

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lisinopril Mylan Pharmaceuticals 5 mg comprimidos EFG
Lisinopril Mylan Pharmaceuticals 20 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene lisinopril dihidrato equivalente a 5 mg de lisinopril anhidro.
Cada comprimido contiene lisinopril dihidrato equivalente a 20 mg de lisinopril anhidro.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

5 mg comprimidos: comprimido rosa pálido, moteado, redondo y biconvexo, con la inscripción “L” y “23” grabados a ambos lados de la ranura de división en una cara, y “M” en la otra cara. Diámetro 8,7 mm.

El comprimido puede ser dividido en 2 mitades equivalentes

20 mg comprimidos: comprimido rosa, redondo, moteado y biconvexo, con la inscripción “M” sobre “L 25” en una cara del comprimido, y una ranura de división en la otra cara. Diámetro 8,7 mm.

El comprimido se puede dividir en mitades 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 sección 5.1.).

4.2. Posología y forma de administración

Lisinopril Mylan Pharmaceuticals deberá administrarse por vía oral en una dosis única diaria. Como el resto de todos los medicamentos tomados una vez al día, Lisinopril Mylan Pharmaceuticals deberá administrarse aproximadamente siempre a la misma hora. La toma de alimentos no influye en la absorción de Lisinopril Mylan Pharmaceuticals.

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

Hipertensión

Lisinopril Mylan Pharmaceuticals 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 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 puede lograrse el efecto terapéutico deseado en un periodo de 2 a 4 semanas con un nivel de dosis concreto, éste 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 Lisinopril Mylan Pharmaceuticals puede producirse hipotensión sintomática, la cual 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 Lisinopril Mylan Pharmaceuticals. En pacientes hipertensos en los que no puede suspenderse el diurético, el tratamiento con Lisinopril Mylan Pharmaceuticals deberá iniciarse con una dosis de 5 mg, debiendo monitorizarse la función renal y la concentración sérica de potasio. La posología posterior de Lisinopril Mylan Pharmaceuticals deberá ajustarse según la respuesta de la presión arterial. En caso necesario, puede reanudarse el tratamiento diurético (ver sección 4.4. y sección 4.5.).

Ajuste de la dosis en la alteración renal

La posología en los pacientes con alteración de la función renal deberá basarse en el aclaramiento de creatinina,

Según se indica en la Tabla 1 siguiente:

Tabla 1. Ajuste de dosis en la alteración de la función 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 de entre 6-16 años

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 \geq 50 Kg. La dosis debe ajustarse individualmente a un máximo de 20 mg al día en pacientes con un peso de 20 a <50 kg y 40 mg en pacientes \geq 50 kg. Dosis superiores a 0,61 mg / kg (o superiores a 40 mg) no se han estudiado 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 Mylan Pharmaceuticals deberá utilizarse como tratamiento adyuvante de los diuréticos y, en su caso, de digitálicos o betabloqueantes. 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 Mylan Pharmaceuticals 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 Mylan Pharmaceuticals. Deberán monitorizarse la función renal y la concentración sérica de potasio (ver sección 4.4).

Infarto agudo de miocardio

Los pacientes deberán recibir, según proceda, los tratamientos habituales recomendados como trombolíticos, aspirina y betabloqueantes. Puede utilizarse nitroglicerina intravenosa o transdérmica junto con Lisinopril Mylan Pharmaceuticals.

Dosis inicial (primeros tres días tras el infarto)

El tratamiento con Lisinopril Mylan Pharmaceuticals puede comenzarse en las 24 horas siguientes al comienzo de los síntomas, no debiéndose instaurar si la presión arterial sistólica es inferior a 100 mm Hg. La primera dosis de Lisinopril Mylan Pharmaceuticals 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 bajan (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 sección 4.4).

En caso de alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min.), deberá ajustarse la dosis inicial de Lisinopril Mylan Pharmaceuticals 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 el tratamiento con Lisinopril Mylan Pharmaceuticals.

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 Mylan Pharmaceuticals (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 Mylan Pharmaceuticals 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 de la función renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min.), la dosis inicial de

Lisinopril Mylan Pharmaceuticals deberá ajustarse según el aclaramiento de creatinina del paciente (ver Tabla 1).

Uso en pediatría

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 Mylan Pharmaceuticals en niños en otras indicaciones distintas a la hipertensión.

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

Uso en ancianos

En los estudios clínicos no hubo cambios relacionados con la edad en el perfil de eficacia y seguridad del medicamento. 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 Mylan Pharmaceuticals. Posteriormente, la dosis deberá ajustarse según la respuesta de la presión arterial.

Uso en pacientes con trasplante renal

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a Lisinopril Mylan Pharmaceuticals, a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1 o a cualquier otro inhibidor del enzima conversor de angiotensina (IECA).
- Antecedentes de angioedema asociado a un tratamiento previo con IECA.
- Angioedema hereditario o idiopático
- Segundo y tercer trimestre 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 con insuficiencia renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) (ver secciones 4.5 y 5.1)

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 Mylan Pharmaceuticals, la hipotensión es más probable si el volumen de líquidos del paciente ha quedado disminuido, 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, 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 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 Mylan Pharmaceuticals. 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 Mylan Pharmaceuticals.

Hipotensión en el infarto agudo de miocardio

El tratamiento con Lisinopril Mylan Pharmaceuticals 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 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 deberá suspender el tratamiento con Lisinopril Mylan Pharmaceuticals.

Estenosis de las válvulas aórtica y mitral/miocardiopatía hipertrófica

Al igual que el resto de los IECA, Lisinopril Mylan Pharmaceuticals deberá administrarse con precaución en pacientes con estenosis mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, tal y como en la estenosis aórtica o la miocardiopatía hipertrófica.

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

Alteración de la función renal

En caso de alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min.), deberá ajustarse la dosis inicial de Lisinopril Mylan Pharmaceuticals 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 cardíaca, la hipotensión tras el inicio del tratamiento con IECA 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 estenosis de la arteria en un único riñón, que han sido tratados con IECA, 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 vascularrenal, 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 Mylan Pharmaceuticals.

Algunos pacientes hipertensos, sin aparente enfermedad vascularrenal pre-existente, han desarrollado incrementos en la concentración sanguínea de urea y creatinina sérica, usualmente leves y transitorios, especialmente cuando Lisinopril Mylan Pharmaceuticals se administró concomitantemente con un

diurético. Esto es más probable en pacientes con alteración de la función renal pre-existente, pudiendo requerirse la reducción de la dosis y/o suspensión del diurético y/o Lisinopril Mylan Pharmaceuticals.

En infarto agudo de miocardio, no se deberá iniciar el tratamiento con Lisinopril Mylan Pharmaceuticals 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 Mylan Pharmaceuticals (concentración de creatinina sérica superior a 265 micromol/l o doble del valor pretratamiento) entonces el médico deberá considerar la retirada de Lisinopril Mylan Pharmaceuticals.

Hipersensibilidad/Angioedema

Se ha comunicado de forma rara angioedema en la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores del enzima conversor de angiotensina, incluido Lisinopril Mylan Pharmaceuticals. Esto puede aparecer en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con Lisinopril Mylan Pharmaceuticals 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 antihistamínicos 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 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.

En 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 este grupo de fármacos (ver sección 4.3).

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 IECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano han sufrido reacciones anafilactoides peligrosas para la vida. Estas reacciones se evitaban suspendiendo temporalmente el tratamiento inhibidor del ECA antes de cada aféresis.

Desensibilización

Los pacientes que reciben IECA 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 IECA se suspendieron temporalmente, pero reaparecieron con una re-administración inadvertida del medicamento.

Insuficiencia hepática

Muy raramente, los IECA 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 Mylan Pharmaceuticals y que desarrollan ictericia o elevaciones notables de los enzimas hepáticos deberán suspender el tratamiento con este fármaco y someterse a seguimiento médico adecuado.

Neutropenia/Agranulocitosis

Se han comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes que reciben IECA. 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 IECA. Lisinopril Mylan Pharmaceuticals debe usarse 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 Mylan Pharmaceuticals 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 IECA producen una mayor tasa de angioedema en pacientes de raza negra que en el resto de los pacientes. Como los demás IECA, Lisinopril Mylan Pharmaceuticals 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 IECA. Característicamente, la tos es no productiva, persistente y cesa después de suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA 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 Mylan Pharmaceuticals 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.

Hiperpotasiemia

Se han observado elevaciones de la concentración sérica de potasio en algunos pacientes tratados con IECA, incluido Lisinopril Mylan Pharmaceuticals. Los pacientes con riesgo de desarrollar hiperpotasiemia engloban aquellos con insuficiencia renal, diabetes mellitus o los que reciben simultáneamente diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, o los pacientes que toman otros fármacos que se asocian a un aumento del potasio sérico (p. ej., heparina). 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 IECA (ver sección 4.5).

Litio

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

Embarazo

No debe iniciarse el tratamiento con IECA durante el embarazo. A menos que no se considere esencial el uso continuado de los IECA, 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 IECA debe ser interrumpido inmediatamente y, si fuera apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos

Cuando se añade un diurético al tratamiento de un paciente que está recibiendo Lisinopril Mylan Pharmaceuticals, 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 Mylan Pharmaceuticals concomitantemente. Se puede minimizar la posibilidad de hipotensión sintomática con Lisinopril Mylan Pharmaceuticals suspendiendo el diurético antes de administrar Lisinopril Mylan Pharmaceuticals (ver secciones 4.2 y 4.4).

Suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio

Aunque en los estudios clínicos el potasio sérico permaneció generalmente dentro de los límites normales, se ha producido hiperpotasiemia en algunos pacientes. Son factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasiemia: insuficiencia renal, diabetes mellitus y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej. espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal conteniendo potasio; la utilización de cualquiera de éstos, particularmente en pacientes con alteración de la función renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico.

Si se administra Lisinopril Mylan Pharmaceuticals con un diurético perdedor de potasio, puede reducirse la hipotasiemia inducida por el diurético.

Litio

Durante la administración simultánea de litio e IECA 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 IECA. No se recomienda la utilización de Lisinopril Mylan Pharmaceuticals con litio, pero si se considera necesaria esta combinación deberá realizarse un control cuidadoso de los niveles séricos de litio (ver sección 4.4).

Fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluido ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/día

La administración crónica de AINEs puede reducir el efecto antihipertensivo de un inhibidor del ECA. Los AINEs y los inhibidores del ECA ejercen un efecto aditivo sobre el aumento del potasio sérico y pueden ocasionar un deterioro de la función renal. Estos efectos suelen ser reversibles. Puede aparecer en raras ocasiones insuficiencia renal aguda, sobre todo en pacientes con función renal comprometida, como ancianos o pacientes deshidratados. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en los ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y posteriormente de manera periódica.

Oro

En pacientes en tratamiento con IECA se han registrado más frecuentemente reacciones nitritoides (síntomas de vasodilatación incluidos rubor, náuseas, mareos e hipotensión que pueden ser muy graves) tras la administración de oro inyectable (por ejemplo, aurotiomalato de sodio).

Otros agentes antihipertensivos

La utilización simultánea de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores de Lisinopril Mylan Pharmaceuticals. 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).

Antidepresivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos

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

Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los IECA.

Antidiabéticos

Los estudios epidemiológicos han indicado que la utilización simultánea de IECA 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 de la función renal.

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, betabloqueantes, nitratos

Lisinopril Mylan Pharmaceuticals puede utilizarse junto con ácido acetilsalicílico (con dosis cardiológica), 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 IECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los IECA 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 continuar el tratamiento con IECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con IECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a los IECA durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasiemia) (ver también sección 5.3).

Si se produce una exposición a los IECA a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda realizar un control de la función renal y el cráneo mediante ecografía.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con IECA deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

No se recomienda el uso de Lisinopril Mylan Pharmaceuticals durante la lactancia ya que no se dispone de información en relación a su uso durante la lactancia y son preferibles los tratamientos alternativos que tengan un mejor perfil de seguridad establecido para su uso durante la lactancia, especialmente si el niño es 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 Mylan Pharmaceuticals y otros IECA 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 $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco Frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raros $< 1/10.000$	Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y sistema linfático			Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito.	Depresión de la médula ósea, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis (ver sección 4.4), anemia hemolítica, linfadenopatía, enfermedad autoinmune	
Trastornos endocrinos			Secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hiperpotasemia	hiponatremia	Hipoglucemia	
Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos	Mareo, cefalea	Alteraciones del estado de ánimo, parestesia, vértigo, alteraciones del sentido del gusto, trastornos del sueño, alucinaciones.	Confusión mental, alteración del olfato.		Síntomas depresivos, síncope
Trastornos cardiacos y vasculares	Efectos ortostáticos (incluida hipotensión).	Infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4.), palpitaciones, taquicardia, fenómeno de Raynaud.			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Rinitis.		Broncoespasmo, sinusitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos.	Náuseas, dolor abdominal e indigestión.	Sequedad de boca	Pancreatitis, angioedema intestinal.	
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco Frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raros $< 1/10.000$	Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Trastornos hepatobiliares				hepatitis - hepatocelular o colestática, ictericia e insuficiencia hepática (ver sección 4.4)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, prurito,	Urticaria, alopecia, psoriasis, hipersensibilidad / edema angioneurótico: edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4).	Transpiración, 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	Disfunción renal.		Uremia, insuficiencia renal aguda.	Oliguria/anuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Impotencia.	Ginecomastia.		
Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración		Fatiga, astenia.			
Exploraciones complementarias		Aumento de la urea sanguínea, aumento de la creatinina sérica, aumento de los enzimas hepáticos	Aumento de la bilirrubina sérica		

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: <https://www.notificaram.es/>

4.9. Sobredosis

En humanos se dispone de datos limitados de sobredosis. Los síntomas asociados a sobredosis de los IECA 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 Mylan Pharmaceuticals (p. ej., inducción de vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico). Puede retirarse Lisinopril Mylan Pharmaceuticals de la circulación general mediante hemodiálisis (ver sección 4.4). En caso de bradicardia resistente al tratamiento está indicada la utilización de un marcapasos. Deberán controlarse con frecuencia las constantes vitales y las concentraciones séricas de electrolitos y creatinina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármaco-terapéutico: Inhibidores del enzima conversor de angiotensina, Código ATC: C09A A03.

Lisinopril Mylan Pharmaceuticals 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; ésta última puede ocasionar un aumento en la concentración de potasio sérico.

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 antihipertensiva 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.

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 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 fármaco 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 cardíaca. 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, la terapia con lisinopril se asoció a un 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 glicosilada (HbA_{1c}).

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.

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.

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.

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 cardíaca, 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 hematoencefálica.

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.

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 de la función renal

La alteración de la función 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 de la función renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min.), el ABC medio aumentó únicamente en un 13%, mientras que en la alteración de la función 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 cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca 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 dicho grupo de personas sanas.

Pediatría

El perfil farmacocinético de lisinopril se estudió en 29 pacientes pediátricos hipertensos, de edades comprendidas entre los 6 y 16 años de edad, con un GFR superior a 30 ml/min./1,73 m². Después de administrar dosis de 0,1 a 0,2 mg/kg, las concentraciones plasmáticas máximas en estado de equilibrio de lisinopril se dieron en un periodo de 6 horas, y la extensión 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 ABC y C_{max} en niños en este estudio fueron consistentes con los observados en adultos.

Ancianos

Los pacientes ancianos tienen concentraciones sanguíneas mayores y valores superiores del área bajo la curva de la concentración de plasma 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 ductus arterioso permeable. Se cree que estas anomalías del desarrollo se deben en parte a la acción directa de los IECA 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 dihidrato
Manitol (E-421)
Almidón de maíz pregelatinizado
Croscarmelosa de sodio
Povidona
Estearato de magnesio / Laurilsulfato de sodio (94/6)
Dióxido de silicio coloidal
Óxido de hierro rojo (E-172), en todas las dosis

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Formatos de blíster:

Blister de PVC/PVdC/Alu: 3 años
Blister de Alu/Alu (Preformado en frío): 2 años

Formato de botellas:

Botellas de HDPE: 3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de Aluminio / Aluminio (Preformado en frío): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 y 100 comprimidos
Blister perforados unidosis de Aluminio / Aluminio (Preformado en frío): 28 y 60 comprimidos

Blister de PVC/PVdC/Alu: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 y 100 comprimidos
Blister perforados unidosis de PVC/PVdC/Alu 28 y 60 comprimidos

Frascos de HDPE que contienen gel de sílice desecante con tapa de PP: envases de Hospital de 500 y 1000 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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 – Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lisinopril Mylan Pharmaceuticals 5 mg comprimidos EFG, N° Reg: 74834
Lisinopril Mylan Pharmaceuticals 20 mg comprimidos EFG, N° Reg: 74835

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

17 Marzo 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2015