

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lisinopril Sandoz Farmacéutica 20 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 20 mg de lisinopril (como lisinopril dihidrato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 0,51 mg de sodio (como croscarmelosa sódica).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido redondo, biconvexo y ranurado en una de sus caras.

Comprimido rojo uniforme, moteado y con una superficie suave.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### *Hipertensión*

Tratamiento de la hipertensión.

##### *Insuficiencia cardiaca*

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática.

##### *Infarto agudo de miocardio*

Tratamiento a corto plazo (6 semanas) de pacientes hemodinámicamente estables en las 24 horas siguientes a un infarto agudo de miocardio.

##### *Complicaciones renales de la diabetes mellitus*

Tratamiento de la enfermedad renal en pacientes hipertensos con diabetes mellitus Tipo 2 y nefropatía incipiente (ver apartado 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

Lisinopril se debe administrar por vía oral en una dosis única diaria. Como el resto de todos los medicamentos tomados una vez al día, lisinopril se debe tomar aproximadamente a la misma hora todos los días. La toma de alimentos no influye en la absorción de lisinopril.

La dosis se debe individualizar según el perfil del paciente y la respuesta de la presión arterial (ver sección 4.4.).

##### **Hipertensión**

Lisinopril puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otras clases de medicamentos antihipertensivos (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

### *Dosis inicial*

En pacientes con hipertensión, la dosis inicial habitual recomendada es de 10 mg. Los pacientes con un sistema renina-angiotensina-aldosterona muy activado (en concreto con hipertensión vasculorrenal, depleción de sal y/o volumen, descompensación cardiaca o hipertensión grave) pueden sufrir un descenso excesivo de la presión arterial tras la dosis inicial. En estos pacientes se recomienda una dosis inicial de 2,5 a 5 mg y el inicio del tratamiento se debe hacer bajo supervisión médica. En caso de alteración renal se precisa una dosis inicial menor (ver Tabla 1, a continuación).

### *Dosis de mantenimiento*

La dosis de mantenimiento eficaz habitual es de 20 mg, administrados en una dosis única diaria. En general, si no se puede lograr el efecto terapéutico deseado en un periodo de 2 a 4 semanas con un nivel de dosis concreto, éste se puede aumentar de forma adicional. La dosis máxima utilizada en los ensayos clínicos controlados a largo plazo fue de 80 mg/día.

### *Pacientes tratados con diuréticos*

Tras el inicio del tratamiento con lisinopril se puede producir hipotensión sintomática. Esta es más probable en pacientes que están siendo tratados actualmente con diuréticos. Por consiguiente, se recomienda precaución, puesto que estos pacientes pueden tener depleción de volumen y/o sal. Si fuera posible, se suspenderá el diurético de 2 a 3 días antes de comenzar el tratamiento con lisinopril. En pacientes hipertensos en los que no se puede suspender el diurético, el tratamiento con lisinopril se debe iniciar con una dosis de 5 mg; se debe monitorizar la función renal y la concentración sérica de potasio. La posología posterior de lisinopril se debe ajustar según la respuesta de la presión arterial. En caso necesario, se puede reanudar el tratamiento diurético (ver secciones 4.4 y 4.5).

### *Ajuste de la dosis en insuficiencia renal*

La posología en los pacientes con insuficiencia renal se debe basar en el aclaramiento de creatinina, según se indica en la Tabla 1 siguiente:

Tabla 1: Ajuste de dosis en insuficiencia renal.

<b>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</b>	<b>Dosis inicial (mg/día)</b>
Inferior a 10 ml/min (incluidos los pacientes en diálisis)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

\*La dosis y/o la frecuencia de administración se debe ajustar dependiendo de la respuesta de la presión arterial.

La dosis se puede aumentar hasta que se controle la presión arterial o hasta un máximo de 40 mg al día.

### *Uso en pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años de edad*

La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg una vez al día en pacientes de 20 a < 50 kg, y de 5 mg una vez al día en pacientes  $\geq$  50 kg. La dosis se debe ajustar individualmente hasta un máximo de 20 mg al día en pacientes de 20 a < 50 kg de peso, y de 40 mg para pacientes  $\geq$  50 kg. Las dosis superiores a 0,61 mg/kg (o exceso de 40 mg) no han sido estudiados en pacientes pediátricos (ver sección 5.1).

En niños con función renal disminuida, se debe considerar una dosis inicial inferior o un intervalo de dosis incrementado.

## **Insuficiencia cardiaca**

En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, lisinopril se debe utilizar como tratamiento adyuvante de los diuréticos y, en su caso, de digitálicos o beta-bloqueantes. Se puede comenzar con una dosis inicial de 2,5 mg una vez al día, que se debe administrar bajo supervisión médica para determinar el efecto inicial sobre la presión arterial. El aumento de la dosis de lisinopril se debe realizar:

- En incrementos no mayores de 10 mg
- Con intervalos no inferiores a 2 semanas
- Hasta alcanzar la dosis más alta tolerada por el paciente hasta un máximo de 35 mg una vez al día

El ajuste de dosis se debe basar en la respuesta clínica de cada paciente. En los pacientes con riesgo alto de hipotensión sintomática, por ejemplo, pacientes con depleción de sal con o sin hiponatremia, pacientes con hipovolemia o pacientes que han estado recibiendo tratamiento diurético intenso, se deben corregir estos trastornos, si fuese posible, antes de comenzar el tratamiento con lisinopril. Se debe monitorizar la función renal y la concentración sérica de potasio (ver apartado 4.4).

### **Infarto agudo de miocardio**

Los pacientes deberán recibir, según proceda, los tratamientos habituales recomendados como trombolíticos, ácido acetilsalicílico y beta-bloqueantes. Se puede utilizar nitroglicerina intravenosa o transdérmica junto con lisinopril.

#### *Dosis inicial (primeros 3 días tras el infarto)*

El tratamiento con lisinopril se puede comenzar en las 24 horas siguientes al comienzo de los síntomas, no se debe instaurar si la presión arterial sistólica es inferior a 100 mm Hg. La primera dosis de lisinopril es de 5 mg administrados por vía oral, seguidos de 5 mg a las 24 horas, 10 mg a las 48 horas y posteriormente 10 mg una vez al día. Los pacientes con presión arterial sistólica baja (igual o inferior a 120 mm Hg) cuando se inicia el tratamiento o durante los tres primeros días después del infarto deberán recibir una dosis inferior, 2,5 mg por vía oral (ver apartado 4.4.).

En caso de alteración renal (aclaramiento de creatinina  $< 80$  ml/min), se debe ajustar la dosis inicial de lisinopril según el aclaramiento de creatinina del paciente (ver Tabla 1).

#### *Dosis de mantenimiento*

La dosis de mantenimiento es de 10 mg una vez al día. Si aparece hipotensión (presión arterial sistólica igual o inferior a 100 mm Hg), se puede administrar una dosis diaria de mantenimiento de 5 mg con disminuciones temporales a 2,5 mg si fuese necesario. Si aparece hipotensión prolongada (presión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg durante más de 1 hora) se debe suspender lisinopril.

El tratamiento debe continuar durante 6 semanas, tras las cuales se debe volver a evaluar al paciente. Los pacientes que desarrollan síntomas de insuficiencia cardíaca deberán continuar con lisinopril (ver apartado 4.2.).

### **Complicaciones renales de la diabetes mellitus**

En los pacientes hipertensos con diabetes mellitus Tipo 2 y nefropatía incipiente, la dosis es de 10 mg de lisinopril una vez al día, que se puede aumentar a 20 mg una vez al día si fuera necesario para conseguir una presión arterial diastólica en sedestación inferior a 90 mm Hg.

En caso de alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina  $< 80$  ml/min), la dosis inicial de lisinopril se debe ajustar según el aclaramiento de creatinina del paciente (ver Tabla 1).

### **Poblaciones especiales**

#### *Población pediátrica*

Existe una limitada experiencia sobre la eficacia y seguridad niños hipertensos  $> 6$  años de edad, pero no hay experiencia en otras indicaciones (ver sección 5.1). No se recomienda el uso de lisinopril en niños en otras indicaciones distintas a la hipertensión.

No se recomienda el uso de lisinopril en niños menores de 6 años, o en niños con insuficiencia renal grave ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ver sección 5.2).

#### *Uso en pacientes de edad avanzada*

En los estudios clínicos no hubo cambios relacionados con la edad en el perfil de eficacia y seguridad del fármaco. No obstante, cuando la edad avanzada se asocia con disminución de la función renal, deberán utilizarse las directrices establecidas en la Tabla 1 para determinar la dosis inicial de lisinopril. Posteriormente, la dosis se debe ajustar según la respuesta de la presión arterial.

#### *Uso en pacientes con trasplante renal*

No existe experiencia en la administración de lisinopril en pacientes con trasplante renal reciente; por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con lisinopril.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a lisinopril o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquiera de los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (ECA).
- Antecedentes de angioedema asociado a un tratamiento previo con un inhibidor del ECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo o tercer trimestres de la gestación (ver secciones 4.4 y 4.6.).
- El uso concomitante de lisinopril con medicamentos que contienen aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ( $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ver secciones 4.5 y 5.1).

Uso concomitante con tratamiento con sacubitril/valsartán. No se debe empezar a tomar lisinopril antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver también secciones 4.4 y 4.5).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### **Hipotensión sintomática**

Raramente se ha observado hipotensión sintomática en pacientes hipertensos no complicados. En pacientes hipertensos tratados con lisinopril, la hipotensión es más probable si el volumen de líquidos del paciente ha quedado disminuido, por ejemplo, por tratamiento diurético, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos, o tiene una hipertensión grave dependiente de la renina (ver secciones 4.5. y 4.8.). En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática, siendo ésta más probable en aquellos pacientes con grados más graves de insuficiencia cardíaca, reflejado por el empleo de dosis altas de diuréticos del asa, hiponatremia o alteración de la función renal. En pacientes con riesgo alto de hipotensión sintomática, se monitorizarán bajo estrecha supervisión médica el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis. Consideraciones similares son aplicables a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en quienes una disminución excesiva de la presión arterial, podría ocasionar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Si se produjese hipotensión, el paciente debe ser colocado en decúbito supino y, si es necesario, recibir una perfusión intravenosa de una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %). Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para dosis posteriores, que habitualmente se pueden administrar sin dificultad, una vez que la presión arterial aumenta tras la expansión de volumen.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca con presión arterial normal o baja, se puede producir un descenso adicional de la presión arterial sistémica con lisinopril. Este efecto es esperado y habitualmente no es una razón para suspender el tratamiento. Si la hipotensión llega a ser sintomática puede ser necesaria una reducción de la dosis o suspensión de lisinopril.

#### **Hipotensión en el infarto agudo de miocardio**

El tratamiento con lisinopril no se debe iniciar en pacientes con infarto agudo de miocardio que presenten riesgo de grave deterioro hemodinámico adicional después del tratamiento con un vasodilatador. Estos son pacientes con presión arterial sistólica de 100 mm Hg o menor o en shock cardiogénico. Durante los 3 primeros días después del infarto, la dosis se deberá reducir si la presión arterial sistólica es de 120 mm Hg o inferior. Las dosis de mantenimiento se debe reducir a 5 mg o temporalmente a 2,5 mg si dicha presión arterial sistólica es de 100 mm Hg o menor. Si la hipotensión persiste (presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg durante más de 1 hora) entonces se debe suspender el tratamiento con lisinopril.

### **Estenosis de las válvulas aórtica y mitral/miocardiopatía hipertrófica**

Al igual que el resto de los inhibidores del ECA, lisinopril se debe administrar con precaución en pacientes con estenosis mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, tal como en la estenosis aórtica o la miocardiopatía hipertrófica.

### **Alteración de la función renal**

En caso de alteración renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min), se debe ajustar la dosis inicial de lisinopril según el aclaramiento de creatinina del paciente (ver Tabla 1 en la sección 4.2.), y posteriormente en función de la respuesta al tratamiento. El control sistemático de las concentraciones sanguíneas de potasio y creatinina forma parte de la práctica médica normal en estos pacientes.

En pacientes con insuficiencia cardiaca, la hipotensión tras el inicio del tratamiento con inhibidores del ECA puede producir una alteración adicional de la función renal. En esta situación se ha comunicado insuficiencia renal aguda, habitualmente reversible.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o de la arteria en un riñón único, que han sido tratados con inhibidores del ECA, se han observado incrementos de la concentración sanguínea de urea y creatinina sérica, normalmente reversibles con la suspensión del tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también estuviera presente hipertensión vasculorrenal, existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal. En estos pacientes, el tratamiento se iniciará bajo estrecha vigilancia médica con dosis bajas y cuidadosa valoración de la dosis. Ya que el tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente a lo anteriormente mencionado, se debe interrumpir su administración y la función renal se monitorizará durante las primeras semanas de tratamiento con lisinopril.

Algunos pacientes hipertensos, sin aparente enfermedad vasculorrenal pre-existente, han desarrollado incrementos en la concentración sanguínea de urea y creatinina sérica, usualmente leves y transitorios, especialmente cuando lisinopril se administró concomitantemente con un diurético. Esto es más probable en pacientes con alteración renal pre-existente, pudiendo requerirse la reducción de la dosis y/o suspensión del diurético y/o lisinopril.

En infarto agudo de miocardio, no se debe iniciar el tratamiento con lisinopril en pacientes con evidencia de disfunción renal, definida como una concentración de creatinina sérica superior a 177 micromol/l y/o proteinuria por encima de 500 mg/24 horas. Si dicha disfunción renal se desarrolla durante el tratamiento con lisinopril (concentración de creatinina sérica superior a 265 micromol/l o doble del valor pre-tratamiento) entonces el médico debe considerar la retirada de lisinopril.

### *Hipersensibilidad/Angioedema*

Rara vez se ha comunicado angioedema en la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores del enzima conversor de angiotensina, incluido lisinopril. Esto puede aparecer en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento con lisinopril y establecerse un tratamiento y una vigilancia adecuados para asegurar la resolución completa de los síntomas antes de dar de alta a los pacientes. Incluso en los casos en los que se

observa únicamente hinchazón de la lengua, sin dificultad respiratoria, los pacientes pueden precisar observación prolongada, ya que el tratamiento con anti-histamínicos y corticoides puede no ser suficiente.

Se han comunicado muy raras veces fallecimientos por angioedema asociado a edema laríngeo o de la lengua. Los pacientes con afectación de la lengua, glotis o laringe son proclives a sufrir obstrucción de la vía respiratoria, sobre todo los que tienen antecedentes de cirugía de las vías respiratorias. En estos casos deberá administrarse tratamiento de emergencia inmediatamente. Este tratamiento puede consistir en la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de una vía aérea abierta. El paciente debe permanecer bajo vigilancia médica estrecha hasta la resolución completa y mantenida de los síntomas.

Los inhibidores del enzima conversor de angiotensina producen una mayor tasa de angioedema en pacientes de raza negra que en el resto de los pacientes.

Los pacientes con un historial de angioedema no relacionado con tratamiento inhibitor del ECA, puede aumentar el riesgo de presencia del angioedema cuando son tratados con este grupo de medicamentos (ver sección 4.3.).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de cilazapril. El tratamiento con cilazapril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un IECA.

### **Reacciones anafilactoides en pacientes en hemodiálisis**

Se han comunicado reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a diálisis con membranas de alto flujo (p. ej., AN 69) y tratados simultáneamente con un inhibidor del ECA. En estos pacientes deberá considerarse la utilización de un tipo diferente de membrana de diálisis o diferente clase de agente antihipertensivo.

### **Reacciones anafilactoides durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL)**

En raras ocasiones, los pacientes que reciben inhibidores del ECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano han sufrido reacciones anafilactoides peligrosas para la vida. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento inhibitor del ECA antes de cada aféresis.

### **Desensibilización**

Los pacientes que reciben inhibidores del ECA durante tratamiento de desensibilización (por ejemplo, picadura de los himenópteros) han presentado reacciones anafilactoides mantenidas; en los mismos pacientes, esas reacciones se han evitado cuando los inhibidores del ECA se suspendieron temporalmente, pero reaparecieron con una re-administración inadvertida del medicamento.

### **Insuficiencia hepática**

Muy raramente, los inhibidores del ECA se han asociado con un síndrome que comienza con ictericia colestásica o hepatitis y progresa a necrosis fulminante y (a veces) a la muerte; no obstante el mecanismo de este síndrome no se conoce. Los pacientes que reciben lisinopril y que desarrollan ictericia o elevaciones notables de los enzimas hepáticos deberán suspender el tratamiento con este medicamento y someterse a seguimiento médico adecuado.



### **Neutropenia/agranulocitosis**

Se han comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes que reciben inhibidores del ECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia aparece ocasionalmente. La neutropenia y la agranulocitosis son reversibles tras la suspensión del inhibidor del ECA. Lisinopril se utilizará con gran precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida o una combinación de estos factores, sobre todo si hay una alteración de la función renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollan infecciones graves, que en escasas situaciones no responden al tratamiento antibiótico intensivo. Si se utiliza lisinopril en estos pacientes, se recomienda controlar de forma periódica los recuentos de leucocitos y se debe indicar a los pacientes que comuniquen cualquier signo de infección.

### **Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)**

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible el tratamiento de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

### **Raza**

Los inhibidores del enzima conversor de angiotensina producen una mayor tasa de angioedema en pacientes de raza negra que en el resto de los pacientes.

Como los demás inhibidores del ECA, lisinopril puede ser menos eficaz para disminuir la presión arterial en pacientes de raza negra que en el resto de los pacientes, posiblemente por una mayor prevalencia de estados de renina baja en la población hipertensa de raza negra.

### **Tos**

Se ha comunicado tos con el empleo de inhibidores del ECA. Característicamente, la tos es no productiva, persistente y cesa después de suspender el tratamiento. La tos inducida por los inhibidores del ECA deberá considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

### **Cirugía/anestesia**

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, lisinopril puede bloquear la formación de angiotensina II, secundaria a la liberación compensadora de renina. Si se produce hipotensión y se considera debida a este mecanismo, se puede corregir mediante expansión de volumen.

### **Hiperpotasemia**

Los inhibidores ECA pueden producir hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto normalmente no es significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, diabetes mellitus y/o pacientes que toman suplementos de potasio (incluyendo sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio (p. ej. espironolactona, triamtereno o amilorida) u otros medicamentos que se asocian a un aumento del potasio sérico (p. ej., heparina, trimetoprim o co-trimoxazol también conocido como trimetoprim/sulfametoxazol y especialmente antagonistas de la aldosterona o bloqueantes de los receptores de angiotensina) se puede producir hiperpotasemia. Si se

considera adecuada la utilización simultánea de los medicamentos anteriores, se recomienda una monitorización regular de la concentración sérica de potasio. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina deben usarse con precaución en pacientes que reciben inhibidores ECA, y se debe monitorizar el potasio sérico y la función renal (ver sección 4.5).

### **Pacientes diabéticos**

En pacientes diabéticos tratados con agentes antidiabéticos orales o insulina se debe vigilar estrechamente el control glucémico durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor del ECA (ver sección 4.5.).

### **Litio**

En general, no se recomienda la combinación de litio y lisinopril (ver sección 4.5).

### **Embarazo**

No se debe iniciar el tratamiento con inhibidores del ECA durante el embarazo. A menos que no se considere esencial el uso continuado de los inhibidores del ECA, las pacientes que estén planeando un embarazo, deben ser cambiadas a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con inhibidores del ECA debe ser interrumpido inmediatamente y, si fuera apropiado, se debe iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

### **Sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimidos; esto es, esencialmente “exento de sodio.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### **Agentes antihipertensivos**

Cuando lisinopril se combina con otros agentes antihipertensivos (p. ej., gliceril trinitrato y otros nitratos, u otros vasodilatadores), se pueden producir caídas aditivas en la presión sanguínea.

### **Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con inhibidores ECA, antagonistas del receptor de angiotensina II o aliskirén**

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

### **Medicamentos que incrementan el riesgo de angioedema**

El uso concomitante de inhibidores ECA con sacubitril/valsartan está contraindicado ya que incrementa el riesgo de angioedema (ver sección 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de inhibidores ECA con inhibidores de la endopeptidasa neutra (EPN) (p. ej., racecadotril), inhibidores de la diana de la rapamicina en las células de mamífero (mTOR) (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus), vildagliptina o activadores tisulares de plasminógeno pueden aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

### **Diuréticos**

Cuando se añade un diurético al tratamiento de un paciente que está recibiendo lisinopril, el efecto antihipertensivo es habitualmente adicional.



En los pacientes en tratamiento con diuréticos y especialmente en los que el tratamiento diurético ha sido recientemente instituido, ocasionalmente se puede producir una excesiva reducción de la presión arterial al administrar lisinopril concomitantemente. Se puede minimizar la posibilidad de hipotensión sintomática con lisinopril suspendiendo el diurético antes de administrar lisinopril (ver apartado 4.4. y apartado 4.2.).

Si se administra lisinopril con un diurético para la pérdida de potasio, la hipopotasemia inducida por diuréticos puede mejorar.

### **Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, o sustitutos de la sal conteniendo potasio y otros medicamentos que pueden incrementar los niveles séricos de potasio**

Aunque el potasio sérico permaneció generalmente dentro de los límites normales, se puede producir hipercaliemia en algunos pacientes tratados con lisinopril. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con alteración de la función renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. Se debe tener precaución cuando se co administra lisinopril con otros agentes que incrementan el potasio sérico, tales como trimetoprim y cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) ya que se sabe que trimetoprim actúa como un diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por tanto, la combinación de lisinopril con los medicamentos previamente indicados no está recomendada. Si está indicado el uso concomitante, se deben utilizar con precaución y con monitorización frecuente del potasio sérico (ver sección 4.4).

### **Ciclosporina**

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

### **Heparina**

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

### **Litio**

Durante la administración simultánea de litio e inhibidores del ECA se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad. La utilización simultánea de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio y potenciar la ya aumentada toxicidad del litio con los inhibidores del ECA. No se recomienda la utilización de lisinopril con litio, pero si se considera necesaria esta combinación se debe realizar un control cuidadoso de los niveles séricos de litio (ver apartado 4.4.).

### **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido ácido acetilsalicílico $\geq 3$ g/día**

Cuando se administran inhibidores del ECA al mismo tiempo que medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., ácido acetilsalicílico en regímenes posológicos antiinflamatorios, inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) se puede reducir el efecto antihipertensivo. El uso concomitante de inhibidores del ECA y AINE puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, y un aumento de las concentraciones séricas de potasio, especialmente en pacientes con una función renal comprometida. Estos efectos son normalmente reversibles. La combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar hidratados de forma adecuada y se debe considerar realizar una monitorización de la función renal tras iniciar el tratamiento concomitante y, repetir periódicamente.

### **Oro**

En pacientes en tratamiento con inhibidores del ECA se han notificado más frecuentemente reacciones nitritoides (síntomas de vasodilatación incluidos rubor, náuseas, mareos e hipotensión que pueden ser muy graves) tras la administración de oro inyectable (p. ej., aurotiomalato de sodio).

### **Antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos**

La utilización simultánea de ciertos medicamentos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores del ECA puede producir una disminución adicional de la presión arterial (ver apartado 4.4.).

### **Simpaticomiméticos**

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores del ECA.

### **Antidiabéticos**

Los estudios epidemiológicos han indicado que la utilización simultánea de inhibidores del ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes antidiabéticos orales) puede producir un aumento del efecto hipoglucemiante con riesgo de hipoglucemia. Parece que es más probable que ocurra este fenómeno durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con alteración renal.

### **Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, betabloqueantes, nitratos**

Lisinopril puede utilizarse junto con ácido acetilsalicílico (con dosis cardiológicas), trombolíticos, betabloqueantes y/o nitratos.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### *Embarazo*

**No se recomienda el uso de IECA durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4). El uso de los inhibidores del ECA está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestres de embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).**

La evidencia epidemiológica con respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores del ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente. Sin embargo, no se puede descartar un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial el uso continuado de los inhibidores del ECA, las pacientes que estén planeando un embarazo, deben ser cambiadas a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con inhibidores del ECA debe ser interrumpido inmediatamente y, si fuera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con un inhibidores del ECA durante el segundo y tercer trimestres induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver también sección 5.3.).

Si hubiera habido exposición a inhibidores del ECA a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda realizar un control de la función renal y del cráneo mediante ecografía.

Los niños cuyas madres hayan tomado ECA deberán ser observados estrechamente por si desarrollan hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

### *Lactancia*

Debido a que no hay información disponible sobre el uso de lisinopril durante la lactancia, no se recomienda el uso de lisinopril, siendo preferibles otros tratamientos con perfiles de seguridad mejor establecidos, especialmente cuando se dé el pecho un recién nacido o prematuro.

## **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Cuando se conduzcan vehículos o se maneje maquinaria, se deberá tener en cuenta que puede aparecer ocasionalmente sensación de mareo o cansancio.

#### 4.8. Reacciones adversas

Durante el tratamiento con lisinopril y otros inhibidores del ECA se han observado y comunicado las siguientes reacciones adversas con las frecuencias indicadas a continuación:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/1.000$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

##### Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

raras: disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito,  
muy raras: depresión de la médula ósea, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis (ver sección 4.4.), anemia hemolítica, linfadenopatía, enfermedad autoinmune.

##### Trastornos del sistema inmunológico

no conocidas: reacciones anafilácticas/ anafilactoides

##### Trastornos endocrinos:

raras: síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SSIHA).

##### Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

muy raras: hipoglucemia.

##### Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos:

frecuentes: mareo, cefalea,  
poco frecuentes: alteraciones del estado de ánimo, parestesia, vértigo, alteraciones del sentido del gusto, trastornos del sueño, alucinaciones,  
raras: confusión mental, trastornos olfatorios,  
no conocidas: síntomas depresivos, síncope.

##### Trastornos cardiacos y vasculares:

frecuentes: efectos ortostáticos (incluida hipotensión),  
poco frecuentes: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver apartado 4.4.), palpitaciones, taquicardia, fenómeno de Raynaud.

##### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

frecuentes: tos,  
poco frecuentes: rinitis,  
muy raras: broncospasmo, sinusitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

### **Trastornos gastrointestinales:**

frecuentes: diarrea, vómitos,  
poco frecuentes: náuseas, dolor abdominal e indigestión,  
raras: sequedad de boca,  
muy raras: pancreatitis, angioedema intestinal, hepatitis (hepatocelular o colestásica), ictericia y fallo hepático (ver sección 4.4).

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

poco frecuentes: erupción, prurito,  
raras: urticaria, alopecia, psoriasis, hipersensibilidad/edema angioneurótico: edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4.),  
muy raras: sudoración, pénfigo, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutáneo.

Se ha comunicado un complejo sintomático que puede incluir una o más de las siguientes situaciones: fiebre, vasculitis, mialgia, artralgia/artritis, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, eosinofilia y leucocitosis, erupción cutánea, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

### **Trastornos renales y urinarios:**

frecuentes: disfunción renal,  
raras: uremia, insuficiencia renal aguda,  
muy raras: oliguria/anuria.

### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:**

poco frecuentes: impotencia,  
raras: ginecomastia.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**

poco frecuentes: fatiga, astenia.

### **Exploraciones complementarias:**

poco frecuentes: aumento de la urea sanguínea, aumento de la creatinina sérica, aumento de los enzimas hepáticos, hipercaliemia.  
raras: aumento de la bilirrubina sérica, hiponatremia.

Los datos de seguridad de los estudios clínicos sugieren que lisinopril normalmente se tolera bien en pacientes pediátricos hipertensos, y que el perfil de seguridad en este grupo de edad es comparable a lo visto en adultos.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### 4.9. Sobredosis

En humanos se dispone de datos limitados de sobredosis. Los síntomas asociados a sobredosis de los inhibidores del ECA pueden ser hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado de la sobredosis es la perfusión intravenosa de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Si se produce hipotensión, deberá colocarse al paciente en posición de shock. En caso de estar disponible, también puede considerarse el tratamiento con una perfusión de angiotensina II y/o catecolaminas intravenosas. Si la administración es reciente, se tomarán medidas para eliminar lisinopril (p. ej., inducción de vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico). Se puede retirar lisinopril de la circulación general mediante hemodiálisis (ver sección 4.4.). En caso de bradicardia resistente al tratamiento está indicada la utilización de un marcapasos. Se deben controlar con frecuencia las constantes vitales y las concentraciones séricas de electrolitos y creatinina.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores del enzima conversor de angiotensina, Código ATC: C09A A03.

##### Mecanismo de acción

Lisinopril es un inhibidor de la peptidil dipeptidasa, el cual inhibe el enzima conversor de angiotensina (ECA) que cataliza la conversión de angiotensina I al péptido vasoconstrictor angiotensina II. Angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La inhibición del ECA da lugar a concentraciones reducidas de angiotensina II, que conduce a una disminución de la actividad vasopresora y a una secreción reducida de aldosterona; esto último puede ocasionar un aumento en la concentración de potasio sérico.

##### Efecto farmacodinámico

Aunque se cree que el mecanismo a través del cual lisinopril disminuye la presión arterial se debe principalmente a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lisinopril ha mostrado tener acción anti-hipertensiva incluso en pacientes hipertensos con bajos niveles de renina. El ECA es idéntico a quinasa II, enzima que degrada la bradiquinina. Todavía no se ha dilucidado si los niveles elevados de bradiquinina, un potente péptido vasodilatador, juegan un papel en los efectos terapéuticos de lisinopril.

##### Eficacia clínica y seguridad

Se ha estudiado el efecto de lisinopril sobre la mortalidad y morbilidad en insuficiencia cardíaca comparando una dosis alta (32,5 mg ó 35 mg una vez al día) con una dosis baja (2,5 mg ó 5 mg una vez al día). En un estudio de 3.164 pacientes, con una mediana de seguimiento de 46 meses de los pacientes supervivientes, la dosis alta de lisinopril produjo una reducción del 12% en el riesgo del parámetro de valoración combinado de mortalidad y hospitalización por cualquier causa ( $p=0,002$ ) y una reducción del 8% del riesgo en la mortalidad debida a todas las causas y hospitalización cardiovascular ( $p=0,036$ ) en comparación con la dosis baja. Se observaron reducciones del riesgo de mortalidad debida a todas las causas (8%:  $p=0,128$ ) y de mortalidad cardiovascular (10%:  $p=0,073$ ). En un análisis “post-hoc”, se redujo en un 24% ( $p=0,002$ ) el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en los pacientes

tratados con lisinopril en dosis altas en comparación con dosis bajas. Los efectos beneficiosos sintomáticos fueron similares en pacientes tratados con dosis altas y bajas de lisinopril.

Los resultados del estudio mostraron que los perfiles globales de reacciones adversas para pacientes tratados con dosis altas o bajas de lisinopril fueron similares tanto en naturaleza como en número. Las reacciones predecibles resultantes de la inhibición del ECA, tales como hipotensión o función renal alterada, fueron tratables y raramente produjeron la retirada del tratamiento. La tos fue menos frecuente en pacientes tratados con dosis altas de lisinopril en comparación con las dosis bajas.

En el ensayo clínico GISSI-3, en el que se utilizó un diseño factorial 2x2 para comparar los efectos de lisinopril y nitroglicerina por separado o en combinación durante 6 semanas frente a control en 19,394 pacientes a los que se les administró el tratamiento en las primeras 24 horas tras un infarto agudo de miocardio, lisinopril produjo una disminución estadísticamente significativa del riesgo de mortalidad del 11% en comparación con el control ( $2p = 0,03$ ). La reducción del riesgo con nitroglicerina no fue significativa, pero la combinación de lisinopril y este medicamento produjo una disminución significativa del riesgo de mortalidad del 17% frente al control ( $2p = 0,02$ ). En los subgrupos de pacientes de edad avanzada (edad > 70 años) y mujeres, predefinidos como pacientes con riesgo alto de mortalidad, se observaron efectos beneficiosos significativos en el parámetro de valoración combinado de mortalidad y función cardiaca. El parámetro de valoración combinado en todos los pacientes, así como en los subgrupos de riesgo alto, a los 6 meses también mostró un efecto beneficioso en los tratados con lisinopril o lisinopril con nitroglicerina durante 6 semanas, lo que indica un efecto preventivo de lisinopril. Como es de esperar en cualquier tratamiento vasodilatador, el tratamiento con lisinopril se asoció a aumento de la incidencia de hipotensión y disfunción renal, pero éstas no se asociaron a un aumento proporcional de la mortalidad.

En un ensayo clínico multicéntrico doble ciego con distribución aleatoria en el que se comparó lisinopril con un antagonista del calcio en 335 pacientes hipertensos con diabetes mellitus Tipo 2 con nefropatía incipiente caracterizada por microalbuminuria, la administración de lisinopril 10 mg a 20 mg una vez al día durante 12 meses redujo las presiones arteriales sistólica y diastólica en 13/10 mm Hg y la excreción urinaria de albúmina en un 40%. En comparación con el antagonista del calcio, que produjo una disminución similar de la presión arterial, los pacientes tratados con lisinopril mostraron una disminución de la excreción urinaria de albúmina significativamente mayor, lo que proporciona una prueba de que la acción inhibidora del ECA de lisinopril reduce la microalbuminuria por un mecanismo directo sobre los tejidos renales adicional a su efecto hipotensor.

El tratamiento con lisinopril no influye sobre el control glucémico, como demuestra la ausencia de efecto significativo sobre los niveles de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ).

Sistema renina-angiotensina (SRA) – agentes que actúan

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.



Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad ni los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

#### Población pediátrica

En un estudio clínico con 115 pacientes pediátricos con hipertensión, de 6 a 16 años de edad, los pacientes que pesaban menos de 50 kg recibieron 0,625 mg, 2,5 mg ó 20 mg de lisinopril una vez al día, y los pacientes que pesaban 50 kg ó más recibieron 1,25 mg, 5 mg ó 40 mg de lisinopril una vez al día. Al final de un periodo de dos semanas, lisinopril administrado una vez al día disminuyó la presión arterial de forma dosis –dependiente con eficacia antihipertensiva consistente demostrada a dosis superiores a 1,25 mg.

Este efecto se confirmó en la fase de retirada, donde la presión diastólica aumentó aproximadamente unos 9 mm de Hg más en pacientes randomizados a placebo que en los que fueron randomizados y siguieron con dosis medias y altas de lisinopril. El efecto antihipertensivo dosis-dependiente de lisinopril fue consistente en a lo largo de varios subgrupos demográficos: edad, escala Tanner, desarrollo sexual, sexo y raza.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Lisinopril es un inhibidor del ECA no sulfidrílico activo por vía oral.

#### *Absorción*

Tras la administración oral de lisinopril, las concentraciones séricas máximas se presentan en alrededor de 7 horas, aunque hubo una tendencia a un pequeño retraso en la consecución de estas concentraciones séricas máximas en pacientes con infarto agudo de miocardio. Según la recuperación urinaria, la absorción media de lisinopril es del 25%, con una variabilidad interpacientes del 6-60% en el intervalo de dosis estudiado (5-80 mg). En los pacientes con insuficiencia cardiaca, la biodisponibilidad absoluta se reduce aproximadamente un 16%. La absorción de lisinopril no se altera en presencia de alimentos.

#### *Distribución*

Lisinopril no parece unirse a proteínas séricas diferentes del enzima conversor de angiotensina (ECA). Los estudios en ratas indican que lisinopril apenas atraviesa la barrera hemato-encefálica.

#### *Eliminación*

Lisinopril no sufre metabolismo, y se excreta sin cambios en la orina. Tras la administración múltiple, lisinopril presenta una semivida de acumulación eficaz de 12,6 horas. El aclaramiento de lisinopril en pacientes sanos es aproximadamente de 50 ml/min. La disminución de las concentraciones séricas muestra una fase terminal prolongada, que no contribuye a la acumulación de la sustancia activa. Esta fase terminal probablemente representa una unión saturable al ECA y no es proporcional a la dosis.

#### *Alteración hepática*

La alteración hepática en pacientes cirróticos produjo una disminución de la absorción de lisinopril (alrededor de un 30%, determinado mediante recuperación urinaria) y un aumento en la exposición (alrededor de un 50%) en comparación con personas sanas debido a una disminución del aclaramiento.

#### *Alteración renal*

La alteración renal disminuye la eliminación de lisinopril, que se excreta a través de los riñones, aunque esta disminución sólo comienza a ser clínicamente importante cuando la tasa de filtración glomerular es inferior a 30 ml/min. En la alteración renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min), el ABC medio aumentó únicamente en un 13%, mientras que en la alteración renal grave (aclaramiento de creatinina 5-30 ml/min) este valor se incrementó de 4 a 5 veces.

Lisinopril puede eliminarse mediante diálisis. Durante 4 horas de hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas de lisinopril disminuyeron un promedio del 60%, con un aclaramiento por diálisis de entre 40 y 55 ml/min.

#### *Insuficiencia cardiaca*

Los pacientes con insuficiencia cardiaca presentan una exposición mayor a lisinopril en comparación con personas sanas (aumento promedio del ABC del 125%), aunque según la recuperación urinaria de este fármaco, existe una disminución de la absorción de alrededor del 16% en comparación con dicho grupo de personas sanas.

#### *Edad avanzada*

Los pacientes de edad avanzada tienen concentraciones sanguíneas mayores y valores superiores del área bajo la curva de la concentración frente al tiempo (aumento de alrededor del 60%) en comparación con las personas jóvenes.

#### *Pacientes pediátricos*

El perfil farmacocinético de lisinopril se estudió en 29 pacientes pediátricos hipertensos, de edades comprendidas entre 6 y 16 años de edad, con un GFR superior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Después de administrar dosis de 0,1 a 0,2 mg/kg, las concentraciones plasmáticas máximas estacionarias del pico de concentración se alcanzó a las 6 horas, y el grado de absorción basado en la recuperación urinaria fue de alrededor del 28%.

Estos valores son similares a aquellos obtenidos previamente en adultos. El AUC y C<sub>max</sub> en niños en este estudio fueron consistentes con los observados en adultos.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de farmacología general, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Se ha demostrado que los inhibidores del enzima conversor de angiotensina, como clase, producen efectos adversos sobre el desarrollo fetal tardío que originan muerte fetal y defectos congénitos, sobre todo en el

cráneo. También se han comunicado fetotoxicidad, retraso del crecimiento intrauterino y persistencia del conducto arterioso. Se cree que estas anomalías del desarrollo se deben en parte a la acción directa de los inhibidores del ECA sobre el sistema renina-angiotensina fetal y en parte a la isquemia que se produce por la hipotensión materna y la disminución del flujo sanguíneo fetal-placentario y del aporte de oxígeno/nutrientes al feto.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Hidrógeno fosfato de calcio dihidratado  
Croscarmelosa sódica  
Almidón de maíz  
Manitol (E 421)  
Estearato de magnesio  
Óxido de hierro rojo (E172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de polivinilcloruro/aluminio introducidos dentro de una caja de cartón conteniendo 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100 y 100x1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Lisinopril Sandoz Farmacéutica 20 mg comprimidos EFG: 65.418

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 04/junio/2003

Fecha de la última renovación: 18/diciembre/2006

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.gob.es/>