FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lisinopril Teva 20 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 20 mg de lisinopril (como dihidrato).
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.
Comprimidos blancos, ovalados, marcados "LSN 20" en un lado y con una ranura en el otro lado.

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 sección 5.1.).

4.2. Posología y forma de administración

Posología
La dosis deberá individualizarse según el perfil del paciente y la respuesta de la presión arterial (ver sección 4.4).

Hipertensión
Lisinopril Teva 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 2,5–5 mg y el inicio del tratamiento deberá hacerse bajo supervisión médica. En caso de insuficiencia renal se precisa una dosis inicial menor (ver Tabla 1 a continuación).

Dosis de mantenimiento

MEDICAMENTO ANULADO
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La dosis de mantenimiento eficaz habitual es de 20 mg, administrados en una dosis única diaria. En general, si no puede lograrse el efecto terapéutico deseado en un periodo de 2 a 4 semanas con un nivel de dosis concreto, la dosis puede aumentarse 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 puede producirse hipotensión sintomática: Esto es más probable en pacientes que reciben terapia simultánea 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 lisinorpil Teva. En pacientes hipertensos en los que no puede suspenderse el diurético, el tratamiento con lisinopril Teva deberá iniciarse con una dosis de 5 mg. Debe monitorizarse la función renal y la concentración sérica de potasio. La posología posterior de lisinopril Teva deberá ajustarse según la respuesta de la presión arterial. En caso necesario, puede reanudarse el tratamiento diurético (ver secciones 4.4. y 4.5).

Ajuste de dosis en insuficiencia renal
La posología en los pacientes con insuficiencia renal deberá basarse en el aclaramiento de creatinina, según se indica en la Tabla 1 siguiente:

Tabla 1. Ajuste de dosis en la insuficiencia renal.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis inicial (mg/día)
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 deberán ajustarse dependiendo de la respuesta de la presión arterial.

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

Uso en pacientes pediátricos hipertensos (6-16 años de edad)
La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg una vez al día en pacientes de 20 a <50 kg, y 5 mg una vez al día en pacientes ≥ 50 kg. La dosis debe ajustarse individualmente hasta un máximo de 20 mg diarios en pacientes que pesen entre 20 y <50 kg y 40 mg en pacientes ≥ 50 kg. No se han estudiado dosis superiores a 0,61 mg/kg (o superiores a 40 mg) en pacientes pediátricos (ver sección 5.1).
En niños con función renal disminuida, debe considerarse una dosis inicial menor o un intervalo de dosificación mayor

Insuficiencia cardiaca
En pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, lisinopril deberá utilizarse como tratamiento adyuvante de los diuréticos y, en su caso, de digitálicos o beta-bloqueantes. Lisinopril puede comenzarse con una dosis inicial de 2,5 mg una vez al día, que deberá administrarse bajo supervisión médica para determinar el efecto inicial sobre la presión arterial. El aumento de la dosis de lisinopril deberá realizarse:

- 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 deberá basarse 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, deberán corregirse estos trastornos, si fuese posible, antes de comenzar el tratamiento con lisinopril. Deberán monitorizarse la función renal y la concentración sérica de potasio (ver sección 4.4).

Infarto agudo de miocardio

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los pacientes deberán recibir, según proceda, los tratamientos habituales recomendados como trombolíticos, aspirina y beta-bloqueantes. Puede utilizarse nitroglicerina intravenosa o transdérmica junto con lisinopril.

Dosis inicial (primeros tres días tras el infarto)
El tratamiento con lisinopril puede comenzarse en las 24 horas siguientes al comienzo de los síntomas. El tratamiento no se deberá 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 (120 mm Hg o inferior) 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 sección 4.4).

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min), deberá ajustarse 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), puede administrarse 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) deberá suspenderse lisinopril.

El tratamiento deberá continuar durante 6 semanas, tras las cuales deberá volver a evaluarse al paciente. Los pacientes que desarrollan síntomas de insuficiencia cardiaca deberán continuar con lisinopril (ver sección 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 puede aumentarse 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 renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min), la dosis inicial de lisinopril deberá ajustarse según el aclaramiento de creatinina del paciente (ver Tabla 1).

Población pediátrica
Existe una limitada experiencia sobre la eficacia y seguridad en 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, ni en niños con insuficiencia renal grave (Tasa de Filtración Glomerular, TFG < 30 ml/min/1,73 m^2) (ver sección 5.2).

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 deberá ajustarse según la respuesta de la presión arterial.

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.

Forma de administración
Lisinopril debe administrarse de forma oral en una dosis única diaria. Como con todas las demás medicaciones que se toman una vez al día, lisinopril se debe tomar a aproximadamente la misma hora cada día. La absorción de lisinopril comprimidos no se afecta por la comida.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier otro inhibidor del enzima conversor de angiotensina (ECA) o a cualquiera de los demás excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de angioedema asociado a un tratamiento previo con un inhibidor del ECA
- Angioedema hereditario o idiopático
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)
- El uso concomitante de lisinopril con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG< 60 ml/min/1,73 m^2) (ver secciones 4.5 y 5.1).

Uso concomitante con sacubitrilo/valsartán. Lisinopril no debe iniciarse antes de las 36 horas posteriores a la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver también las 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 paciente ha estado deplecionado de volumen, por ejemplo, por terapia diurética, 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. Ésta es 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 de la terapia 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 deberá ser colocado en decúbito supino y, si es necesario, recibirá una perfusión intravenosa de suero fisiológico. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para dosis posteriores, que habitualmente pueden administrarse 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, puede producirse 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 debe iniciarse 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 deberá reducirse si la presión arterial sistólica es de 120 mm Hg o inferior. Las dosis de mantenimiento deberán reducirse a 5 mg o temporalmente a 2,5 mg si la 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 deberá 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 deberá administrarse 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 insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min), deberá ajustarse la dosis inicial de lisinopril según el aclaramiento de creatinina del paciente (ver Tabla 1 en la sección 4.2), y posteriormente

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 notificado 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 enzima conversor de angiotensina, 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 deberá 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 Teva se administró concomitantemente con un diurético. Esto es más probable que se produzca en pacientes con insuficiencia renal pre-existente. Puede requerirse la reducción de la dosis y/o suspensión del diurético y/o lisinopril.

En infarto agudo de miocardio, no se deberá 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 Teva (concentración de creatinina sérica superior a 265 micromol/l o doble del valor pre-tratamiento) entonces el médico deberá considerar la retirada de lisinopril.

Hipersensibilidad/Angioedema

Raras veces se ha notificado 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, deberá suspenderse 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 notificado 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 área abierta. El paciente deberá 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 terapia inhibidora del ECA, puede aumentar el riesgo de presencia del angioedema cuando son tratados con un inhibidor del ECA (ver sección 4.3).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado debido al aumento del riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitrilo/valsartán no debe iniciarse antes de las

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

36 horas posteriores a la última dosis de lisinopril. El tratamiento con lisinopril no debe iniciarse antes de las 36 horas posteriores a la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotrilo, 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 racecadotrilo, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un inhibidor de la ECA.

Reacciones anafilactoides en pacientes en hemodiálisis
Se han notificado 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 inhibidor del ECA antes de cada aféresis.

Desensibilización
Los pacientes que reciben inhibidores del ECA durante tratamiento de desensibilización (por ejemplo, veneno de los himenópteros) han presentado reacciones anafilactoides mantenidas. En los mismos pacientes, esas reacciones se han evitado cuando los inhibiores 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. 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 lisinopril y someterse a seguimiento médico adecuado.

Neutropenia/Agranulocitosis
Se ha notificado 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 raramente. La neutropenia y la agranulocitosis son reversibles tras la suspensión del inhibidor del ECA. Lisinopril se utilizará con extrema 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 deberá indicarse a los pacientes que comuniquen cualquier signo de infección.

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, puede corregirse mediante expansión de volumen.

Potasio sérico
Se han observado elevaciones de la concentración sérica de potasio en algunos pacientes tratados con inhibidores del ECA, incluido lisinopril. Los pacientes con riesgo de desarrollar hipercaliemia engloban aquellos con insuficiencia renal, diabetes mellitus, hipoaldosteronismo.
Los inhibidores de la ECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, la hiperpotasemia puede ocurrir en pacientes con insuficiencia renal y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, heparina, trimetoprim o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprim/sulfametoxazol y especialmente antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina deben usarse con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la ECA, y se debe monitorizar el potasio sérico y la función renal (ver sección 4.5).
Si se considera adecuada la utilización simultánea de los anteriores agentes, se recomienda una monitorización regular de la concentración sérica de potasio (ver sección 4.5).

Pacientes diabéticos
En pacientes diabéticos tratados con agentes antidiabéticos orales o insulina deberá vigilarse 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 y lactancia
Durante el embarazo no deberá iniciarse un tratamiento con inhibidores de la ECA. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, las pacientes que planeen un embarazo deberán cambiar a un tratamiento alternativo con un antihipertensivo que tenga un perfil de seguridad establecido para uso en embarazo. Si se confirma un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA y si se considera adecuado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

No está recomendado el uso de lisinopril durante la lactancia.

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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Agentes antihipertensivos
La utilización simultánea de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores de lisinopril. El empleo concomitante con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede disminuir aún más la presión arterial.

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 aumentan el riesgo de angioedema
El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con inhibidores de la diana de la rapamicina en las células de mamífero (mTOR) (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) o inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) (por ejemplo, racecadotrilo), 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 aditivo.
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 añadir lisinopril. Se puede minimizar la posibilidad de hipotensión sintomática con lisinopril suspendiendo el diurético antes de iniciar el tratamiento con Lisinopril Teva (ver secciones 4.2 y 4.4).

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio y otros medicamentos que puedan incrementar los niveles de potasio sérico
Aunque el potasio sérico por lo general permanece dentro de los límites normales, puede ocurrir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con lisinopril. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio pueden conducir a aumentos significativos en el potasio sérico. También se debe tener cuidado cuando el lisinopril se administra de forma conjunta con otros agentes que aumentan el potasio sérico, como trimetoprim y cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprim actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de lisinopril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si está indicado el uso concomitante, deben utilizarse con precaución y con un control frecuente del potasio sérico.

Ciclosporina
Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con ciclosporina. Se recomienda la monitorización del potasio sérico.

Heparina
Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con heparina. Se recomienda la monitorización del potasio sérico.

Litio
Durante la administración simultánea de litio e inhibidores del ECA se han notificado 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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

del ECA. No se recomienda la utilización de lisinopril con litio, pero si se considera necesaria esta combinación deberá realizarse un control cuidadoso de los niveles séricos de litio (ver sección 4.4).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluido ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/día
Cuando se administran IECA al mismo tiempo que medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico en regimenes posológicos antiinflamatorios, inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) puede reducirse el efecto antihipertensivo. El uso concomitante de IECA 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 debe considerarse realizar una monitorización de la función renal tras iniciar el tratamiento concomitante y, repetir periódicamente.

Oro
Se han notificado más frecuentemente reacciones nitroides (síntomas de vasodilatación incluyendo sofocos, náuseas, mareos e hipotensión, que puede ser muy grave) seguido la inyección de oro (por ejemplo, aurotiomalato de sodio) en pacientes recibiendo terapia con inhibidores de la ECA.

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 sección 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.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4). En el segundo y tercer trimestre de embarazo está contraindicado el uso de inhibidores de la ECA (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica con respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, las pacientes que planeen un embarazo deberán cambiar a un tratamiento alternativo con un antihipertensivo que tenga un perfil de seguridad establecido para uso en embarazo. Si se confirma un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA y si se considera adecuado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a un tratamiento con un inhibidor 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, hipercaliemia) (ver sección 5.3). Si se produce la exposición a un inhibidor de la ECA durante el segundo trimestre del embarazo, se recomienda

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

un estudio ecográfico de la función renal y del cráneo.Los recién nacidos cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA deberán ser observados estrechamente en cuanto a hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia
Debido a que no hay información disponible con respecto al uso de lisinopril durante la lactancia, no se recomienda el uso de lisinopril y son preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos, especialmente mientras amamante a un recién nacido o prematuro.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Cuando se conduzcan vehículos o se maneje maquinaria, deberá tenerse 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 notificado las siguientes reacciones adversas con las frecuencias indicadas a continuación: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema inmunológico
No conocido: reacción anafiláctica/anafilactoide

Trastornos endocrinos
Raros: síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Muy raros: hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: alteraciones del estado de ánimo, alucinaciones
Raros: confusión mental
No conocido: síntomas depresivos

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareo, cefalea.
Poco frecuentes: parestesia, vértigo, alteraciones del sentido del gusto, trastornos del sueño, accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4).
Raros: alteración del olfato
No conocidos: síncope

Trastornos cardiacos

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Poco frecuentes: infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4), palpitaciones, taquicardia

Trastornos vasculares
Frecuentes: efectos ortostáticos (incluida hipotensión).
Poco frecuentes: fenómeno de Raynaud

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: tos.
Poco frecuentes: rinitis.
Muy raros: broncospasmo, sinusitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, vómitos.
Poco frecuentes: náuseas, dolor abdominal e indigestión.
Raros: sequedad de boca.
Muy raros: pancreatitis, angioedema intestinal, hepatitis -hepatocelular o colestásica-, ictericia e insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción, prurito.
Raros: hipersensibilidad/edema angioneurótico: edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4.), urticaria, alopecia, psoriasis.
Muy raros: diaforesis, pénfigo, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.

Se ha notificado 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, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: disfunción renal.
Raros: uremia, insuficiencia renal aguda.
Muy raros: oliguria/anuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: impotencia.
Raros: ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: fatiga, astenia.

Determinaciones de laboratorio

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Población pediátrica
Los datos de seguridad de los estudios clínicos, sugieren que lisinopril es generalmente bien tolerado en pacientes pediátricos hipertensos, y que el perfil de seguridad en este grupo de edad es comparable al observado 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, Website: 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 suero fisiológico. 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). Puede retirarse lisinopril de la circulación general mediante hemodiálisis (ver sección 4.4). En caso de bradicardia resistente al tratamiento está indicado la utilización de un marcapasos. Deberán controlarse con frecuencia las constantes vitales y las concentraciones séricas de electrólitos y creatinina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción
Lisinopril es un inhibidor de la peptidil dipeptidasa. 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. Esta última disminución puede ocasionar un aumento en la concentración de potasio sérico.

Efectos farmacodinámicos
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 es anti-hipertensivo 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 3164 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

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 nitroglicerina produjo una disminución significativa del riesgo de mortalidad del 17 % frente al control (2p = 0,02). En los subgrupos de ancianos (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 significativo 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, la terapia 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 bloqueante del canal de 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 tasa de excreción urinaria de albúmina en un 40 %. En comparación con el bloqueante del canal de calcio, que produjo una disminución similar de la presión arterial, los pacientes tratados con lisinopril mostraron una disminución de la tasa de 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 (HbA1c).

Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina

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 y 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.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 Cardiovascualr 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 realizado en 115 pacientes pediátricos hipertensos de 6-16 años de edad, los pacientes que pesaban menos de 50 kg recibieron 0,625 mg, 2,5 mg o 20 mg de lisinopril una vez al día, y los pacientes que pesaban 50 kg o más, recibieron 1,25 mg, 5 mg o 40 mg de lisinopril una vez al día. Al final de un periodo de 2 semanas la administración una vez al día de lisinopril, disminuyó la presión arterial mínima de forma dosis-dependiente con una eficacia antihipertensiva consistente demostrada a dosis mayores que 1,25 mg.

Este efecto fue confirmado durante la fase de retirada, en donde la presión diastólica aumentó aproximadamente 9 mm de Hg más en pacientes aleatorizados a placebo que en pacientes aleatorizados para continuar con las dosis medias o altas de lisinopril. El efecto antihipertensivo dosis-dependiente de lisinopril fue consistente en varios subgrupos demográficos: edad, escala Tanner, 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 del fármaco. Esta fase terminal probablemente representa una unión saturable al ECA y no es proporcional a la dosis.

Poblaciones especiales

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Insuficiencia renal
La insuficiencia 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 insuficiencia 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 4,5 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 lisinopril, existe una disminución de la absorción de alrededor del 16 % en comparación con las personas sanas.

Población pediátrica
El perfil farmacocinético de lisinopril se estudió en 29 pacientes pediátricos hipertensos, de edades comprendidas entre los 6 y 16 años de edad, con una Tasa de Filtración Glomerular, TFG superior a 30 ml/min/1,73 m^2. Después de administrar dosis de 0,1 a 0,2 mg/kg, las concentraciones plasmáticas máximas en estado de equilibrio de lisinopril se alcanzaron en un periodo de 6 horas, y el grado de la absorción, basada en la recuperación urinaria, fue aproximadamente del 28%. Estos valores fueron similares a los obtenidos previamente en adultos. Los valores de AUC y C_{max} en niños en este estudio fueron consistentes con los observados en adultos.

Pacientes de 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.

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

Fosfato de calcio hidrogenado

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Estearato de magnesio
Almidón de maíz pregelatinizado
Manitol
Almidon de maíz

6.2. Incompatibilidades

No se conocen.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC. Conservar en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de aluminio PVC/PVDC, envases con 14, 28, 30, 50, 100 y 500 comprimidos. Envase clínico 50 (50x1, envase hospitalario unitario), 100.
Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta.
28108 Alcobendas. Madrid.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lisinopril Teva 20 mg comprimidos: 66.465

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

Fecha de autorización: Noviembre de 2004
Fecha de revalidación: 8 agosto 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2022

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios