretanto, se estiver quase no horário da próxima dose, não tome a dose esquecida e tome a próxima dose no horário usual.

ADVERTÊNCIAS ADICIONAIS ENQUANTO TOMAR LOTENSIN

É importante seu médico checar seu progresso regularmente para ter certeza que esse medicamento está funcionando apropriadamente.

Fale imediatamente com o seu médico se você tem desconforto estomacal, especialmente náusea, vômito ou diarreia severas ou se as mesmas não desaparecerem. Essas condições podem levar à perda de água e causar a diminuição da pressão.

Tontura (sensação de que vai desmaiar) ou desmaio pode ocorrer quando você se exercitar ou se o clima estiver com temperatura elevada. O suor excessivo pode levar você a perder muita água e a queda da pressão. Seja cuidadoso durante a prática de exercícios e ao clima com temperatura elevada.

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

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

Quais os males que este medicamento pode causar?

Assim como todo medicamento, LOTENSIN pode causar reações adversas, ainda que nem todos as apresentem.

Algumas reações adversas podem ser graves

As reações adversas a seguir são raras ou muito raras (elas afetam 1 a 100 pacientes em cada 10.000)

- inchaço da face, olhos, lábios ou língua, ou problemas para engolir ou respirar (repentinamente);
- dores súbitas ou opressivas no peito, batimento irregular do coração (sinais de distúrbios do coração);
- dor abdominal com náuseas, vômito, febre (sinais de inflamação do pâncreas);
- erupção da pele, pele avermelhada, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre;
- pele e olhos amarelados, náusea, perda de apetite, urina clara (sinais de distúrbios do fígado);
- eliminação da urina gravemente reduzida (sinais de distúrbios dos rins);
- Pele pálida, cansaço, falta de ar, urina escura (sinais de níveis reduzidos de células sanguíneas vermelhas);
- sangramento espontâneo ou hematomas (sinais de níveis reduzidos de plaquetas no sangue).

Alguns pacientes apresentaram espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal (sinais de nível elevado de potássio no sangue); dor de garganta ou úlceras na boca devido a infecções, febre ou calafrios, infecções mais freqüentes (sinais de distúrbios sanguíneos); dor abdominal; reações alérgicas graves durante o tratamento com LOTENSIN.



Fale com o seu médico imediatamente se alguma delas ocorrerem.

Algumas reações adversas são comuns

As reações adversas a seguir podem afetar 1 a 10 pacientes em cada 100

Tontura ou desmaio ao se levantar; tosse (seca, não-produtiva, principalmente à noite, contínua); faringite, dor de garganta, irritação da garganta (sinais de infecções do trato respiratório superior); desconforto estomacal, batimento rápido do coração, vermelhidão, dor de cabeça, aumento da frequência urinária, coceira, aumento da sensibilidade da pele ao sol.

Fale com o seu médico se alguma dessas reações ocorrerem com gravidade.

Algumas reações adversas são raras

As reações adversas a seguir podem afetar 1 a 10 pacientes em cada 10.000

Diarréia, constipação, vômito, náusea, nervosismo, problemas para dormir, dor nas juntas, dor muscular, entorpecimento ou formigamento nas mãos, pés ou lábios, resultados anormais nos testes de função renal.

Fale com o seu médico se alguma dessas reações ocorrerem com gravidade.

Algumas reações adversas são muito raras

As reações adversas a seguir podem afetar menos que 1 paciente em cada 10.000

Zumbido nos ouvidos, perda do paladar.

Fale com o seu médico se alguma dessas reações ocorrerem com gravidade.

Os seguintes eventos adversos de frequência desconhecida foram relatados durante o uso pós-comercialização de benazepril: angioedema do intestino delgado e pescoço, reações anafilactóides, hiperpotassemia, agranulocitose, neutropenia

Informe ao seu médico se você notar quaisquer outras reações adversas não mencionadas nessa bula.

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

Se você sentir tontura e/ou desmaios, avise o seu médico assim que possível.

Se você tomou acidentalmente muitos comprimidos de LOTENSIN, **fale com o seu médico imediatamente**. Você pode precisar de cuidados médicos

Onde e como devo guardar este medicamento?

Manter em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da umidade.

O prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características farmacológicas

Farmacodinâmica

Classe terapêutica: inibidor da enzima conversora de angiotensina, código ATC: C09A A 07.

LOTENSIN (cloridrato de benazepril) é uma pró-droga que, após hidrólise para a substância ativa benazeprilato, inibe a enzima conversora de angiotensina (ECA) e, conseqüentemente, bloqueia a conversão de angiotensina I para angiotensina II. Assim sendo, reduz todos os efeitos mediados pela angiotensina II - por exemplo, vasoconstrição e produção de aldosterona, que promove a reabsorção de sódio e água nos túbulos renais - e eleva o débito cardíaco. LOTENSIN diminui a frequência cardíaca aumentada induzida pelo reflexo simpático que ocorre em resposta à vasodilatação.

Hipertensão

Como outros inibidores da ECA, LOTENSIN também inibe a degradação do vasodilatador bradicinina pela quininase. Essa inibição pode contribuir para o efeito anti-hipertensivo.

A administração de LOTENSIN a pacientes com qualquer grau de hipertensão resulta na redução da pressão arterial nas posições sentada, supina ou em pé. Na maioria dos pacientes, a atividade anti-hipertensiva se inicia aproximadamente 1 hora após a administração de uma dose oral única e, a redução máxima de pressão arterial é alcançada dentro de 2 a 4 horas. O efeito anti-hipertensivo persiste pelo menos 24 horas após a administração. Durante a administração repetida, a redução máxima da pressão arterial com cada dose é geralmente obtida após 1 semana e persiste durante o tratamento a longo prazo. Os efeitos anti-hipertensivos são mantidos independentemente de raça, idade ou atividade basal da renina plasmática. Os efeitos anti-hipertensivos de LOTENSIN não diferem muito em pacientes com dietas com baixo ou alto teor de sódio.

Não foi observada elevação rápida da pressão arterial após retirada abrupta do benazepril. Em estudo conduzido com voluntários sadios, doses únicas de LOTENSIN produziram um aumento no fluxo sanguíneo renal e não afetaram a taxa de filtração glomerular.

Os efeitos anti-hipertensivos de LOTENSIN e dos diuréticos tiazídicos são sinérgicos. O uso concomitante de LOTENSIN e outros fármacos anti-hipertensivos, inclusive betabloqueadores e antagonistas do cálcio, geralmente leva a uma redução adicional na pressão arterial.

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)

A administração de benazepril em pacientes pré-tratados com digitálicos e diuréticos resultou num aumento do débito cardíaco e da tolerância ao exercício, assim como numa diminuição da pressão capilar pulmonar, na resistência vascular sistêmica e na pressão arterial. A frequência cardíaca foi levemente reduzida. O tratamento com LOTENSIN em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva resultou também em melhora da fadiga, de estertores, edema e da classificação NYHA. Ensaios clínicos demonstraram que a melhora nas variáveis hemodinâmicas persiste por 24 horas com dose única diária.

Insuficiência renal crônica progressiva

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo e com duração de três anos, 583 pacientes com doença renal de várias etiologias e creatinina sérica variando entre 1,5 a 4 mg/dL [*clearance* (depuração) de creatinina entre 30 e 60 mL/min], com ou sem hipertensão, foram randomizados para placebo ou LOTENSIN 10 mg, uma vez ao

dia. Para se atingir o controle da pressão arterial foram administrados agentes anti-hipertensivos adicionais, de acordo com a necessidade dos pacientes, em ambos os grupos. O grupo tratado com LOTENSIN teve 53% de redução no risco relativo de atingir o objetivo do estudo, definido como sendo a duplicação da creatinina sérica ou a necessidade de diálise. Esses efeitos benéficos foram acompanhados pela redução da pressão arterial e por uma pronunciada redução na proteinúria. Pacientes com doença renal policística não apresentaram redução na perda da função renal quando tratados com LOTENSIN; entretanto, o produto pode ainda ser utilizado no tratamento da hipertensão em tais pacientes.

Farmacocinética

Absorção e concentrações plasmáticas

No mínimo 37% de uma dose oral de cloridrato de benazepril são absorvidos. A pró-droga é então rapidamente convertida ao metabólito farmacologicamente ativo, o benazeprilato. Após a administração do cloridrato de benazepril, com estômago vazio, os picos de concentração plasmática do benazepril e do benazeprilato são alcançados, respectivamente, após 30 e 60 a 90 minutos.

A biodisponibilidade absoluta do benazeprilato, após a administração oral do cloridrato de benazepril, é de aproximadamente 28% da biodisponibilidade obtida após a administração i.v. do metabólito isolado. A administração dos comprimidos após as refeições retarda a absorção, mas não afeta a quantidade absorvida e convertida a benazeprilato. LOTENSIN pode, portanto, ser ingerido com ou sem alimentos.

No intervalo de dose de 5 a 20 mg, a área sob a curva (AUC) e o pico das concentrações plasmáticas de benazepril e benazeprilato são aproximadamente proporcionais à dose. Desvios pequenos, mas estatisticamente significativos, da proporcionalidade da dose são observados no intervalo de dose mais amplo, de 2 a 80 mg. Isso pode ser causado pela ligação saturável do benazeprilato à enzima conversora de angiotensina.

A cinética não se altera durante doses múltiplas (5 a 20 mg uma vez ao dia). O benazepril não se acumula. O benazeprilato se acumula apenas em extensão mínima, sendo a AUC no steady-state (estado de equilíbrio) aproximadamente 20% mais elevada do que a observada no primeiro intervalo de dose de 24 horas. A meia-vida efetiva de acumulação do benazeprilato é de 10 a 11 horas. Os níveis de *steady-state* (estado de equilíbrio) são alcançados após 2 a 3 dias.

Biotransformação

O benazepril é extensivamente metabolizado, sendo seu principal metabólito o benazeprilato. Supõe-se que essa metabolização ocorra principalmente no fígado, por hidrólise enzimática. Os outros dois metabólitos são os acilglicuronídeos conjugados do benazepril e do benazeprilato.

Distribuição

Cerca de 95% do benazepril e do benazeprilato se ligam a proteínas plasmáticas humanas (principalmente a albumina). A ligação não é afetada pela idade. O volume de distribuição do benazeprilato no steady-state (estado de equilíbrio) é de cerca de 9 litros.

Eliminação

O benazepril é eliminado principalmente por *clearance* (depuração) metabólico. O benazeprilato é eliminado por via renal e biliar, sendo a excreção renal a principal via em pacientes com função renal normal. O *clearance* (depuração) metabólico do benazeprilato disponível sistemicamente é de importância secundária. Na urina, o benazepril corresponde a menos de 1% e o benazeprilato a cerca de 20% de uma dose oral. A

eliminação plasmática do benazepril é completa após 4 horas. A eliminação do benazeprilato é bifásica, com uma meia-vida inicial de cerca de 3 horas e uma meia-vida terminal de cerca de 22 horas. A fase de eliminação terminal (de 24 horas adiante) sugere uma forte ligação do benazeprilato à enzima conversora de angiotensina.

Populações de pacientes especiais

Pacientes hipertensos

As concentrações plasmáticas de benazeprilato no steady-state (estado de equilíbrio) se correlacionam com a dose diária.

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva

A absorção do benazepril e sua conversão a benazeprilato não são afetadas. Porque a eliminação é um pouco mais lenta, as concentrações plasmáticas do benazeprilato no steady-state (estado de equilíbrio) tendem a ser maiores nesse grupo de pacientes, quando comparado a voluntários sadios ou a pacientes hipertensos.

Idade, insuficiência renal leve a moderada, síndrome nefrótica e disfunção hepática.

As cinéticas do benazepril e do benazeprilato não são grandemente afetadas por idade, insuficiência renal leve a moderada [*clearance* (depuração) de creatinina de 30 a 80 mL/min] ou por síndrome nefrótica. A cinética e a biodisponibilidade do benazeprilato não são afetadas em pacientes com disfunção hepática causada por cirrose, não sendo necessário o ajuste de dose em tais pacientes.

Insuficiência renal grave e doença renal em estágio final

A cinética do benazeprilato é substancialmente afetada pela insuficiência renal grave [*clearance* (depuração) de creatinina < 30 mL/min], sendo necessária a redução da dose como resultado da eliminação mais lenta e maior acúmulo. O benazepril e o benazeprilato são eliminados do plasma mesmo em pacientes com doença renal em estágio final, sendo a cinética similar àquela de pacientes com insuficiência renal grave. O *clearance* (depuração) não-renal (ex., biliar ou metabólico) compensa parcialmente o *clearance* (depuração) renal deficiente.

Hemodiálise

A hemodiálise regular, que se inicia ao menos duas horas após a administração do cloridrato de benazepril, não afeta significativamente as concentrações plasmáticas de benazepril e benazeprilato, o que significa não ser necessária a administração de dose adicional após a hemodiálise. Apenas uma pequena quantidade do benazeprilato é removida do organismo pela diálise.

Co-medicações

As propriedades farmacocinéticas do cloridrato de benazepril não são afetadas pelos seguintes fármacos: hidroclorotiazida, furosemida, clortalidona, digoxina, propranolol, atenolol, nifedipino, anlodipino, naproxeno, ácido acetil salicílico ou cimetidina. Do mesmo modo, a administração do cloridrato de benazepril não afeta substancialmente a farmacocinética dessas medicações (a cinética da cimetidina não foi estudada).

Dados de segurança pré-clínicos

Estudos de toxicidade na reprodução

Não foram observados efeitos adversos no perfil de reprodução em ratos machos e



fêmeas tratados com cloridrato de benazepril em doses de até 500 mg/kg/dia.

Não foram observados efeitos embriotóxicos, fetotóxicos ou teratogênicos diretos em camundongos tratados com até 150 mg/kg/dia, em ratos tratados com até 500 mg/kg/dia e em coelhos tratados com até 5 mg/kg/dia

Mutagenicidade

Em uma série de estudos in vitro e in vivo, não foi detectado potencial mutagênico.

Carcinogenicidade

Não foi observada evidência de efeito carcinogênico quando o cloridrato de benazepril foi administrado a ratos em doses de até 150 mg/kg/dia (250 vezes a dose máxima recomendada para humanos). Não foi observada evidência de carcinogenicidade quando o cloridrato de benazepril foi administrado a camundongos por 104 semanas nas mesmas doses.

Resultados de eficácia

O benazepril em doses orais de 10 a 20 mg, uma ou duas vezes ao dia, tem sido efetivo no tratamento da hipertensão leve a moderada, como evidenciam diversos estudos.

Aumentado-se a dose de benazepril para 40 ou 80 mg uma vez ao dia, não há melhora significativa da hipertensão quando comparado a dose de 20 mg uma vez ao dia, ou seja, os resultados de melhora da condição foram semelhantes aos das doses mais baixas.

Diversos estudos controlados comprovam que a combinação de benazepril com hidroclorotiazida ou atenolol produz efeitos sinérgicos positivos em pacientes com hipertensão de leve a moderada.

Treze pacientes hipertensos, não tratados previamente, participaram de um estudo aberto de 18 meses para controle contínuo da pressão arterial. Nove pacientes foram mantidos em monoterapia de 10 mg de benazepril e dois em 20 mg; dois outros necessitaram de tratamento adicional com 25 mg clortalidona para controle da pressão arterial. A coleta de dados incluiu medidas ambulatoriais de pressão, no início do tratamento e após 12 meses e ecocardiografia Doppler no início, no 12º e no 18º mês. Após um ano, reduções médias de 9% e 12% nas pressões sistólica/diastólica foram relatadas por monitoração de 24 horas. Sete de 13 pacientes apresentaram hipertrofia ventricular prévia ao início do tratamento, no entanto, após 12 meses de tratamento, apenas um desses pacientes persistiu com a hipertrofia; decréscimos médios de 18% e 10% da espessura da parede septal e posterior, respectivamente, foram observadas. Nenhuma melhora adicional foi verificada na continuação do tratamento até o 18º mês.

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) aumentam a expectativa de vida de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. Esses agentes, como o benazepril, previnem ou retardam o desenvolvimento de dilatação ventricular e insuficiência cardíaca observável tanto em pacientes sintomáticos quanto assintomáticos para disfunção do ventrículo esquerdo. Tratamento, por toda a vida, com inibidores de ECA é sugerido a todos os pacientes sintomáticos com insuficiência cardíaca congestiva classes II a IV da New York Heart Association (NYHA).

Doses de 2 a 10 mg diários de benazepril melhoraram os sintomas de 76% dos pacientes com insuficiência cardíaca de classes III e IV (NYHA). De forma semelhante, doses diárias de 20 mg administradas por 3 meses, resultaram em melhora de 58% de 29 pacientes de classe II (NYHA), não tendo sido registrado nenhum caso de piora clínica. Todos esses pacientes haviam apresentado, 6 a 24 meses antes, ondas Q de infarto anterior ou posterior, mas estavam estáveis e assintomáticos no repouso, sob o efeito de nenhuma medicação.

O benazepril, 10 mg por dia, retarda o progresso da insuficiência renal em pacientes com diversos tipos de neuropatia. Em uma pesquisa longitudinal de 3 anos, envolvendo 583 pacientes com insuficiência renal causadas por diferentes patologias, 300 pacientes receberam benazepril e 283 receberam placebo. As patologias dos pacientes eram glomerulopatias (n = 192), nefrite intersticial (n = 105), nefrosclerose (n = 97), rim policístico (n = 64), nefropatia diabética (n = 21) e patologias mistas (n = 104). Avaliou-se o *clearance* de creatinina de tais pacientes. Observou-se maior diminuição do risco de insuficiência renal (71%), quando comparado ao placebo, em pacientes do sexo masculino, com glomerulopatias, nefropatia diabética ou causas mistas de grau leve. O benazepril só não foi eficaz em pacientes com rim policístico.

Outros estudos também enfatizam o retardo na progressão da insuficiência renal crônica, medida pelo *clearance* de creatinina e diminuição da proteinúria em pacientes com insuficiência renal crônica.

Indicações

- Tratamento da hipertensão arterial.
- Tratamento adjuvante da insuficiência cardíaca congestiva (pacientes classe II-IV da NYHA).
- Insuficiência renal crônica progressiva [*clearance* (depuração) de creatinina entre 30 e 60 mL/min].

Contra-indicações

- Hipersensibilidade conhecida ao benazepril, às substâncias relacionadas ou a qualquer componente da formulação.
- História de angioedema com ou sem tratamentos anteriores com inibidores da ECA.
- Crianças.
- Gravidez (veja "Advertências - Gravidez e lactação").
- Paciente com histórico de angiodema não induzido por inibidores de ECA.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Os comprimidos revestidos de LOTENSIN não podem ser partidos ou mastigados e devem ser ingeridos com um pouco de líquido. Depois de aberto manter os comprimidos revestidos em temperatura ambiente (entre 15° C e 30° C) e protegidos da umidade.

Posologia

Hipertensão

A dose inicial recomendada para pacientes que não estejam recebendo um diurético tiazídico é de 10 mg, uma vez ao dia. A dose pode ser aumentada para 20 mg diários. A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial, geralmente a intervalos de 1 a 2 semanas. Em alguns pacientes o efeito anti-hipertensivo pode diminuir ao final do intervalo de dose. A dosagem total diária deve, nesses casos, ser dividida em duas doses iguais. A dose diária máxima de LOTENSIN recomendada em pacientes hipertensos é de 40 mg, administrados em dose única ou em duas doses.

Se LOTENSIN isoladamente não produzir uma redução suficiente da pressão arterial, um outro anti-hipertensivo pode ser administrado concomitantemente, por ex., um diurético tiazídico ou um antagonista de cálcio (inicialmente em baixa dose). Em caso de tratamento diurético prévio, o mesmo deverá ser descontinuado por 2 a 3 dias antes de se iniciar o tratamento com LOTENSIN e administrado subseqüentemente, se necessário. Se não for possível descontinuar o diurético, a dose inicial de LOTENSIN deve ser reduzida (5 mg ao invés de 10 mg) de modo a se evitar a hipotensão excessiva (veja



“Advertências”).

A dose usual de LOTENSIN é recomendada para pacientes com *clearance* (depuração) de creatinina ≥ 30 mL/min.

Pacientes com *clearance* (depuração) de creatinina < 30 mL/min

A dose inicial é de 5 mg. A dose pode ser aumentada até 10 mg/dia. Para alguma redução adicional na pressão arterial pode ser adicionado um diurético não-tiazídico ou outro agente anti-hipertensivo.

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)

A dose inicial recomendada é de 2,5 mg ao dia. Pelo risco de redução substancial da pressão arterial, em resposta a primeira dose, pacientes recebendo LOTENSIN pela primeira vez, devem ser mantidos sob rigorosa supervisão médica (veja “Advertências”). A dose pode ser aumentada para 5 mg ao dia após 2 a 4 semanas, se os sintomas de insuficiência cardíaca não tiverem sido adequadamente aliviados, desde que o paciente não tenha desenvolvido hipotensão sintomática ou outras reações adversas inaceitáveis. Dependendo da resposta clínica, a dose pode ser aumentada para 10 mg e eventualmente para 20 mg ao dia, a intervalos de tempo apropriados.

A dose única diária é geralmente eficaz. Alguns pacientes podem responder melhor a um regime de duas doses diárias. Ensaios clínicos controlados demonstram que pacientes com insuficiência cardíaca mais grave (classe IV da NYHA), usualmente necessitam de doses menores de LOTENSIN que pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada (classes II e III da NYHA).

Em pacientes com ICC e *clearance* (depuração) de creatinina < 30 mL/min, a dose diária pode ser aumentada para 10 mg, mas a menor dose inicial administrada (2,5 mg ao dia) pode ser a dose ótima (veja “Farmacocinética”).

Pacientes hipertensos com insuficiência renal

Em pacientes hipertensos com insuficiência renal, a menor dose inicial (5 mg) é recomendada (veja “Advertências”).

Insuficiência renal crônica progressiva

A dose recomendada para diminuir a progressão da doença renal crônica com ou sem hipertensão é 10 mg, uma vez ao dia. Outros anti-hipertensivos podem ser usados em combinação com LOTENSIN se a terapia adicional for necessária para diminuir a pressão sanguínea.

Crianças

A segurança e a eficácia de LOTENSIN em crianças não foram estabelecidas.

Pacientes idosos

A dose recomendada e os cuidados especiais para idosos são os mesmos de adultos (veja “Farmacocinética”).

Advertências

Reações anafilactóides e relacionadas

Presumivelmente, pelo fato de os inibidores da ECA afetarem o metabolismo dos eucosanóides e polipeptídeos, inclusive a bradicinina endógena, os pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo-se LOTENSIN, podem experimentar uma variedade de reações adversas, algumas delas graves.

Angioedema

Angioedema da face, lábios, língua, glote e laringe foi relatado em pacientes tratados com inibidores da ECA, inclusive LOTENSIN. Em tais casos, LOTENSIN deve ser imediatamente descontinuado e deve-se prover ao paciente a terapia adequada e



acompanhamento até a resolução completa e sustentável dos sinais e sintomas. Nos casos em que o inchaço estiver limitado à face e aos lábios, a condição geralmente se resolve tanto sem tratamento como com a administração de anti-histamínicos. O angioedema com edema de laringe pode ser fatal. Nos casos em que a língua, a glote ou a laringe estão envolvidas, a terapia adequada deve ser adotada imediatamente, ex., injeção subcutânea de adrenalina 1:1000 (0,3 - 0,5 mL) e/ou medidas para assegurar a desobstrução das vias aéreas do paciente.

A incidência de angioedema durante o tratamento com inibidores da ECA tem sido relatada como sendo maior em pacientes negros de origem africana do que em pacientes não-negros.

Reações anafilatóides durante dessensibilização

Dois pacientes que passavam por tratamento de dessensibilização com veneno de Hymenoptera, enquanto recebiam inibidores da ECA, sofreram reações anafilatóides com risco de vida. Nesses mesmos pacientes, as reações foram evitadas quando a administração do inibidor da ECA foi temporariamente interrompida, mas reapareceram com nova exposição ao fármaco.

Reações anafilatóides durante a exposição a membranas

Têm sido relatadas reações anafiláticas em pacientes dialisados com membrana de diálise de alto fluxo, sob tratamento com um inibidor da ECA. Foram também relatadas reações anafilatóides em pacientes submetidos a aferese de lipoproteínas de baixa densidade com absorção de sulfato de dextrano.

Hipotensão sintomática

Assim como com outros inibidores da ECA, a hipotensão sintomática foi observada em casos raros, tipicamente em pacientes com depleção de sal ou de volume, como resultado de terapia diurética prolongada, dieta com restrição de sal, diálise, diarreia ou vômitos. A depleção de volume e/ou de sal deve ser corrigida antes do início do tratamento com LOTENSIN. Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, receber solução salina fisiológica i.v. O tratamento com LOTENSIN pode ser continuado assim que a pressão arterial e o volume tenham retornado ao normal.

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave, a terapia com inibidores da ECA pode causar hipotensão excessiva, que pode estar associada a oligúria e/ou azotemia e, raramente, com insuficiência renal aguda. Em tais pacientes, a terapia deve ser iniciada sob supervisão médica rigorosa, eles devem ser acompanhados durante as duas primeiras semanas do tratamento e sempre que houver aumento da dose do diurético ou do benazepril.

Agranulocitose e neutropenia

Outro inibidor da ECA, o captopril, tem demonstrado causar agranulocitose e depressão da medula óssea. Tais efeitos ocorrem com maior frequência em pacientes com insuficiência renal, especialmente se apresentarem também doença vascular de colágeno, tal como lúpus eritematoso sistêmico ou escleroderma. Não há dados suficientes, a partir dos estudos clínicos com benazepril, para demonstrar se este causa incidência semelhante de agranulocitose. O acompanhamento da contagem das células brancas sangüíneas deve ser considerado em pacientes com doença vascular de colágeno, especialmente se a doença estiver associada com função renal prejudicada.

Hepatite e insuficiência hepática

Há relatos raros de hepatite predominantemente colestática e casos isolados de

insuficiência hepática aguda, algumas delas fatais, em pacientes tratados com inibidores da ECA. O mecanismo não está esclarecido. Pacientes em tratamento com inibidores da ECA que desenvolverem icterícia ou elevação acentuada das enzimas hepáticas devem interromper o uso do inibidor da ECA e receber acompanhamento médico apropriado.

Gravidez e lactação

LOTENSIN enquadra-se na categoria D de risco na gravidez.

LOTENSIN é contra-indicado durante a gravidez (veja “Contra-indicações”).

Os inibidores da ECA podem causar morbidade e mortalidade fetal e neonatal quando administrados a mulheres grávidas. Há vários relatos na literatura mundial.

A utilização de inibidores da ECA durante o segundo e o terceiro trimestres de gravidez tem sido associada com dano fetal e neonatal, incluindo-se hipotensão, hipoplasia neonatal do crânio, anúria, insuficiência renal reversível ou irreversível e morte. Oligodrâmnio, presumivelmente pela insuficiência da função renal fetal, foi também relatado. O oligodrâmnio nesses casos tem sido associado a contratura fetal dos membros, deformação craniofacial e desenvolvimento de pulmão hipoplástico. Prematuridade, retardo no crescimento intra-uterino e ductus arteriosus persistente foram também relatados, entretanto não está clara a correlação com exposição a inibidores da ECA. Além disso, a utilização dos inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez foi associada ao risco potencialmente aumentado de defeitos de nascimento.

Quando for constatada a gravidez, o inibidor da ECA deve ser descontinuado o quanto antes e se deve monitorar regularmente o desenvolvimento fetal. Os inibidores da ECA (incluindo o LOTENSIN) não deve ser utilizado em mulheres que planejam engravidar. Mulheres em idade fértil devem ser alertadas quanto ao risco potencial e se deve apenas administrar os inibidores da ECA (incluindo o LOTENSIN) após aconselhamento médico e de se considerar os riscos e benefícios individuais.

O benazepril e o benazeprilato são excretados no leite materno, mas as concentrações máximas obtidas corresponderam a apenas 0,3% das concentrações encontradas no plasma. A fração de benazeprilato que atinge a circulação sistêmica da criança pode ser negligenciável. Entretanto, embora qualquer efeito adverso na criança seja pouco provável, não é recomendada a utilização de LOTENSIN pelas mães durante o período de amamentação.

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

Função renal reduzida

Podem ocorrer alterações da função renal em pacientes susceptíveis. Em pacientes com insuficiência cardíaca grave, em que a função renal depende da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o tratamento com inibidor da ECA pode-se associar a oligúria e/ou azotemia progressiva e, raramente, na insuficiência renal aguda. Em um pequeno estudo de pacientes hipertensos com estenose da artéria renal unilateral ou bilateral, o tratamento com LOTENSIN esteve associado com aumento do nitrogênio uréico sanguíneo e creatinina sérica e tais incrementos foram revertidos com a descontinuação de LOTENSIN, da terapia diurética ou de ambos. Se tais pacientes são tratados com inibidores da ECA, a função renal deve ser monitorada durante as primeiras semanas da terapia. Alguns pacientes hipertensos, com doença vascular renal preexistente não-aparente, desenvolveram aumento do nitrogênio uréico sanguíneo e dos níveis de creatinina sérica (usualmente leve ou passageira), especialmente quando LOTENSIN foi administrado com um diurético. Essa ocorrência é mais provável em pacientes que tenham insuficiência renal preexistente. Pode ser necessária a redução da dose de LOTENSIN e/ou a descontinuação do diurético. A avaliação do paciente hipertenso deve sempre incluir a verificação da função renal (veja “Posologia”).

Tosse

A tosse persistente não-produtiva tem sido relacionada à utilização de inibidores da ECA, presumivelmente pela inibição da degradação de bradicinina endógena. Essa tosse desaparece com a interrupção da terapia. A tosse induzida por inibidores da ECA deve ser considerada no diagnóstico diferencial de tosse.

Cirurgia e anestesia

Antes de cirurgias, o anestesista deve ser informado se o paciente está utilizando um inibidor da ECA. Durante a anestesia com agentes que induzam a hipotensão, os inibidores da ECA podem bloquear a formação da angiotensina II secundária à liberação compensatória de renina. A hipotensão decorrente desse mecanismo pode ser corrigida por expansão de volume.

Hiperpotassemia

Durante o tratamento com inibidores da ECA pode-se observar, em raras ocasiões, a elevação do potássio sérico. Não foram relatadas interrupções do uso de LOTENSIN, em ensaios clínicos em hipertensão, pela ocorrência de hiperpotassemia. Os fatores de risco para o desenvolvimento de hiperpotassemia podem incluir insuficiência renal, diabetes mellitus e o uso concomitante de agentes para tratamento de hipopotassemia (veja "Interações medicamentosas"). Em um estudo que envolvia pacientes com doença renal crônica progressiva, alguns pacientes descontinuaram o tratamento em função da hiperpotassemia. Em pacientes com doença renal crônica progressiva, o potássio sérico deve ser monitorizado.

Estenose mitral ou aórtica

Assim como com todos os outros vasodilatadores, indica-se cuidado especial em pacientes que sofram de estenose mitral ou aórtica.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Assim como com outros medicamentos anti-hipertensivos, recomenda-se cautela ao dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes idosos: não há restrições de uso deste medicamento a pacientes idosos. Veja item "Posologia" para pacientes idosos.

Crianças: este produto é contra-indicado para crianças. Veja item "Posologia" para crianças.

Este medicamento deverá ser utilizado somente por adultos com idade superior a 18 anos.

Interações medicamentosas

Diuréticos

Os pacientes sob tratamento com diuréticos (como espironolactona, por exemplo) ou os que apresentam perdas de líquido podem, ocasionalmente, sentir uma redução excessiva da pressão arterial após o início da terapia com inibidores da ECA. A possibilidade de efeitos hipotensivos em tais pacientes pode ser minimizada ao se descontinuar a terapia com o diurético por 2-3 dias antes de se iniciar o tratamento com LOTENSIN (veja "Posologia" e "Advertências").

Diuréticos poupadores de potássio

O uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (ex.: espironolactona, triantereno e amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal que contenham

potássio, não são recomendados para pacientes tratados com inibidores da ECA, uma vez que podem conduzir a aumentos significativos no potássio sérico. Entretanto, se a co-medicação for considerada necessária, aconselha-se o acompanhamento freqüente do potássio sérico.

Lítio

Foram relatados níveis séricos de lítio aumentados e efeitos de toxicidade do lítio em pacientes que utilizavam inibidores da ECA, inclusive o benazepril, durante tratamento com lítio. Esses fármacos devem ser administrados com cautela quando utilizados simultaneamente e recomenda-se a monitorização freqüente dos níveis séricos de lítio. Se for também utilizado um diurético, o risco de toxicidade do lítio pode igualmente ser aumentado.

Indometacina

Foi também demonstrado que o efeito hipotensivo dos inibidores da ECA pode ser reduzido quando esses são administrados concomitantemente com a indometacina. Em um estudo clínico controlado, a indometacina não interferiu com o efeito anti-hipertensivo de LOTENSIN.

Insulina ou antidiabéticos orais

Pacientes diabéticos recebendo um inibidor da ECA, inclusive o benazepril, concomitantemente com insulina ou antidiabéticos orais, podem, em raros casos, desenvolver hipoglicemia. Portanto, tais pacientes devem ser advertidos sobre a possibilidade de reações hipoglicêmicas, além de receberem monitoração adequada.

Ouro

Foram relatadas raramente reações nitritóides (os sintomas incluem vermelhidão facial, náusea, vômitos e hipotensão) em pacientes em terapia concomitante com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e inibidores da ECA.

Reações adversas a medicamentos

LOTENSIN é um produto bem tolerado. As reações adversas associadas a LOTENSIN e a outros inibidores da ECA estão indicadas a seguir.

As reações adversas estão listadas de acordo com a freqüência, sendo que o mais freqüente está relacionado primeiro, utilizando-se a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados. Dentro de cada grupo de freqüência, as reações adversas estão listadas em ordem decrescente de gravidade.

Sangue e distúrbios do sistema linfático

Muito raras: anemia hemolítica, trombocitopenia (veja “Advertências: agranulocitose e neutropenia”).

- Distúrbios do sistema imunológico

Raras: angioedema, edema dos lábios; edema da face (veja “Advertências: reações anafilactóides e relacionadas”).

- Distúrbios psiquiátricos

Raras: insônia, nervosismo e parestesia.

- Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: cefaléia, vertigem. Rara: sonolência. Muito rara: disgeusia

- Distúrbios do labirinto e dos ouvidos

Muito rara: zumbido

- Distúrbios cardíacos

Comuns: palpitações, sintomas ortostáticos. Raras: hipotensão ortostática, dores no peito, angina pectoris, arritmias. Muito rara: infarto do miocárdio.

- Distúrbios vasculares

Comum: vermelhidão

- Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Comuns: tosse, sintomas de infecção do trato respiratório superior

- Distúrbios gastrintestinais

Comum: distúrbios gastrintestinais. Raras: diarreia, constipação, náusea, vômito, dores abdominais. Muito rara: pancreatite.

- Distúrbios hepatobiliares

Raras: hepatite (predominantemente colestática), icterícia colestática (veja "Advertências: insuficiência hepática").

- Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Comuns: rash (erupção cutânea), prurido, reação de fotossensibilidade. Rara: pênfigo. Muito rara: síndrome de Stevens-Johnson.

- Distúrbios músculo-esquelético e do tecido conectivo

Raras: artralgia, artrite e mialgia.

- Distúrbios urinários e renais

Comum: polaciúria. Raras: aumento do nitrogênio uréico sanguíneo, aumento da creatinina sérica. Muito rara: enfraquecimento renal (veja "Advertências").

- Distúrbios gerais e condições do local de administração

Comum: fadiga

Os seguintes eventos adversos de frequência desconhecida foram relatados durante o uso pós-comercialização de benazepril: angioedema do intestino delgado e pescoço, reações anafilatóides, hiperpotassemia, agranulocitose, neutropenia (veja "Advertências").

Achados laboratoriais

Assim como com outros inibidores da ECA, uma pequena elevação da uréia (BUN) e da creatinina sérica, reversível com a descontinuação da terapia, foi observada em menos de 0,1% dos pacientes com hipertensão essencial tratados com LOTENSIN em monoterapia. A probabilidade de ocorrência é maior nos pacientes tratados concomitantemente com diuréticos ou naqueles com estenose arterial renal (veja "Advertências").

Superdose

Sinais e sintomas

Embora não haja relatos de superdose com LOTENSIN, o principal sinal esperado é uma acentuada hipotensão.

Tratamento

Se a ingestão for recente, deve-se induzir o vômito. Embora o metabólito ativo, benazeprilato, seja pouco dialisável, a hemodiálise deve ser considerada em pacientes

com superdose e insuficiência renal agravada, de modo a manter-se a eliminação normal (veja “Advertências”). Em caso de hipotensão pronunciada, administrar solução salina normal intravenosa.

Armazenagem

Manter a temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e proteger da umidade. O prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS - 1.0068.0028

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira – CRF-SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

Fabricado por: Novartis Biociências S.A.
Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 – Taboão da Serra – SP
CNPJ: 56.994.502/0098-62 - Indústria Brasileira



MS 12.03.08 + BPI 19.03.09
2009-PSB/GLC-0183-s