

Lotensin® H

cloridrato de benazepril + hidroclorotiazida

Forma farmacêutica, via de administração e apresentações

Comprimidos revestidos - via oral. Embalagens com 30 comprimidos de 5 + 6,25 mg ou 10 + 12,5 mg.

USO ADULTO

Composição

Cada comprimido contém 5 ou 10 mg de cloridrato de benazepril e 6,25 ou 12,5 mg de hidroclorotiazida, respectivamente.

Excipientes: óleo de rícino hidrogenado, lactose, crospovidona, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, talco e óxido de ferro vermelho*.

(*somente para apresentação 10 + 12,5 mg)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Como este medicamento funciona?

LOTENSIN H é um inibidor da enzima conversora de angiotensina e diurético, utilizado no tratamento da hipertensão arterial (pressão alta).

LOTENSIN H é uma associação do cloridrato de benazepril – inibidor da enzima conversora de angiotensina - com a hidroclorotiazida – diurético, cujos efeitos sobre a redução da pressão arterial são sinérgicos.

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.

Em pacientes com função renal normal, a diurese é induzida após a administração de pequenas quantidades de hidroclorotiazida, como 12,5 mg. O aumento resultante na excreção urinária de sódio e cloreto e o aumento menos pronunciado da excreção de potássio são dose-dependentes. Os efeitos diuréticos e natriuréticos iniciam-se em 1 a 2 horas após a administração oral da hidroclorotiazida, atingindo o pico após 4 a 6 horas, podendo se manter por 10 a 12 horas.

Os efeitos anti-hipertensivos são mantidos independentemente de raça, idade ou atividade basal da renina plasmática. O efeito anti-hipertensivo do benazepril não difere muito em pacientes com dietas de baixo ou alto teor de sódio.

Por que este medicamento foi indicado?

LOTENSIN H trata a pressão alta. A pressão sanguínea elevada aumenta o trabalho do coração e artérias. Se isso persistir por muito tempo, podem-se causar danos aos vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins, resultando em um infarto, insuficiência cardíaca ou renal. A pressão alta eleva o risco de ataques do coração. Esses problemas são menos comuns de ocorrerem se a pressão sanguínea está bem controlada.

Quando não devo usar este medicamento?

Você deve tomar LOTENSIN H apenas após orientação médica. LOTENSIN H não é adequado para todos os pacientes.

NÃO TOME LOTENSIN H:

- Se você é alérgico (hipersensível) ao LOTENSIN H ou a qualquer outro componente de LOTENSIN H listado no início dessa bula.
- Se você teve reações não usuais ou alérgicas associadas aos inibidores da ECA, hidroclorotiazida ou a outros derivados sulfonamídicos.
- Se você teve anteriormente uma situação envolvendo rouquidão, inchaço no rosto, nos lábios, nas mãos, ou pés, ou dificuldade repentina de respirar.

- Se você tem doença renal ou hepática grave.
- Se você tem gota (ou histórico de gota).
- Se você está ou pretende ficar grávida.

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

TOME CUIDADOS ESPECIAIS COM LOTENSIN H:

- Se você tem um distúrbio de valva do coração.
- Se você tem febre, *rash* (erupções), e dor nas juntas, que podem ser sinais de lúpus eritematoso (ou histórico dessa doença).
- Se você tem altos níveis de colesterol no seu sangue.
- 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 aplicarem a você, **fale com o seu médico antes de tomar LOTENSIN H.**

LOTENSIN H E PACIENTES IDOSOS

Se você tem 65 anos ou mais você pode ser mais sensível aos efeitos do LOTENSIN H.

LOTENSIN H E CRIANÇAS

O uso de LOTENSIN H em crianças não é recomendado.

MULHERES GRÁVIDAS

Não tome LOTENSIN H se você está grávida. Os inibidores da ECA (incluindo o LOTENSIN H) 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 H durante a gravidez.

MÃES AMAMENTANDO

LOTENSIN H passa para o leite materno. O componente diurético do LOTENSIN H pode também reduzir a sua quantidade de leite. Se você está amamentando, avise seu médico.

DIRIGINDO E/OU OPERANDO MÁQUINAS

Assim como outros medicamentos utilizados no tratamento da pressão alta, o LOTENSIN H 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 H.

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.

Fale com o seu médico antes de tomar outro medicamento com LOTENSIN H. Pode ser necessário alterar a dose ou, em alguns casos, interromper o uso de um dos medicamentos. Isso se aplica aos medicamentos sob e aos isentos de prescrição médica, especialmente:

- medicamentos utilizados para diminuir a pressão sanguínea.
- lítio, um medicamento utilizado para tratar algumas condições psicológicas.
- Diuréticos poupadores de potássio, medicamentos contendo potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio.
- medicamentos utilizados para o alívio da dor ou da inflamação, especialmente agentes antiinflamatórios não-esteroidais.
- medicamentos do tipo cortisona, esteróides.
- digoxina (um medicamento para o coração).
- insulina ou medicamentos antidiabéticos orais.
- colestiramina e colestipol, resinas utilizadas principalmente para tratar os níveis sanguíneos elevados de lipídios.
- derivados de curare (medicamentos relaxante-musculares utilizados durante cirurgias).

- alopurinol (tratamento anti-gota).
- amantadina (medicamento para tratamento da doença de Parkinson além de medicamento utilizado no tratamento ou prevenção de certas doenças causadas por vírus).
- medicamentos citotóxicos (utilizados no tratamento do câncer).
- agentes anticolinérgicos (medicamentos utilizados no tratamento de várias doenças como câimbras gastrointestinais, espasmos da bexiga urinária, asma, doença do movimento, espasmos musculares, doença de Parkinson e auxiliar na anestesia).
- ciclosporina.
- vitamina D e sais de cálcio.
- carbamazepina (utilizado principalmente no tratamento de epilepsia e distúrbio bipolar).
- ouro para o tratamento de artrite reumatóide.

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.

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.

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

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 de cloridrato de benazepril e 6,25 mg de hidroclorotiazida: comprimidos revestidos na cor branca, com forma ovóide.

Comprimido de 10 mg de cloridrato de benazepril e 12,5 mg de hidroclorotiazida: comprimidos revestidos na cor rosa claro, com forma ovóide.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Sem cheiro.

COMO USAR

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

Tome o seu medicamento exatamente como o seu médico indicar. Não altere a dose ou interrompa o tratamento sem falar com o seu médico.

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 H não podem ser partidos ou mastigados. Você deve ingerí-los com um pouco de líquido.

QUANTO TOMAR

O tratamento é iniciado com a menor dose e a dosagem é, então, aumentada gradualmente. Algumas vezes, se você já está tomando uma ou ambas substâncias ativas do LOTENSIN H, seu médico pode trocar para a dose mais adequada de LOTENSIN H. Seu médico prescreverá a menor dose possível para as suas necessidades, para ser tomada uma vez ao dia.

Pode ser necessário medir a quantidade de potássio ou outros minerais no seu sangue de tempos em tempos, especialmente se você tem mais de 65 anos de idade, tem certas doenças do coração, fígado ou rins, ou está recebendo suplementos de potássio. Seu médico aconselhará você sobre isso.

Seu médico falará exatamente quantos comprimidos de LOTENSIN H tomar.

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

QUANDO E COMO TOMAR LOTENSIN H

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

LOTENSIN H pode ser tomado antes, durante ou depois das refeições.

SE VOCÊ ESQUECER DE TOMAR LOTENSIN H

Se você esquecer de tomar uma dose desse medicamento, tome-o assim que se lembrar. 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 H

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

Fale com o seu médico imediatamente 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 podem 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.

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

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?

LOTENSIN H pode causar algumas reações adversas em algumas pessoas.

Como todo medicamento, LOTENSIN H pode causar reações indesejáveis além dos seus efeitos benéficos. Embora nem todas essas reações adversas sejam comuns, quando ocorrerem, pode ser necessária atenção médica.

Fale com o seu médico imediatamente se alguma delas ocorrer.

Raras: inchaço da face, olhos, lábios ou língua, ou problemas para engolir ou respirar (repentinamente).

Fale com o seu médico assim que possível se alguma das reações adversas seguintes ocorrer.

Comuns: tontura ou sensação de que vai desmaiar (especialmente durante os primeiros dias de tratamento) ou desmaios.

Raros: dor de garganta, febre ou calafrios (sinais de distúrbios sangüíneos); icterícia; dor abdominal com náuseas, vômito, febre (sinais de pancreatite); entorpecimento ou formigamento nas mãos, pés ou lábios; erupções cutâneas com ou sem coceira; dor no peito; reações na pele (por exemplo, bolhas), às vezes dolorosas; anemia hemolítica.

Muitas reações adversas desaparecerão sem que você precise interromper o tratamento. Fale com o seu médico se alguma das seguintes reações persistirem ou causarem incômodo.

Comuns: tosse (seca, principalmente à noite, contínua), desconforto estomacal, batimento rápido do coração, vermelhidão, sintomas de gripe, dor de cabeça, aumento da frequência urinária, aumento da sensibilidade da pele à luz solar, perda de apetite, dificuldade em alcançar a ereção.

Raras: diarreia, náusea, nervosismo, problemas para dormir, perda do paladar, zumbido nos ouvidos, dor nas juntas, dor muscular, visão borrada.

O benazepril - há maior experiência pós-marketing com benazepril e/ou outros inibidores da ECA em monoterapia, e foram relatadas as seguintes reações adversas adicionais:

Raras: angina de peito, arritmias, hepatite (predominantemente colestática) e icterícia colestática (veja "Advertências"). Há relatos raros de pênfigo em pacientes tratados com inibidores da ECA; *muito raras*: infarto do miocárdio, pancreatite, distúrbio de função renal, trombocitopenia (veja "Advertências"); Síndrome de *Stevens-Johnson* e anemia hemolítica; *frequência desconhecida*: angioedema do intestino delgado, reações anafilatóides, hiperpotassemia, agranulocitose, neutropenia.

Informe ao seu médico se você notar 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 qualquer um dos sintomas seguintes, avise o seu médico assim que possível:

- tontura e/ou desmaios severos;
- diarreia, vômito ou náusea severa ou persistente;
- câibras musculares, fraqueza ou cansaço incomum;
- batimentos cardíacos irregulares.

Tratamento

Não há antídotos específicos tanto para a hidroclorotiazida como para o benazepril. O tratamento deve ser sintomático e de suporte. Se a ingestão for recente, deve-se induzir vômito ou efetuar uma lavagem gástrica. Pode ser administrado carvão ativado para reduzir a absorção. As pernas do paciente devem ser mantidas em posição elevada e as perdas de líquido e de eletrólitos devem ser repostas. Monitorizar a função renal do paciente, até que sua condição retorne ao normal.

Embora o metabólito ativo benazeprilato seja pouco dialisável, tal prática deve ser considerada em pacientes com superdose com insuficiência renal agravada, de modo a manter a eliminação normal (veja "Advertências"). Em caso de hipotensão pronunciada, administrar a terapia adequada.

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

Onde e como devo guardar este medicamento?

Mantenha o medicamento em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da umidade. O prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilizar o produto após a data de validade.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características farmacológicas

Farmacodinâmica

Classe terapêutica: anti-hipertensivo (inibidor da enzima conversora de angiotensina e diurético).

LOTENSIN H associa um inibidor da enzima conversora de angiotensina, o benazepril, a um diurético, a hidroclorotiazida, cujos efeitos sobre a redução da pressão arterial são sinérgicos.

O 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, a saber, vasoconstrição e produção de aldosterona, que promove a reabsorção de sódio e água nos túbulos renais e eleva o débito cardíaco. O benazepril diminui a frequência cardíaca aumentada induzida pelo reflexo simpático, que ocorre em resposta à vasodilatação. Como outros inibidores da ECA, o benazepril também inibe a degradação do vasodilatador bradicinina pela quininase; essa inibição pode contribuir para o efeito anti-hipertensivo.

O benazepril reduz a pressão arterial nas posições supina, sentada ou em pé em todos os graus de hipertensão. 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 por pelo menos 24 horas após a administração. Durante 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. O efeito anti-hipertensivo do benazepril não difere muito em pacientes com dietas de baixo ou alto teor de sódio.

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

Os diuréticos tiazídicos atuam principalmente no túbulo renal distal (parte contornada inicial), inibindo a reabsorção de NaCl (antagonizando o transporte de Na⁺ e Cl⁻), e promovendo reabsorção de Ca⁺⁺ (através de mecanismo desconhecido). O aumento na liberação de Na⁺ e água para o túbulo coletor cortical e/ou a alta taxa de fluxo conduzem a um aumento na secreção e a excreção de K⁺ e H⁺.

Em pacientes com função renal normal, a diurese é induzida após a administração de pequenas quantidades de hidroclorotiazida, como 12,5 mg. O aumento resultante na excreção urinária de sódio e cloreto e o aumento menos pronunciado da excreção de potássio são dose-dependentes. Os efeitos diuréticos e natriuréticos iniciam-se em 1 a 2 horas após a administração oral da hidroclorotiazida, atingindo o pico após 4 a 6 horas, podendo se manter por 10 a 12 horas.

A diurese induzida por tiazídicos conduz inicialmente a um decréscimo no volume plasmático, no débito cardíaco e na pressão arterial sistêmica. O sistema renina-angiotensina-aldosterona pode ser ativado. O efeito hipotensor é mantido durante administração contínua, provavelmente pela queda na resistência vascular periférica total. O débito cardíaco retorna aos valores de pré-tratamento, o volume plasmático se mantém ligeiramente reduzido e a atividade da renina plasmática pode estar elevada.

Associação benazepril / hidroclorotiazida

A inibição do sistema renina-angiotensina pelo benazepril promove um efeito anti-hipertensivo sinérgico com a hidroclorotiazida pelo bloqueio da estimulação contra-regulatória induzida pelo diurético. A estimulação do sistema renina-angiotensina produzida pela hidroclorotiazida torna a pressão arterial mais dependente dos níveis de angiotensina II, aumentando, assim, a eficácia do benazepril.

Durante ensaios clínicos controlados, foi demonstrado que a associação de benazepril e hidroclorotiazida tem efeito estimulatório aditivo sobre a atividade da renina plasmática e um efeito inibitório aditivo sobre a aldosterona.

Estudos clínicos demonstraram que a dose mais baixa de LOTENSIN H (5 + 6,25 mg), administrada uma vez ao dia, controla a pressão arterial em um grande número de pacientes com hipertensão leve a moderada e que, em tais pacientes, LOTENSIN H 10 + 12,5 mg, em dose única diária, produz redução clinicamente significativa na pressão arterial. A associação de benazepril 20

mg com hidroclorotiazida 25 mg, em dose única diária, reduziu a pressão arterial em grau maior do que o obtido com a utilização dos dois componentes isoladamente, ou do que LOTENSIN H 5 + 6,25 mg ou 10 + 12,5 mg administrados uma vez ao dia, ou ainda do que uma quantidade equivalente de LOTENSIN H 10 + 12,5 mg administrado duas vezes ao dia. A associação de benazepril 20 mg com hidroclorotiazida 25 mg, em duas doses diárias, reduziu a pressão arterial diastólica em cerca de 18 mmHg, 12 horas após a administração.

Farmacocinética

Absorção e concentrações plasmáticas

Não ocorre interação farmacocinética entre as substâncias ativas de LOTENSIN H, ou seja, cloridrato de benazepril e hidroclorotiazida, e a biodisponibilidade de ambos os componentes não é afetada quando são administrados juntos. As combinações fixas dos comprimidos de LOTENSIN H são bioequivalentes à combinação dos dois fármacos administrados separadamente.

No mínimo 37% de uma dose oral de cloridrato de benazepril são absorvidos. A pró-droga é então rapidamente convertida ao metabólito farmacologicamente ativo, 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. Cerca de 60 a 80% de uma dose oral de hidroclorotiazida são absorvidas. O pico de concentração plasmática de hidroclorotiazida é alcançado em 1,5 a 3 horas. As variações na absorção do cloridrato de benazepril e da hidroclorotiazida causadas pelo jejum são clinicamente pouco significativas.

No intervalo de dose terapêutica, a disponibilidade sistêmica de benazepril, do benazeprilato e da hidroclorotiazida é aproximadamente proporcional à dose. Doses múltiplas não alteram a farmacocinética do cloridrato de benazepril e da hidroclorotiazida.

Distribuição

Cerca de 95% do benazepril e do benazeprilato ligam-se às proteínas plasmáticas humanas, principalmente a albumina. O volume de distribuição do benazeprilato no *steady-state* (estado de equilíbrio) é de cerca de 9 litros.

A hidroclorotiazida se acumula nos eritrócitos. Na fase de eliminação, a concentração nos eritrócitos é de 3 a 9 vezes maior que no plasma. Cerca de 40 a 70% da hidroclorotiazida se ligam às proteínas plasmáticas. O volume de distribuição durante a fase de eliminação terminal é estimado em 3 a 6 litros/kg (correspondendo a 210 a 420 litros para um peso corpóreo de 70 kg).

Biotransformação

O benazepril é extensivamente metabolizado, sendo seu principal metabólito o benazeprilato. Outros dois metabólitos são os acilglicuronídeos conjugados do benazepril e do benazeprilato.

Uma pequena parte da hidroclorotiazida é metabolizada. O único metabólito encontrado (traços) é o 2-amino-4-cloro-m-benzenodissulfonamida.

Eliminação

O benazepril é completamente eliminado do plasma após 4 horas, principalmente por biotransformação. 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 em diante) sugere uma forte ligação do benazeprilato à enzima conversora de angiotensina. O benazeprilato é eliminado através dos rins e da bile, sendo a excreção renal a principal via em pacientes com função renal normal. Na urina, o benazepril corresponde a menos de 1% e o benazeprilato a cerca de 20% de uma dose oral de cloridrato de benazepril.

A eliminação da hidroclorotiazida é bifásica, com uma meia-vida inicial de cerca de 2 horas e uma meia-vida terminal (de 10 a 12 horas em diante) de cerca de 10 horas. A eliminação é praticamente

exclusiva através dos rins em pacientes com função renal normal. Em média, 50 a 75% de uma dose oral são encontrados na urina na forma inalterada.

Populações de pacientes especiais

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva

A absorção do benazepril e sua conversão a benazeprilato não são afetadas.

Como a eliminação é levemente mais lenta, as concentrações plasmáticas do benazeprilato no *steady-state* (estado de equilíbrio) tendem a ser maiores nesse grupo de pacientes, quando comparadas a voluntários sadios ou a pacientes hipertensos.

Pacientes idosos e pacientes com insuficiência renal

A farmacocinética do benazepril e do benazeprilato não é significativamente afetada pela idade e/ou insuficiência renal leve a moderada [*clearance* (depuração) de creatinina de 30 a 80 mL/min].

A farmacocinética da hidroclorotiazida é alterada significativamente em tais pacientes. O *clearance* (depuração) do diurético é significativamente reduzido, resultando em concentrações plasmáticas substancialmente aumentadas. Acredita-se que o *clearance* (depuração) reduzido em idosos se deva à deterioração da função renal. As doses efetivas de LOTENSIN H em idosos e em pacientes com insuficiência renal devem ser menores que as administradas a pacientes mais jovens e com função renal normal. LOTENSIN H é contra-indicado a pacientes com *clearance* (depuração) de creatinina < 30 mL/min.

Pacientes com disfunção hepática

A cirrose hepática não altera a farmacocinética do benazeprilato e da hidroclorotiazida.

Dados de segurança pré-clínicos

No coelho, não foram observados efeitos teratogênicos em doses de até 10 mg/kg. No rato não foram detectados efeitos relacionados ao tratamento em fêmeas prenhas e em neonatos durante o período pré e pós-natal. Os componentes individuais, cloridrato de benazepril e hidroclorotiazida foram avaliados separadamente. Com o benazepril, não foram observados efeitos teratogênicos 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. A hidroclorotiazida não foi teratogênica em ratos (até 1000 mg/kg) ou camundongos (até 3000 mg/kg).

Mutagenicidade

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

Carcinogenicidade

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade com LOTENSIN H. Os componentes individuais, cloridrato de benazepril e hidroclorotiazida, foram avaliados separadamente. Não foram observadas evidências de efeito de geração de tumores, quando o benazepril foi administrado a ratos ou a camundongos em doses de até 150 mg/kg/dia (250 vezes a dose máxima recomendada para humanos). De acordo com os dados experimentais disponíveis, a hidroclorotiazida não revelou evidência de atividade carcinogênica (em camundongos, foram observados tumores hepatocelulares somente em machos tratados com altas doses; entretanto, essa incidência não excede aos níveis historicamente observados em grupos de controle).

Resultados de eficácia

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.

A combinação de benazepril e hidroclorotiazida apresentou reduções clínicas significantes da pressão arterial. Em um estudo envolvendo 334 pacientes hipertensos, todas as combinações de

dose estudadas (concentrações de benazepril + hidroclorotiazida: 5 + 6,25 mg; 10 + 12,5 mg; 20 + 25 mg; 20 + 6,25 mg; 5 + 25 mg) produziram reduções estatisticamente significantes na pressão arterial quando comparadas ao placebo. A combinação benazepril + hidroclorotiazida 20 + 25 mg produziu diminuições de pressão estatisticamente maiores que a monoterapia com benazepril 20 mg ou com hidroclorotiazida 25 mg. A combinação de benazepril + hidroclorotiazida 5 + 6,25 mg e 10 + 12,5 mg produziram efeitos anti-hipertensivos semelhantes aos da monoterapia com benazepril 20 mg ou com hidroclorotiazida 25 mg. Essa combinação apresentou melhora da hipertensão tanto em pacientes jovens quanto idosos, negros e não-negros. Além disso, a terapia combinada diminuiu ou eliminou a redução dos níveis séricos de potássio relatado como evento adverso da monoterapia com hidroclorotiazida.

Indicações

Tratamento da hipertensão arterial.

Contra-indicações

- Hipersensibilidade conhecida ao benazepril, a qualquer outro inibidor da ECA, à hidroclorotiazida ou a outros derivados sulfonamídicos.
- História de angioedema com ou sem tratamentos anteriores com inibidores da ECA.
- Anúria, insuficiência renal grave [*clearance* (depuração) de creatinina < 30 mL/min] e insuficiência hepática.
- Hipopotassemia refratária, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.
- Gravidez (veja “Advertências – Gravidez e lactação”).

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Os comprimidos de LOTENSIN H não podem ser partidos ou mastigados e devem ser ingeridos com um pouco de líquido.

Depois de aberto manter os comprimidos em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da umidade.

Posologia

Terapia de primeira linha - a dose inicial recomendada para pacientes com hipertensão leve a moderada é de um comprimido ao dia de LOTENSIN H 5 + 6,25 mg. Se a pressão arterial não puder ser mantida sob controle com tal dose, a mesma pode ser aumentada em intervalos de 3 a 4 semanas para até 20 + 25 mg uma vez ao dia. Em pacientes com hipertensão grave ou de difícil controle, pode ser considerada a utilização de benazepril 20 mg mais hidroclorotiazida 25 mg duas vezes ao dia. Se a redução da pressão arterial for ainda inadequada, pode ser administrado um fármaco anti-hipertensivo adicional. Não é recomendada a administração concomitante de outro diurético.

Terapia de segunda linha - em pacientes que não respondem adequadamente à monoterapia com inibidores da ECA, pode-se obter uma substancial redução da pressão arterial com a mudança do tratamento para LOTENSIN H. Pacientes que utilizam 10 mg de LOTENSIN uma vez ao dia podem mudar para LOTENSIN H 10 + 12,5 mg uma vez ao dia.

Pacientes que já fazem uso da hidroclorotiazida ou de outro diurético tiazídico, sem atingir o controle adequado da pressão arterial, podem obter uma substancial redução da pressão arterial com a mudança do tratamento para LOTENSIN H. Em tais pacientes, o diurético deve ser descontinuado ao menos 3 dias antes de se iniciar o tratamento com LOTENSIN H. Os pacientes que faziam uso de 25 ou 50 mg de hidroclorotiazida ao dia devem iniciar com LOTENSIN H 10 + 12,5 mg, sendo em seguida a dose ajustada de acordo com a necessidade.

Pacientes nos quais a pressão arterial esteja adequadamente controlada com 25 mg de hidroclorotiazida ao dia, mas que têm perda de potássio com tal posologia, podem atingir o controle equivalente da pressão arterial, sem distúrbios eletrolíticos, se o tratamento for alterado para LOTENSIN H 5 + 6,25 mg. Os níveis de potássio devem, todavia, ser monitorizados (veja “Advertências”).

Terapia de reposição - a combinação livre de benazepril e hidroclorotiazida, administrada em comprimidos separados, pode ser substituída por LOTENSIN H. Se já for obtida uma redução adequada da pressão arterial com a combinação livre, o tratamento pode ser alterado para LOTENSIN H com a mesma dose de benazepril.

Utilização em pacientes idosos e na insuficiência renal - em estudos clínicos, não foram observadas diferenças em eficácia ou segurança entre pacientes idosos ou mais jovens tratados com LOTENSIN H. A dose usual de LOTENSIN H, definida de acordo com a resposta clínica, é recomendada para pacientes com *clearance* de creatinina > 30 mL/min (creatinina plasmática cerca de < 3 mg/dL ou 265 micromol/L). A dose deve ser determinada cuidadosamente em pacientes idosos e/ou com insuficiência renal moderada (*clearance* de creatinina de 30 a 60 mL/min) (veja “Farmacocinética”). Em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina ≤ 30 mL/min) e que necessitem de tratamento com um diurético, é preferível administrar o benazepril com um diurético de alça, em lugar de um diurético tiazídico. LOTENSIN H não é recomendado, portanto, a pacientes com insuficiência renal grave (veja “Advertências”).

Crianças - a segurança e a eficácia de LOTENSIN H em crianças não foram estabelecidas.

Caso o paciente esqueça de tomar uma dose do medicamento, deverá tomar assim que lembrar. Se estiver quase no horário da próxima dose, o paciente não deverá tomar a dose esquecida, e deverá tomar a próxima dose no horário usual.

Advertências

Reações anafilatóides e relacionadas

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

Angioedema

Angioedema da face, de lábios, língua, glote e laringe foi relatado em pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo-se o benazepril. Em tais casos, LOTENSIN H deve ser imediatamente descontinuado e deve-se administrar ao paciente a terapia adequada e acompanhamento, até a resolução completa e sustentável dos sinais e sintomas. Nos casos em que o edema esteja delimitado 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 estejam envolvidas, a terapia adequada deve ser adotada imediatamente, por 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 estavam em tratamento de dessensibilização com veneno de *Hymenoptera* (veneno da vespa) sofreram reações anafilatóides com risco de vida. Essas reações foram evitadas quando a administração de inibidores da ECA foi temporariamente interrompida.

Reações anafilactóides durante a exposição a membranas

Foram relatadas reações anafilactóides em pacientes dialisados com membrana de alto fluxo, sob tratamento com um inibidor da ECA. Foram também relatadas reações anafilactóides 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 H.

LOTENSIN H deve ser utilizado com cautela em pacientes em tratamento simultâneo com outros anti-hipertensivos. O componente tiazídico de LOTENSIN H pode potencializar a ação de outros fármacos anti-hipertensivos. Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, receber solução salina fisiológica intravenosa. O tratamento com LOTENSIN H 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 progressiva e, raramente, com insuficiência renal aguda. Em tais pacientes, a terapia deve ser iniciada sob supervisão médica rigorosa, e eles devem ser acompanhados durante as duas primeiras semanas do tratamento e sempre que houver aumento da dose do diurético ou do benazepril.

Função renal reduzida

LOTENSIN H deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença renal. Diuréticos tiazídicos podem precipitar azotemia em tais pacientes e os efeitos de doses repetidas podem ser cumulativos. Quando o sistema renina-angiotensina é inibido pelo benazepril, podem ocorrer alterações na função renal em pacientes susceptíveis. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave, nos quais a função renal pode depender da atividade do sistema renina-angiotensina, o tratamento com inibidores da ECA, inclusive o benazepril, pode se associar a oligúria e/ou azotemia progressiva e, raramente a insuficiência renal aguda. Num pequeno estudo de pacientes hipertensos com estenose da artéria renal uni ou bilateral, o tratamento com benazepril está associado com aumento do nitrogênio uréico sanguíneo e creatinina sérica. Tais incrementos foram reversíveis com a descontinuação do benazepril, da terapia diurética ou de ambos. Se tais pacientes forem tratados com LOTENSIN H, a função renal deve ser monitorizada durante as primeiras semanas de terapia.

Alguns pacientes hipertensos com doença vascular renal preexistente que recebiam benazepril não apresentaram aparentemente aumento do nitrogênio uréico sanguíneo e dos níveis de creatinina sérica, usualmente menores ou transitórios, especialmente quando o benazepril foi administrado com um diurético. Pode ser necessária a redução da dose de LOTENSIN H. A avaliação do paciente hipertenso deve sempre incluir a avaliação da função renal (veja “Contra-indicações” e “Posologia”).

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 apresentam também doença vascular do colágeno, tais como lúpus eritematoso sistêmico ou escleroderma. Não há dados suficientes, a partir dos estudos clínicos com benazepril, para demonstrar se este causa ou não incidência semelhante de agranulocitose. O acompanhamento da contagem das células brancas sanguíneas deve ser considerado em pacientes com doença vascular do colágeno, especialmente se a doença estiver associada com distúrbio de função renal.

Gravidez e lactação

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

LOTENSIN H 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 patologia fetal e neonatal, incluindo-se hipotensão, hipoplasia neonatal do crânio, anúria, insuficiência renal reversível ou irreversível e morte. Oligodrâmnio, presumivelmente causado por insuficiência da função renal fetal, foi também relatado. O oligodrâmnio nesses casos tem sido associado à contratura dos membros do feto, deformação craniofacial e desenvolvimento de pulmão hipoplásico. Prematuridade, retardo no crescimento intra-uterino e *ductus arteriosus* persistente foram também relatados, entretanto não está clara a correlação com a 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 (incluindo LOTENSIN H) deve ser descontinuado o quanto antes e se deve monitorar regularmente o desenvolvimento fetal. Os inibidores da ECA (incluindo o LOTENSIN H) 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 H) após aconselhamento médico e de se considerar os riscos e benefícios individuais.

A exposição intra-uterina a diuréticos tiazídicos está associada com trombocitopenia fetal ou neonatal e pode estar associada a outras reações adversas que ocorrem em adultos.

A hidroclorotiazida atravessa a placenta, e as concentrações atingidas na veia umbilical se aproximam às do plasma materno. O fármaco se acumula no líquido amniótico, atingindo concentrações até 19 vezes maiores que as da veia umbilical.

O benazepril e o benazeprilato são excretados no leite materno, mas suas concentrações máximas foram de apenas 0,3% das concentrações medidas no plasma. A fração de benazeprilato que atinge a circulação sistêmica da criança pode ser negligenciável. A hidroclorotiazida é excretada no leite materno, o que pode impedir a lactação. Não é recomendada a utilização de LOTENSIN H em mães que estejam amamentando.

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

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. Os 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 estar sob observação médica.

Função hepática reduzida

LOTENSIN H deve ser utilizado com cautela em pacientes com função hepática reduzida ou com doença hepática progressiva, já que pequenas alterações no balanço hídrico e de eletrólitos podem desencadear coma hepático (veja “Advertência - Insuficiência hepática”).

Lúpus eritematoso sistêmico

Há relatos de que os diuréticos tiazídicos exacerbam ou ativam o lúpus eritematoso sistêmico.

Alteração de eletrólitos plasmáticos

Foram observados, raramente, níveis plasmáticos elevados de potássio durante o tratamento com inibidores da ECA, incluindo benazepril. O tratamento com diuréticos tiazídicos está associado com hipopotassemia, hiponatremia e alcalose hipoclorêmica. Essas alterações causam algumas vezes um ou mais dos seguintes sintomas: boca seca, sede, fraqueza, sonolência, agitação, dores ou câimbras musculares, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e náusea. A hipopotassemia pode também sensibilizar ou exacerbar a resposta cardíaca aos efeitos tóxicos dos digitálicos. O risco de

hipopotassemia é maior em pacientes que sofrem de cirrose hepática, pacientes com diurese rápida, pacientes nos quais a administração oral de eletrólitos seja inadequada e pacientes que recebem simultaneamente tratamento com corticóides ou ACTH. A determinação inicial e periódica dos eletrólitos plasmáticos, para detecção de desequilíbrio eletrolítico, deve ser efetuada a intervalos adequados.

O tratamento com sais de potássio ou com diuréticos poupadores de potássio deve ser evitado em pacientes que estejam utilizando um inibidor da ECA e diurético tiazídico, incluindo-se LOTENSIN H, a não ser que se considere necessário (veja “Interações Medicamentosas”).

A excreção de cálcio é reduzida pelos tiazídicos. Alterações patológicas na glândula paratireóide com hipercalcemia e hipofosfatemia foram observadas em poucos pacientes durante tratamento prolongado com diuréticos tiazídicos. Se ocorrer hipercalcemia, é necessário um diagnóstico posterior de esclarecimento. As complicações normais do hiperparatireoidismo, tais como litíase renal, reabsorção óssea e úlcera péptica, não foram observadas.

Os tiazídicos aumentam a excreção renal de magnésio, o que pode resultar em hipomagneemia.

Outras alterações metabólicas

Em altas doses, os diuréticos tiazídicos podem reduzir a tolerância à glicose e elevar os níveis plasmáticos de colesterol, triglicérides e ácido úrico.

Tosse

Tosse persistente não-produtiva tem sido relacionada à utilização de inibidores da ECA, presumivelmente pela inibição da degradação de bradicinina endógena. Essa tosse sempre 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 de que 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.

Estenose mitral ou aórtica

Assim como com todos os outros vasodilatadores, deve-se ter cuidado especial com pacientes portadores 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

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, uma vez que podem aumentar o risco de hiperpotassemia. Entretanto, se a co-medicação for considerada necessária, aconselha-se a monitorização do potássio sérico.

Foram relatados níveis séricos de lítio aumentados e sintomas de toxicidade com lítio em pacientes que utilizavam inibidores da ECA, inclusive o benazepril, durante tratamento com lítio. Como o *clearance* (depuração) renal do lítio é reduzido pelos diuréticos tiazídicos, o risco de toxicidade com lítio é conseqüentemente maior quando se associa diurético tiazídico a inibidor da ECA, assim como ocorre em LOTENSIN H. Deve-se ter cautela quando esses fármacos forem administrados simultaneamente e recomenda-se a monitorização freqüente dos níveis séricos de lítio.

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.

Os tiazídicos potencializam a ação dos derivados do curare.

Os tiazídicos, inclusive a hidroclorotiazida, potencializam a ação de fármacos anti-hipertensivos (ex.: guanetidina, metildopa, betabloqueadores, vasodilatadores, antagonistas do cálcio e inibidores da ECA).

O efeito hipopotassemiante dos diuréticos, inclusive da hidroclorotiazida, pode ser aumentado por corticóides, ACTH, anfotericina e carbenoxalona (veja “Advertências” e “Reações adversas a medicamentos”).

A hipopotassemia ou a hipomagnesemia induzidas por tiazídicos pode ocorrer como efeitos não desejados, favorecendo o início de arritmia cardíaca induzida por digitálicos (veja “Advertências” e “Reações adversas a medicamentos”).

Os diuréticos tiazídicos, inclusive a hidroclorotiazida, podem alterar a tolerância à glicose. Pode se tornar necessário um reajuste na dose de insulina ou de agentes antidiabéticos orais.

O efeito diurético, natriurético e anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos pode ser reduzido pela administração concomitante de agentes antiinflamatórios não-esteróides. Em alguns pacientes, o efeito anti-hipertensivo do inibidor da ECA pode ser reduzido, quando este é administrado concomitantemente com a indometacina. Em um estudo clínico controlado, a indometacina não interferiu com o efeito anti-hipertensivo do benazepril.

A absorção da hidroclorotiazida é reduzida na presença de resinas de troca aniônica. Doses isoladas de resinas de colestiramina ou de colestipol ligam-se à hidroclorotiazida e reduzem sua absorção do trato gastrointestinal em até 85% e 43%, respectivamente.

A co-administração de diuréticos tiazídicos pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol e pode reduzir a excreção renal de fármacos citotóxicos (ex.: ciclofosfamida e metotrexato) e potencializar seus efeitos mielossupressores.

A co-administração de diuréticos tiazídicos, inclusive da hidroclorotiazida, pode aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantadina e pode aumentar o efeito hiperglicemiante de diazóxido.

A biodisponibilidade de diuréticos do tipo tiazídico pode ser aumentada por agentes anticolinérgicos (ex.: atropina e biperideno), por causa, aparentemente, da redução na motilidade gastrointestinal e da velocidade de esvaziamento estomacal.

A administração de diuréticos tiazídicos com vitamina D ou com sais de cálcio pode potencializar o aumento do cálcio sérico.

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

Há relatos na literatura de anemia hemolítica ocorrida com o uso concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.

Pacientes recebendo hidroclotiazida concomitantemente com carbamazepina podem desenvolver hiponatremia. Portanto, tais pacientes devem ser advertidos sobre a possibilidade de reações hiponatrêmicas e devem ser monitorados adequadamente.

Reações adversas a medicamentos

Estimativas de frequência: muito rara < 0,01%, rara $\geq 0,01\%$ a < 0,1%; incomum $\geq 0,1\%$ a < 1%; comum $\geq 1\%$ a < 10%; muito comum $\geq 10\%$.

As reações adversas ocorridas com LOTENSIN H foram as mesmas relatadas com o benazepril ou com a hidroclorotiazida e foram normalmente leves e transitórias. As reações adversas relatadas com LOTENSIN H estão indicadas a seguir:

- Sistema cardiovascular

Comuns: palpitações e sintomas ortostáticos. *Raras:* hipotensão sintomática e dores no peito.

- Trato gastrointestinal

Comuns: distúrbios gastrointestinais não-específicos. *Raras:* diarreia, constipação, náusea, vômito e dores abdominais.

- Pele

Comum: rash (erupção cutânea), vermelhidão, prurido e fotossensibilidade.

- Sistema urogenital

Comum: micção freqüente. *Raras:* hipopotassemia, aumento do nitrogênio uréico sanguíneo e aumento de creatinina sérica, que foram reversíveis com a interrupção da terapia. Essas reações são de ocorrência mais provável em pacientes com estenose da artéria renal (veja “Advertências”).
Muito rara: hiponatremia.

- Efeitos metabólicos

Rara: aumento nos níveis de ácido úrico do sangue.

- Trato respiratório

Comuns: tosse e sintomas no trato respiratório.

- Sistema nervoso central (SNC)

Comuns: cefaléia, vertigens e fadiga. *Raras:* sonolência, insônia, nervosismo, vertigem, ansiedade e parestesia.

- Órgãos dos sentidos

Muito raras: zumbido e distúrbios do sentido do paladar (disgeusia).

- Reações alérgicas e imunes

Raras: angioedema e edema dos lábios e/ou da face (veja “Advertências”).

- Sistema músculo-esquelético

Raras: artralgia, artrite, mialgia e dores músculo-esqueléticas.

- Valores laboratoriais

Pequenas elevações do nitrogênio uréico sanguíneo (BUN) e da creatinina sérica, reversíveis com a descontinuação da terapia, foram observadas em pacientes tratados com a associação de benazepril 20 mg mais hidroclorotiazida 25 mg ou em doses maiores (veja “Advertências”). Uma pequena redução no potássio sérico médio foi observada em alguns estudos clínicos e apenas 0,2% dos pacientes tratados com LOTENSIN H desenvolveram hipopotassemia (mais que 0,5 mmol/L abaixo da faixa normal). Hiponatremia, elevação do ácido úrico e redução da hemoglobina foram também relatados em pacientes tratados com LOTENSIN H.

O *benazepril* - há maior experiência pós-marketing com benazepril e/ou outros inibidores da ECA em monoterapia, e foram relatadas as seguintes reações adversas adicionais:

Raras: angina de peito, arritmias, hepatite (predominantemente colestática) e icterícia colestática (veja “Advertências”). Há relatos raros de pênfigo em pacientes tratados com inibidores da ECA; *muito raras*: infarto do miocárdio, pancreatite, distúrbio de função renal, trombocitopenia (veja “Advertências”); Síndrome de *Stevens-Johnson* e anemia hemolítica; *freqüência desconhecida*: angioedema do intestino delgado, reações anafilactóides, hiperpotassemia, agranulocitose, neutropenia.

A *hidroclorotiazida* - é extensivamente prescrita há muitos anos, algumas vezes em doses maiores que as contidas em LOTENSIN H. As seguintes reações adversas foram relatadas em pacientes tratados com diuréticos tiazídicos isoladamente, incluindo-se a hidroclorotiazida:

Distúrbios metabólicos e eletrólitos: veja “Advertências”.

Outros - *Comuns*: urticária e outras formas de *rash* (erupção), perda de apetite, náusea moderada e vômito, impotência e hipotensão postural, que pode ser agravada por álcool, anestésicos ou sedativos. *Raras*: fotossensibilização, dor abdominal, constipação, diarreia, desconforto gastrointestinal, colestase intra-hepática ou icterícia, arritmia cardíaca, cefaléia, vertigem ou tontura, distúrbios do sono, depressão, parestesia, distúrbios da visão, especialmente nas primeiras semanas de tratamento e trombocitopenia, algumas vezes com púrpura. *Muito raras*: vasculite necrosante e necrose epidérmica tóxica, reações cutâneas tipo lúpus eritematoso, reativação de lúpus eritematoso cutâneo, pancreatite, leucopenia, agranulocitose, depressão da medula óssea, anemia hemolítica, reações de hipersensibilidade, sofrimento respiratório, incluindo-se pneumonite e edema pulmonar.

Superdose

Sinais e sintomas

Não há dados específicos disponíveis sobre o tratamento de superdose com LOTENSIN H.

Em envenenamentos causados por uma superdose de hidroclorotiazida, podem ocorrer os seguintes sinais e sintomas: vertigem, náusea, sonolência, hipovolemia, hipotensão e alterações eletrolíticas associadas a arritmias cardíacas e espasmos musculares. Não há experiências de superdose com benazepril. O principal sinal esperado de uma superdose deve ser uma acentuada hipotensão.

Tratamento

Não há antídotos específicos tanto para a hidroclorotiazida como para o benazepril. O tratamento deve ser sintomático e de suporte. Se a ingestão for recente, deve-se induzir vômito ou efetuar uma lavagem gástrica. Pode ser administrado carvão ativado para reduzir a absorção. As pernas do paciente devem ser mantidas em posição elevada e as perdas de líquido e de eletrólitos devem ser repostas. Monitorizar a função renal do paciente, até que sua condição retorne ao normal.

Embora o metabólito ativo benazeprilato seja pouco dialisável, tal prática deve ser considerada em pacientes com superdose com insuficiência renal agravada, de modo a manter a eliminação normal (veja “Advertências”). Em caso de hipotensão pronunciada, administrar a terapia adequada.

Armazenagem

LOTENSIN H deve ser mantido 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 - 1.0068.0063

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 19.03.08 + BPI 19.03.09

2009-PSB/GLC-0184-s