AstraZeneca

Modelo de Bula - AstraZeneca

ZESTORETIC®

lisinopril / hidroclorotiazida
20/12,5 mg

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Comprimidos. Embalagem com 30 comprimidos.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém:
lisinopril diidratado .....21,77 mg
(equivale a lisinopril 20,00 mg)
hidroclorotiazida .....12,5 mg
Excipientes q.s.p. .....1 comprimido
Excipientes: amido de milho, amido de milho pré-gelatinizado, estearato de magnésio, fosfato de cálcio dibásico diidratado e manitol.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Ação esperada do medicamento: redução prolongada da pressão arterial, quando a associação com um diurético é necessária.

Cuidados de armazenamento: conservar em temperatura ambiente (15ºC a 30°C).

Prazo de validade: vide cartucho. **Não use medicamento com prazo de validade vencido.**

Gravidez e lactação: ZESTORETIC é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez e durante a lactação.
O uso de **ZESTORETIC** durante o primeiro trimestre de gravidez não é recomendado.
Informe seu médico da ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o término. Informe ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração: siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Como ocorre com todas as medicações administradas uma vez ao dia, **ZESTORETIC** deve ser administrado aproximadamente no mesmo horário todos os dias. Se você se esquecer de tomar a medicação, não precisa tomar a dose perdida, deve-se apenas tomar a dose seguinte, no horário habitual.

Interrupção do tratamento: não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Reações adversas: informe seu médico do aparecimento de reações desagradáveis. **ZESTORETIC** é geralmente bem tolerado. A reação adversa mais frequente é tontura e tosse. Mais raramente podem ocorrer dores de cabeça, cansaço e diminuição da pressão arterial. Muito raramente pode ocorrer inflamação do fígado (hepatite).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: informe seu médico se você estiver tomando diuréticos, outros anti-hipertensivos, antiinflamatórios, lítio, medicamentos para diabetes, se está em dieta com restrição de potássio, se toma suplementos de potássio e se estiver utilizando um substituto de sal de cozinha que contém potássio. Informe também se está recebendo tratamento de dessensibilização para alguma alergia (ex.: picada de inseto). A indometacina pode diminuir a ação de **ZESTORETIC**. Enquanto estiver em tratamento com **ZESTORETIC** não tome nenhum outro medicamento sem o consentimento de seu médico.

Contra-indicações e precauções: ZESTORETIC não deve ser usado por pacientes com alergia ao lisinopril (ou outros inibidores da ECA), à hidroclorotiazida, aos derivados da sulfonamida e aos demais componentes da fórmula. Informe seu médico se você tem diarréia, vômito, problemas renais, hepáticos, cardíacos, gota, diabetes e se faz diálise. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir autos e operar máquinas: Verifique a sua reação ao medicamento antes de dirigir ou operar máquinas, porque, ocasionalmente, podem ocorrer tontura ou fadiga durante o tratamento de hipertensão.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS
CARACTERÍSTICAS
Propriedades Farmacodinâmicas

ZESTORETIC é um produto de combinação de dose fixa contendo lisinopril, um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) e hidroclorotiazida, um diurético tiazídico. Ambos os componentes têm modo de ação complementar e exercem um efeito anti-hipertensivo aditivo.

O lisinopril é um inibidor da peptidil dipeptidase. Ele inibe a enzima conversora da angiotensina (ECA) que catalisa a conversão da angiotensina I ao peptídeo vasoconstritor, angiotensina II. A angiotensina II estimula também a secreção de aldosterona pelo córtex da adrenal. A inibição da ECA resulta em concentrações diminuídas de angiotensina II, as quais resultam em diminuição da atividade vasopressora e redução da secreção de aldosterona. A diminuição tardia da aldosterona pode resultar em um aumento da concentração sérica de potássio.

Acredita-se que o mecanismo pelo qual o lisinopril diminui a pressão arterial é, principalmente, a supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Entretanto, o lisinopril é eficaz na redução da pressão arterial mesmo em pacientes hipertensos com baixa renina. A ECA é idêntica à cininase II, enzima que degrada a bradicinina. Ainda não está elucidado se níveis aumentados de bradicinina, um potente peptídeo vasodilatador, exercem papel importante sobre os efeitos terapêuticos do lisinopril.

A hidroclorotiazida é um diurético e agente anti-hipertensivo. Afeta o mecanismo de reabsorção de eletrólitos no túbulo renal distal e aumenta a excreção de sódio e cloreto em quantidades aproximadamente equivalentes. A natriurese pode ser acompanhada por alguma perda de potássio e bicarbonato. O mecanismo do efeito anti-hipertensivo das tiazidas é desconhecido. As tiazidas normalmente não afetam a pressão sanguínea normal.

Propriedades Farmacocinéticas
A administração concomitante de lisinopril e hidroclorotiazida apresenta pouco ou quase nenhum efeito na biodisponibilidade de qualquer um dos fármacos. O comprimido combinado é bioequivalente à administração concomitante dos fármacos separados.

lisinopril

Absorção
Após administração oral de lisinopril, o pico de concentração plasmática sérica ocorre em cerca de 7 horas, apesar de haver uma tendência a um pequeno retardo para alcançar o pico de concentração sérica em pacientes com infarto agudo do miocárdio. Baseado na recuperação urinária, a extensão média de absorção de lisinopril é de aproximadamente 25%, com variações entre os pacientes (6-60%) em todas as doses testadas (5-80 mg). A biodisponibilidade absoluta é reduzida em aproximadamente 16%, em pacientes com insuficiência cardíaca. A absorção de lisinopril não é afetada pela presença de alimentos.

Distribuição
O lisinopril parece não ligar-se às outras proteínas séricas, diferentemente da enzima conversora de angiotensina circulante (ECA). Estudos em ratos indicam que o lisinopril pouco atravessa a barreira hematoencefálica.

Eliminação
O lisinopril não é metabolizado e o fármaco absorvido é inteiramente excretada inalterada na urina. Em doses múltiplas, o lisinopril possui uma meia-vida efetiva de acúmulo de 12,6 horas. A depuração plasmática de lisinopril em pacientes sadios é de aproximadamente 50 ml/min. O declínio das concentrações séricas exibe uma fase terminal prolongada que não contribui para o acúmulo da droga. Essa fase terminal provavelmente representa ligações saturadas à ECA e não é proporcional à dose.

Insuficiência hepática
O comprometimento da função hepática em pacientes com cirrose resultou na diminuição da absorção de lisinopril (cerca de 30% como determinado pela recuperação urinária) e um aumento na exposição (aproximadamente 50%) comparada a voluntários sadios devido à diminuição da depuração plasmática.

Insuficiência renal
O comprometimento da função renal diminui a eliminação de lisinopril, que é excretado via renal, mas essa diminuição torna-se clinicamente importante somente quando a taxa de filtração glomerular é menor que 30 ml/min.

Parâmetros farmacocinéticos de lisinopril em diferentes grupos de pacientes renais após administração de múltiplas doses de 5 mg

Função renal avaliada pela depuração de creatinina	**n**	**Cmáx (ng/ml)**	**Tmáx (h)**	**AUC (0-24 h) (ng/h/ml)**	**t ½ (h)**
> 80 ml/min	6	40,3	6	492+/-172	6,0 +/-1,1
30-80 ml/min	6	36,6	8	555+/-364	11,8+/-1,9
5-30 ml/min	6	106,7	8	2228+/-938	19,5+/-5,2

Com uma depuração de creatinina de 30-80 ml/min, o valor da AUC média aumentou apenas 13%, enquanto que o valor médio da AUC aumentou 4-5 vezes com a depuração de creatinina de 5-30 ml/min.

O lisinopril pode ser removido por diálise. Durante 4 horas de hemodiálise, a concentração plasmática média de lisinopril diminuiu em 60%, com uma depuração da diálise entre 40 e 55 ml/min.

Insuficiência cardíaca
Pacientes com insuficiência cardíaca têm uma maior exposição de lisinopril comparado com voluntários sadios (um aumento da média AUC de 125%), mas baseado na recuperação urinária de lisinopril, há uma redução da absorção de aproximadamente 16% comparada com voluntários sadios.

Idosos
Pacientes idosos apresentam níveis sanguíneos mais elevados e valores da área sob a curva do tempo de concentração plasmática mais elevados (aumento de aproximadamente 60%) em comparação com pacientes mais jovens.

hidroclorotiazida
Quando os níveis plasmáticos foram monitorados por pelo menos 24 horas, a meia-vida plasmática variou de 5,6 a 14,8 horas. Pelo menos 61% da dose é eliminada inalterada em 24 horas. Depois da administração oral, a diurese da hidroclorotiazida começa em 2 horas, com picos em cerca de 4 horas e dura de 6 a 12 horas. A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária, mas não atravessa a barreira hematoencefálica.

Dados de Segurança pré-clínicos
Tem sido obtida extensiva experiência clínica com **ZESTORETIC.**

INDICAÇÕES
ZESTORETIC é indicado para o tratamento da hipertensão essencial em pacientes nos quais a terapia combinada é apropriada.

CONTRA-INDICAÇÕES
ZESTORETIC é contra-indicado em pacientes com anúria.

ZESTORETIC é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade ao lisinopril, à hidroclorotiazida, aos outros componentes da fórmula, em pacientes com história de edema angioneurótico relacionado ao tratamento prévio com inibidor da ECA, em pacientes com edema angioneurótico hereditário e idiopático e à outros fármacos derivados das sulfonamidas.

ZESTORETIC é contra-indicado no segundo e terceiro trimestres de gravidez. Ver também "Precauções e Advertências - Uso durante a gravidez e lactação".

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Hipotensão e Desequilíbrio Hidroeletrolítico

Como acontece em todos os tratamentos anti-hipertensivos, pode ocorrer hipotensão sintomática em alguns pacientes. Isso foi raramente observado em pacientes hipertensos sem complicações, mas é mais provável na presença de desequilíbrio hidroeletrolítico, como depleção de volume, hiponatremia, alcalose hipoclorêmica, hipomagnesemia ou hipocalemia, que podem ocorrer devido a tratamento anterior com diurético, restrição dietética de sal, diálise ou durante diarréia ou vômito intercorrentes. A determinação periódica de eletrólitos séricos deve ser realizada em intervalos adequados em tais pacientes.

Em pacientes com risco elevado de hipotensão sintomática, o início da terapia e o ajuste da dose devem ser monitorados sob cuidadosa supervisão médica.

Deve-se dar especial atenção ao tratamento administrado a pacientes com cardiopatia isquêmica ou doença vascular cerebral, pois a redução excessiva da pressão arterial poderia resultar em infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, deve receber infusão intravenosa de soro fisiológico. Uma resposta hipotensiva transitória não é uma contra-indicação para doses posteriores. Após a restauração do volume sanguíneo efetivo e da pressão arterial, a reinstituição do tratamento com doses reduzidas é possível ou um de seus componentes pode ser apropriadamente utilizado sozinho.

Assim como outros vasodilatadores, ZESTORETIC deve ser administrado com cautela a pacientes com estenose aórtica ou com cardiomiopatia hipertrófica.

Comprometimento da Função Renal

As tiazidas podem não ser diuréticos adequados para uso em pacientes com comprometimento renal e são ineficazes com valores de depuração de creatinina de 30 ml/min ou menos (isto é, insuficiência renal moderada ou grave).

ZESTORETIC não deve ser administrado a pacientes com insuficiência renal (depuração de creatinina ≤ 80 ml/min), até que a titulação de seus componentes individuais tenha mostrado a necessidade das doses presentes no comprimido combinado.

Em alguns pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria de rim único, que foram tratados com inibidores da ECA, foram observados aumentos da uréia sanguínea e da creatinina sérica, geralmente reversíveis com a interrupção da terapia. Isto é especialmente provável em pacientes com insuficiência renal. Se hipertensão renovascular também estiver presente, há um risco maior de ocorrer hipotensão grave e insuficiência renal. Nestes pacientes, o tratamento deve ser iniciado sob cuidadosa supervisão médica, com baixas doses e com uma cuidadosa titulação de dose. Uma vez que o tratamento com diuréticos pode ser um fator contribuinte para o caso acima, a função renal deve ser monitorada durante as primeiras semanas de tratamento com ZESTORETIC.

Alguns pacientes hipertensos, sem doença renal preexistente aparente, desenvolveram aumentos de uréia sanguínea e creatinina sérica, geralmente pequenos e transitórios, quando o lisinopril foi administrado concomitantemente com um diurético. Se isso ocorrer durante o tratamento com ZESTORETIC, a combinação deve ser descontinuada. A reinstituição do

tratamento com posologia reduzida é possível ou seus componentes podem ser usados adequadamente de forma isolada.

Hepatopatias

As tiazidas devem ser usadas com cautela em pacientes com função hepática comprometida ou hepatopatia progressiva, pois pequenas alterações de equilíbrio hidroeletrolítico podem precipitar coma hepático.

Cirurgia/Anestesia

Em pacientes submetidos a grandes cirurgias ou sob anestesia com agentes que produzem hipotensão, o lisinopril pode bloquear a formação de angiotensina II secundária à liberação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão e for considerada como decorrente deste mecanismo, pode-se corrigi-la através de expansão de volume.

Efeitos Metabólicos e Endócrinos

O tratamento com tiazidas pode comprometer a tolerância à glicose. Ajustes posológicos de agentes antidiabéticos, incluindo insulina, podem ser necessários.

As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e pode causar elevações intermitentes e discretas de cálcio sérico. Hipercalcemia importante pode ser evidência de hiperparatireoidismo sub-clínico. As tiazidas devem ser descontinuadas antes da realização de testes da função paratireoideana.

Aumentos dos níveis de colesterol e triglicérides podem estar associados ao tratamento com diuréticos tiazídicos.

O tratamento com tiazidas pode precipitar hiperuricemia e/ou gota em alguns pacientes. Entretanto, o lisinopril pode aumentar a excreção urinária de ácido úrico e, assim, atenuar o efeito hiperuricêmico da hidroclorotiazida.

Hipersensibilidade/Edema Angioneurótico

Edemas angioneuróticos de face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe foram raramente relatados em pacientes tratados com inibidores da ECA, inclusive ZESTORETIC. Isto pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. Nesses casos, ZESTORETIC deve ser descontinuado imediatamente e tratamento adequado e monitorização devem ser instituídos apropriadamente para assegurar o completo desaparecimento dos sintomas antes de liberar o paciente. Até mesmo nos casos sem dispnéia respiratória, onde somente o inchaço da língua está presente, os pacientes podem necessitar de observação prolongada, uma vez que o tratamento com anti-histamínicos e corticosteróides pode não ser suficiente.

Muito raramente, foram relatadas fatalidades com edema angioneurótico associado a edema de laringe e da língua. Pacientes com comprometimento de língua, glote ou laringe, que podem apresentar obstrução das vias aéreas, especialmente aqueles com um histórico de cirurgia das vias aéreas. Nestes casos, deve-se administrar imediatamente terapia de emergência, que pode incluir a administração de adrenalina e/ou manutenção das vias desobstruídas. O paciente deve estar sob constante supervisão médica até a completa resolução dos sintomas ocorridos.

Pacientes com história de edema angioneurótico não relacionado ao tratamento com inibidores da ECA podem estar sob risco maior de desenvolver edema angioneurótico enquanto estiverem recebendo um inibidor da ECA (ver item Contra-Indicações).

Em pacientes que recebem tiazidas, podem ocorrer reações de hipersensibilidade com ou sem história de alergia ou asma brônquica. Relatou-se exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistêmico com o uso de tiazidas.

Dessensibilização

Pacientes recebendo inibidores da ECA durante tratamento de dessensibilização (por exemplo: veneno de *hymenoptera*) apresentaram reações anafilactóides. Nos mesmos pacientes, essas reações foram evitadas com a descontinuação temporária dos inibidores da ECA, mas reapareceram com o reinício inadvertido da terapia.

Pacientes em Hemodiálise

O uso de ZESTORETIC não é indicado para pacientes que necessitam de diálise por insuficiência renal.

Reações anafilactóides foram relatadas em pacientes que sofreram certos procedimentos de hemodiálise (por exemplo: com a membrana de alto fluxo AN 69 e durante aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com sulfato de dextrana) e tratados concomitantemente com um inibidor da ECA. Nesses pacientes deve ser considerado o uso de uma membrana de diálise diferente ou uma diferente classe de agentes anti-hipertensivos.

Tosse

Foi relatada tosse com o uso de inibidores da ECA. Caracteristicamente, a tosse é não produtiva, persistente e se resolve após a interrupção do tratamento. Tosse induzida por inibidores da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Raça

Inibidores da ECA causam uma maior taxa de angioedema em pacientes negros do que nos demais pacientes.

Uso durante a gravidez e a lactação

Gravidez

ZESTORETIC é contra-indicado no segundo e terceiro trimestres da gestação (ver item Contra-Indicações). O uso de ZESTORETIC durante o primeiro trimestre de gravidez não é recomendado. Quando a gravidez é detectada, lisinopril deve ser descontinuado o mais rápido possível.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. (Categoria de risco na gravidez: D).

Os inibidores da ECA podem causar morbidade e mortalidade fetal e neonatal quando administrados a gestantes durante o segundo e terceiro trimestres. O uso de inibidores da ECA durante esse período foi associado com dano fetal e neonatal, incluindo hipotensão, disfunção renal, hipercalemia e/ou hipoplasia do crânio no recém-nascido. Oligoidrâmnio materno, presumivelmente representando diminuição da função renal fetal, ocorreu e pode

resultar em contratura dos membros, deformações craniofaciais e desenvolvimento de pulmão hipoplástico.

Se ocorrer a exposição de ZESTORETIC durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez exames de ultra sonografia consecutivos devem ser realizados para avaliar o ambiente intra-amniótico. Entretanto, as pacientes e os médicos devem estar cientes de que o oligodrâmnio pode não aparecer até que o dano causado ao feto seja irreversível. Recém-nascidos cujas mães receberam lisinopril devem ser observados atentamente quanto a hipotensão, oligúria e hipercalemia. O lisinopril, que atravessa a barreira placentária tem sido removido da circulação neonatal por diálise peritoneal com algum benefício clínico e teoricamente pode ser removido por exsanguíneo transfusão.

Estes efeitos adversos ao embrião e ao feto aparentemente não resultam da exposição intra-uterina ao inibidor da ECA limitada ao primeiro trimestre de gravidez. Um estudo epidemiológico retrospectivo sugere que a exposição materna ao inibidor da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez, pode levar a um aumento do risco de má-formações, particularmente cardiovascular e do Sistema Nervoso Central (SNC). Caso o lisinopril seja usado durante o primeiro trimestre de gravidez, a paciente deve ser informada sobre o risco potencial para o feto.

O uso rotineiro de diuréticos em mulheres grávidas sadias não é recomendado, pois expõe a mãe e o feto a riscos desnecessários, incluindo icterícia fetal e neonatal, trombocitopenia e possivelmente outras reações adversas que ocorrem em adultos. Os diuréticos não previnem o desenvolvimento da toxemia na gravidez e não há evidência satisfatória de que eles sejam úteis no tratamento da toxemia.

Não há experiência da remoção da hidroclorotiazida (que também atravessa a placenta) da circulação neonatal.

<u>Lactação</u>
Não se sabe se o lisinopril é excretado no leite humano. Entretanto, as tiazidas aparecem no leite materno. Devido ao potencial para reações graves da hidroclorotiazida em lactentes, deve-se decidir entre suspender a lactação ou suspender o uso de ZESTORETIC, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
<u>Suplementos de potássio, agentes poupadores de potássio ou substitutos do sal de cozinha contendo potássio</u>
O efeito da perda de potássio através dos diuréticos tiazídicos é geralmente atenuado pelo efeito de manutenção de potássio do lisinopril. O uso de suplementos de potássio, agentes poupadores de potássio ou substitutos do sal de cozinha contendo potássio, especialmente em pacientes com comprometimento da função renal, pode levar a um aumento significativo no potássio sérico. Se o uso concomitante de ZESTORETIC e qualquer um desses agentes é julgado apropriado, eles devem ser administrados com cautela, e com monitorização frequente do potássio sérico.

<u>Lítio</u>
Geralmente, o lítio não deve ser administrado com diuréticos ou com inibidores da ECA. Os agentes diuréticos e os inibidores da ECA reduzem a depuração renal do lítio e adicionam um

alto risco de toxicidade ao lítio. Consulte as informações de prescrição dos medicamentos contendo lítio antes de usá-los.

Ouro (por ex.: aurotiomalato de sódio)
Reações nitritóides (sintomas de vasodilatação incluindo rubor, náuseas, tontura e hipotensão, que podem ser muito graves) foram relatadas com maior frequência em pacientes tratados com inibidores da ECA após aplicações de injeções de ouro (por ex.: aurotiomalato de sódio).

Agentes anti-hipertensivos
Quando combinado com outros agentes anti-hipertensivos, podem ocorrer quedas aditivas da pressão arterial.

Outros agentes
A indometacina pode diminuir a eficácia anti-hipertensiva da administração concomitante de hidroclorotiazida e lisinopril. Em alguns pacientes com comprometimento da função renal, que estão sendo tratados com antiinflamatórios não-esteroidais, a co-administração de lisinopril pode resultar em uma deterioração adicional da função renal.
As tiazidas podem aumentar a resposta à tubocurarina.

REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos
ZESTORETIC é geralmente bem tolerado. Em estudos clínicos, as reações adversas foram geralmente leves e transitórias e, na maioria das vezes, não foi necessária a interrupção do tratamento. As reações observadas limitaram-se àquelas anteriormente relatadas com o lisinopril ou a hidroclorotiazida.

Uma das reações adversas clínicas mais comuns foi tontura, que para ZESTORETIC geralmente respondeu à redução de dose e raramente necessitou da descontinuação do tratamento.
Outras reações adversas foram cefaléia, tosse, fadiga e hipotensão incluindo hipotensão ortostática.

Ainda menos comuns foram diarréia, náusea, vômito, boca seca, rash, gota, palpitação, desconforto torácico, cãibras musculares e fraqueza, parestesia, astenia e impotência.

Pós comercialização
As seguintes reações adversas têm sido observadas e relatadas durante o tratamento com ZESTORETIC com as seguintes frequências: comum ($\geq$ 1% - < 10%), incomum ($\geq$ 0,1 - < 1%), rara ($\geq$ 0,01 - < 0,1%), muito rara (< 0,01%), incluindo relatos isolados.

Alterações do sistema linfático e sangue
Rara: anemia.
Muito rara: depressão da medula óssea, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose e anemia hemolítica.

Alterações do metabolismo e nutrição
Incomum: gota.
Rara: hiperglicemia, hipocalemia, hiperuricemia e hipercalemia.

Alterações psiquiátricas e do sistema nervoso
Comum: tontura, cefaléia e parestesia.

Alterações cardíacas e vasculares
Comum: efeitos ortostáticos (incluindo hipotensão).
Incomum: palpitações.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino
Comum: tosse.

Alterações gastrointestinais
Comum: diarréia, náusea e vômito.
Incomum: boca seca.
Rara: pancreatite.
Muito rara: angioedema intestinal.

Alterações hepatobiliares
Muito rara: hepatite (hepatocelular ou colestática), icterícia, insuficiência hepática. Muito raramente, tem sido relatado em alguns pacientes, o desenvolvimento indesejável de hepatites que progrediram para insuficiência hepática. Pacientes recebendo ZESTORETIC que desenvolveram icterícia ou elevação acentuada das enzimas hepáticas devem descontinuar o tratamento com ZESTORETIC e receber acompanhamento médico apropriado.

Alterações da pele e tecido subcutâneo
Comum: rash.
Rara: hipersensibilidade/edema angioneurótico (edema angioneurótico da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe) (ver Precauções e Advertências).
Muito rara: pseudolinfoma cutâneo.

Um complexo de sintomas tem sido relatado os quais podem incluir um ou mais dos sintomas a seguir: febre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, um exame positivo para anticorpos antinucleares (ANA), aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS), eosinofilia, leucocitose, rash, fotossensibilidade ou outras manifestações dermatológicas.

Alterações músculo-esqueléticas, do tecido conjuntivo e ossos
Comum: cãibras musculares.
Rara: fraqueza muscular.

Alterações do sistema reprodutivo e mamas
Comum: impotência.

Alterações gerais e condições do local de administração
Comum: fadiga e astenia.
Incomum: desconforto torácico.

Avaliações laboratoriais
Comum: aumento na uréia sanguínea, na creatinina sérica, nas enzimas hepáticas e diminuição da hemoglobina.
Incomum: diminuição do hematócrito.

Rara: aumento da bilirrubina sérica.

Outras reações adversas relatadas com os componentes isolados e que podem ser reações adversas potenciais com o uso de ZESTORETIC são:

hidroclorotiazida: anorexia, irritação gástrica, constipação, icterícia (intra-hepática colestática), pancreatite, sialoadenite, vertigem, xantopsia, leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia, anemia aplástica, anemia hemolítica, púrpura, fotossensibilidade, urticária, angite necrotizante (vasculite e vasculite cutânea), febre, respiração ofegante incluindo pneumonite e edema pulmonar, reações anafiláticas, hiperglicemia, glicosúria, hiperuricemia, desequilíbrio eletrolítico incluindo hiponatremia, espasmo muscular, inquietação, visão turva transitória, insuficiência renal, disfunção renal e nefrite intersticial.

lisinopril: infarto do miocárdio ou acidente cerebrovascular possivelmente secundário à hipotensão excessiva em pacientes de alto risco, taquicardia, dor abdominal e indigestão, alterações no humor, confusão mental e vertigem.
Assim como com outros inibidores da ECA, foram relatados distúrbios do paladar e do sono. Broncoespasmo, rinite, sinusite, alopecia, urticária, diaforese, prurido, psoríase e graves distúrbios de pele (incluindo pênfigo, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme), hiponatremia, uremia, oligúria/anúria, disfunção renal, insuficiência renal aguda e pancreatite. Raramente anemia hemolítica foi relatada. Leucopenia e trombocitopenia também foram observadas, mas não foi estabelecida relação causal.

POSOLOGIA E MODO DE USAR
Como ocorre com todas as medicações administradas uma vez ao dia, **ZESTORETIC** deve ser administrado aproximadamente no mesmo horário todos os dias.

Hipertensão Essencial: a dose usual é de 1 comprimido, administrado uma vez ao dia. Em geral, se o efeito terapêutico desejado não puder ser alcançado em um período de 2 a 4 semanas neste nível de dose, a dose pode ser aumentada para 2 comprimidos uma vez ao dia.

Insuficiência Renal: as tiazidas podem não ser diuréticos adequados para uso em pacientes com comprometimento renal e são ineficazes quando a depuração de creatinina for de 30 ml/min ou menos (isto é, insuficiência renal moderada ou grave).
ZESTORETIC não deve ser usado como tratamento inicial em nenhum paciente com insuficiência renal.

Em pacientes com depuração de creatinina entre >30 e <80 ml/min, **ZESTORETIC** pode ser usado, mas apenas após a titulação de seus componentes individuais. A dose inicial recomendada de lisinopril, quando usado isoladamente em insuficiência renal leve, é de 5 a 10 mg.

Tratamento Anterior com Diuréticos: pode ocorrer hipotensão sintomática após a dose inicial de **ZESTORETIC.** Isso é mais provável em pacientes que tenham depleção de volume e/ou de sal como resultado de tratamento anterior com diuréticos. O tratamento com diurético deve ser descontinuado por dois ou três dias antes do início da administração de **ZESTORETIC**. Se isso não for possível, o tratamento deve ser iniciado com lisinopril isoladamente, com dose de 5 mg.

Uso Pediátrico: a segurança e a eficácia do **ZESTORETIC** em crianças ainda não foram estabelecidas.

SUPERDOSAGEM
Não há informação específica sobre o tratamento de superdosagem de **ZESTORETIC**. O tratamento é sintomático e de suporte. O tratamento com **ZESTORETIC** deve ser descontinuado e o paciente observado cuidadosamente. As medidas terapêuticas dependem da natureza e da gravidade dos sintomas. Medidas para prevenir a absorção e métodos para acelerar a eliminação devem ser empregados. As medidas sugeridas incluem indução de emese e/ou lavagem gástrica, se a ingestão for recente, e a correção da desidratação, do desequilíbrio eletrolítico e da hipotensão deve ser feita através das medidas usuais.

lisinopril: os sintomas mais prováveis da superdosagem seriam hipotensão, distúrbio eletrolítico e insuficiência renal. Se ocorrer hipotensão grave, o paciente deve ser colocado em posição de choque e uma infusão intravenosa salina normal deve ser rapidamente administrada. O tratamento com angiotensina II (se disponível) pode ser considerado. Os inibidores da ECA podem ser removidos da circulação geral por hemodiálise. O uso de membranas de diálise de poliacrilonitrila de alto fluxo deve ser evitado. Os eletrólitos séricos e a creatinina devem ser monitorados frequentemente.

hidroclorotiazida: os sinais e sintomas mais comuns observados são aqueles causados por depleção eletrolítica (hipocalemia, hipocloremia e hiponatremia) e desidratação resultante da diurese excessiva. Se digitálicos também tiverem sido administrados, a hipocalemia pode acentuar arritmias cardíacas.

PACIENTES IDOSOS
Em estudos clínicos, a eficácia e a tolerabilidade de lisinopril e hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, foram semelhantes em pacientes hipertensos idosos e em pacientes mais jovens. O lisinopril, na faixa de dose diária de 20 a 80 mg, foi igualmente eficaz em idosos (65 anos ou mais) e em adultos hipertensos. Em pacientes hipertensos idosos, a monoterapia com lisinopril foi tão eficaz na redução da pressão arterial diastólica quanto na monoterapia com hidroclorotiazida ou atenolol. Em estudos clínicos, a idade não afetou a tolerabilidade do lisinopril.

MS - 1.1618.0053
Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097
Fabricado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**
Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000
CNPJ 60.318.797/0001-00
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
Indústria Brasileira
Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.
Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.
Logo do SAC: 0800-0145578
CDS 12.06
Jun/07