

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prinivil 5 mg comprimidos  
Prinivil 20 mg comprimidos

### 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

Comprimidos.

Los comprimidos de 5 mg son de color blanco, en forma de escudo, ranurados en una cara.

Los comprimidos de 20 mg son de color melocotón, en forma de escudo, ranurados en una cara.

La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### **Hipertensión**

Tratamiento de la hipertensión.

##### **Insuficiencia cardiaca**

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática.

##### **Infarto agudo de miocardio**

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

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

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### **Hipertensión**

Prinivil 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 con Prinivil 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 Prinivil. En pacientes hipertensos en los que no puede suspenderse el diurético, el tratamiento con Prinivil deberá iniciarse con una dosis de 5 mg; debiendo monitorizarse la función renal y la concentración sérica de potasio. La posología posterior de Prinivil 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 la dosis en la alteración renal*

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

**Tabla 1. Ajuste de dosis en la alteración renal.**

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

\* La dosis y/o la frecuencia de administración 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 6-16 años**

La dosis de inicio recomendada es de 2,5 mg una vez al día en pacientes entre 20 y 50 kg y 5 mg una vez al día en pacientes de 50 kg o más. La dosis debe ser ajustada individualmente hasta un máximo de 20 mg al día en pacientes que pesen entre 20 y 50 kg y 40 mg en pacientes que pesen 50 kg o más. En pacientes pediátricos, no se han estudiado dosis por encima de 0,61 mg/kg (o superiores a 40 mg) (ver sección 5.1).

En niños con la función renal disminuida, debe considerarse una dosis de inicio menor o intervalos de aumento de dosis.

#### **Insuficiencia cardiaca**

En pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, Prinivil deberá utilizarse como tratamiento adyuvante de los diuréticos y, en su caso, de digitálicos o beta-bloqueantes. 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 Prinivil 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, hipovolemia o que han estado recibiendo tratamiento diurético intenso, deberán

corregirse estos trastornos, si fuese posible, antes de comenzar el tratamiento con Prinivil. 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 beta-bloqueantes. Puede utilizarse nitroglicerina intravenosa o transdérmica junto con Prinivil.

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

El tratamiento con Prinivil 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 Prinivil es de 5 mg administrados por vía oral, seguidos de 5 mg a las 24 horas, 10 mg a las 48 horas y posteriormente 10 mg una vez al día. Los pacientes con presión arterial sistólica baja (igual o inferior a 120 mm Hg) cuando se inicia el tratamiento o durante los tres primeros días después del infarto deberán recibir una dosis inferior, 2,5 mg por vía oral (ver sección 4.4.).

En caso de alteración renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min), deberá ajustarse la dosis inicial de Prinivil 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 Prinivil.

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 Prinivil (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 Prinivil 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 Prinivil deberá ajustarse según el aclaramiento de creatinina del paciente (ver Tabla 1).

#### *Población pediátrica*

Hay limitada experiencia sobre la eficacia y seguridad en pacientes hipertensos mayores de 6 años, pero no hay experiencia en otras indicaciones (ver sección 5.1). En niños, no se recomienda lisinopril en otras indicaciones distintas de la hipertensión.

No se recomienda lisinopril en niños menores de 6 años o en niños con insuficiencia renal grave (índice de filtración glomerular <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (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 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 Prinivil. 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 Prinivil en pacientes con trasplante renal reciente; por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Prinivil.

#### **Forma de administración**

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

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

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a lisinopril, a cualquier otro inhibidor del enzima de conversión de angiotensina (ECA) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de angioedema asociado a un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestres de la gestación (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Uso concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento con lisinopril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5).

El uso concomitante de Prinivil con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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 Prinivil, 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 cardiaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática, siendo ésta más probable en aquellos pacientes con grados más graves de insuficiencia cardiaca, 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 cardiaca con presión arterial normal o baja, puede producirse un descenso adicional de la presión arterial sistémica con Prinivil. 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 Prinivil.

#### Hipotensión en el infarto agudo de miocardio

El tratamiento con Prinivil 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 Prinivil.

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

Al igual que el resto de los inhibidores de la ECA, Prinivil 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 alteración renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min), deberá ajustarse la dosis inicial de Prinivil según el aclaramiento de creatinina del paciente (ver Tabla 1 en la sección 4.2.), y posteriormente en función de la respuesta del paciente 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 inhibidores de la ECA puede producir una alteración adicional de la función renal. En esta situación se ha comunicado insuficiencia renal aguda, habitualmente reversible.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o de la arteria en un riñón único, que han sido tratados con inhibidores de la ECA, se han observado incrementos de la concentración sanguínea de urea y creatinina sérica, normalmente reversibles con la suspensión del tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también hubiera 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 Prinivil.

Algunos pacientes hipertensos, sin aparente enfermedad vascularrenal pre-existente, han desarrollado incrementos en la concentración sanguínea de urea y creatinina sérica, normalmente leves y transitorios, especialmente cuando Prinivil se administró concomitantemente con un diurético. Esto es más probable que ocurra en pacientes con alteración renal pre-existente. Puede ser necesaria la reducción de la dosis y/o suspensión del diurético y/o Prinivil.

En infarto agudo de miocardio, no se deberá iniciar el tratamiento con Prinivil 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 la disfunción renal se desarrolla durante el tratamiento con Prinivil (concentración de creatinina sérica superior a 265 micromol/l o el doble del valor pre-tratamiento) entonces el médico deberá considerar la retirada de Prinivil.

### **Hipersensibilidad/Angioedema**

Raramente se ha comunicado angioedema en la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, incluido Prinivil. Esto puede aparecer en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con Prinivil 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 corticoesteroides puede no ser suficiente.

Muy raras veces se han comunicado 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 de la enzima de conversión 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 de la ECA, pueden tener un mayor riesgo de presencia de angioedema cuando son tratados con un inhibidor de la ECA (ver sección 4.3.).

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

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

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

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

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

En raras ocasiones, los pacientes que reciben inhibidores de la 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 de la ECA antes de cada aféresis.

### **Desensibilización**

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

### **Insuficiencia hepática**

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

### **Neutropenia/Agranulocitosis**

Se ha comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes que reciben inhibidores de la ECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia aparece ocasionalmente. La neutropenia y la agranulocitosis son reversibles tras la suspensión del inhibidor de la ECA. Prinivil se utilizará con gran precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida o una combinación de estos factores, sobre todo si hay una alteración de la función renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollan infecciones graves, que en escasas situaciones no responden al tratamiento antibiótico intensivo. Si se utiliza Prinivil 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.

### **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.

### **Raza**

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

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

### **Tos**

Se ha comunicado tos con el empleo de inhibidores de la ECA. Característicamente, la tos es no productiva, persistente y cesa después de suspender el tratamiento. La tos inducida por los inhibidores de la 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, Prinivil 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 en sangre**

Los IECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, diabetes mellitus, hipoaldosteronismo y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, heparina, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina, se puede dar hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben IECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (ver sección 4.5).

La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas mortales. Si el uso concomitante de Prinivil y cualquiera de los fármacos mencionados anteriormente se considera necesario, éstos deben utilizarse con precaución y frecuente monitorización del potasio sérico (ver sección 4.5.).

### **Hipoglucemia**

Los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina que empiezan a usar un inhibidor de la ECA, deben ser informados de que vigilen estrechamente la hipoglucemia, especialmente durante el primer mes de uso combinado (ver sección 4.5.).

### **Litio**

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

### **Embarazo y lactancia**

Durante el embarazo, no deben iniciarse tratamiento con inhibidores de la ECA. A menos que el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con los inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Durante la lactancia, no se recomienda el empleo de lisinopril.

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

### Otros agentes antihipertensivos

El uso concomitante de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores de Prinivil. El uso 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).

### Diuréticos

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

### Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio

Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con lisinopril.

Los factores de riesgo para el desarrollo de hipercalemia son: insuficiencia renal, diabetes mellitus y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej. espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio pueden dar lugar a aumentos significativos en el potasio en sangre. Además, se debe tener cuidado cuando lisinopril se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de lisinopril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante estuviese indicado, se utilizarán con precaución y con controles frecuentes del potasio en sangre.

Si se administra Prinivil con un diurético perdedor de potasio, puede reducirse la hipocaliemia inducida por el diurético.

### Litio

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

### Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. Por tanto, el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II o los inhibidores de la ECA puede ser atenuado por los AINEs, incluyendo los incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2.



La coadministración de los AINEs (incluyendo los inhibidores de la COX-2) y los inhibidores de la ECA tiene un efecto adicional sobre el incremento del potasio sérico y pueden provocar un deterioro de la función renal. Estos efectos generalmente son reversibles. Raramente puede producirse insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal comprometida, como ancianos o pacientes deshidratados o pacientes que tienen depleción de volumen, incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos. Por tanto, en pacientes con la función renal comprometida, la combinación debe administrarse con precaución.

#### **Antidepresivos tricíclicos (Antipsicóticos/Anestésicos)**

El uso concomitante de ciertos medicamentos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la 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 de la ECA.

#### **Antidiabéticos**

Los estudios epidemiológicos han indicado que la utilización simultánea de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) puede producir un aumento del efecto hipoglucemiante con riesgo de hipoglucemia. Parece que es más probable que este fenómeno ocurra durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con alteración renal. En pacientes diabéticos tratados con agentes antidiabéticos orales o insulina, deberá vigilarse estrechamente el control glucémico por casos de hipoglucemia, especialmente durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor del ECA.

#### **Oro**

Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen rubor facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato sódico) y tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA, incluyendo lisinopril.

#### **Inhibidores selectivos de mTOR (p.ej., temsirolimus, sirolimus, everolimus)**

Los pacientes en tratamiento concomitante con un inhibidor selectivo de mTOR (ej. temsirolimus, sirolimus, everolimus) pueden estar ante un riesgo mayor de angioedema (ver sección 4.4).

#### **Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, betabloqueadores, nitratos**

Prinivil puede utilizarse concomitantemente con ácido acetilsalicílico (a dosis cardiológicas), trombolíticos, beta-bloqueantes y/o nitratos.

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

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4). No se debe administrar Prinivil en las 36 horas previas o posteriores a tomar sacubitril/valsartán, un producto que contiene un inhibidor de neprilisina (ver secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

#### **Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol)**

Los pacientes que toman cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) de forma concomitante pueden tener un mayor riesgo de hiperpotasemia (ver sección 4.4).

#### **Ciclosporina**

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

#### **Heparina**

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

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

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

La evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con los inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres del embarazo produce toxicidad para el feto humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad en recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). Si la exposición a inhibidores de la ECA ha ocurrido durante el segundo trimestre del embarazo, se recomienda hacer una revisión ecográfica de la función renal y del cráneo.

Los niños de madres que hayan tomado inhibidores de la ECA deben ser observados estrechamente en relación a hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

### Lactancia

Dado que no hay información disponible sobre el uso de Prinivil durante la lactancia, no se recomienda el uso de Prinivil y, durante la lactancia, son preferibles tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad establecidos, especialmente durante la lactancia de recién nacidos o niños prematuros.

## 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 ocasionalmente aparecer sensación de mareo o cansancio.

## 4.8. Reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas incluidas a continuación se define utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- **Reacciones adversas observadas tanto en ensayos clínicos controlados como en la experiencia post-comercialización con Prinivil y otros inhibidores de la ECA:**

#### *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), linfadenopatía, enfermedad autoinmune.

#### *Trastornos endocrinos:*

muy raros: síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).

*Trastornos del metabolismo y de la nutrición:*

muy raros: hipoglucemia (ver 4.4).

*Trastornos psiquiátricos:*

poco frecuentes: alteraciones del estado de ánimo

raros: confusión mental.

*Trastornos del sistema nervioso:*

frecuentes: mareo, cefalea

poco frecuentes: parestesia.

*Trastornos oculares:*

raros: trastorno del campo visual.

*Trastornos cardiacos:*

poco frecuentes: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4.), palpitaciones, taquicardia.

raro: shock cardiogénico.

*Trastornos vasculares:*

frecuentes: efectos ortostáticos (incluida hipotensión)

poco frecuentes: fenómeno de Raynaud.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

frecuentes: tos

muy raros: bronquitis crónica, broncoespasmo, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

*Trastornos gastrointestinales:*

frecuentes: diarrea

poco frecuentes: náuseas, dolor abdominal

raros: sequedad de boca, trastornos de la lengua

muy raros: angioedema intestinal.

*Trastornos hepatobiliares:*

muy raros: pancreatitis, hepatitis (hepatocelular o colestásica), ictericia.

*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.

*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.

*Exploraciones complementarias:*

poco frecuentes: aumento de la urea sanguínea, aumento de la creatinina sérica, aumento de las enzimas hepáticas, hiperpotasemia.

raros: aumento de la bilirrubina sérica, hiponatremia.

Se ha comunicado un complejo sintomático que puede incluir una o más de las siguientes situaciones: se puede producir 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.

• **Reacciones adversas de relación causal desconocida:**

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático:*

muy raros: anemia hemolítica.

*Trastornos del metabolismo y de la nutrición:*

frecuencia no conocida: gota.

*Trastornos psiquiátricos:*

poco frecuentes: trastornos del sueño (insomnio y somnolencia)

frecuencia no conocida: disminución de la libido, depresión.

*Trastornos del sistema nervioso:*

poco frecuentes: vértigo, alteraciones del sentido del gusto.

*Trastornos oculares:*

frecuencia no conocida: visión borrosa.

*Trastornos cardíacos:*

frecuencia no conocida: angina de pecho y alteraciones del ritmo.

*Trastornos vasculares:*

frecuencia no conocida: ictus (accidente cerebrovascular).

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

poco frecuentes: rinitis

muy raros: sinusitis

frecuencia no conocida: bronquitis, disnea, congestión nasal, dolor faríngeo, síntomas del sistema respiratorio superior.

*Trastornos gastrointestinales:*

frecuentes: vómitos

poco frecuentes: indigestión

frecuencia no conocida: anorexia, estreñimiento, flatulencia.

*Trastornos hepatobiliares:*

frecuencia no conocida: insuficiencia hepática.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

muy raros: pénfigo, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutáneo.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:*

frecuencia no conocida: dolor lumbar, dolor de las articulaciones, calambres musculares y dolor de hombros.

*Trastornos renales y urinarios:*

frecuencia no conocida: infección del tracto urinario.

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*  
frecuencia no conocida: dolor de pecho, rubor y síncope.

### **Pacientes pediátricos**

Los datos de seguridad de estudios clínicos sugieren que lisinopril, por lo general, es 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 inhibidores de la 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 Prinivil (p. ej., inducción de vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico). Puede retirarse Prinivil puede eliminarse 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 de la enzima de conversión de angiotensina, Código ATC: C09A A03.

Prinivil es un inhibidor de la peptidil dipeptidasa, el cual inhibe la enzima de conversión 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 de la ECA da lugar a concentraciones reducidas de angiotensina II, que conduce a una disminución de la actividad vasopresora y a una secreción reducida de aldosterona; esto último puede ocasionar un aumento en la concentración de potasio sérico. 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. La ECA es idéntica a la cininasa 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 Prinivil sobre la mortalidad y morbilidad en insuficiencia cardiaca 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 Prinivil produjo una reducción del 12% en el riesgo del objetivo principal 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 cardiaca en los pacientes tratados con Prinivil en dosis altas en comparación con dosis bajas. Los efectos beneficiosos sintomáticos fueron similares en los pacientes tratados con dosis altas y bajas de Prinivil.

Los resultados del estudio mostraron que los perfiles globales de reacciones adversas para pacientes tratados con dosis altas o bajas de Prinivil fueron similares tanto en naturaleza como en número. Las reacciones predecibles resultantes de la inhibición de la 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 Prinivil 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 Prinivil 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, Prinivil 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 Prinivil 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 objetivo principal combinado de mortalidad y función cardiaca. El objetivo principal 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 Prinivil o Prinivil con nitroglicerina durante 6 semanas, lo que indica un efecto preventivo de Prinivil. Como es de esperar en cualquier tratamiento vasodilatador, la terapia con Prinivil 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 Prinivil con un antagonista del calcio en 335 pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 con nefropatía incipiente caracterizada por microalbuminuria, la administración de Prinivil 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 Prinivil mostraron una disminución de la excreción urinaria de albúmina significativamente mayor, lo que proporciona una prueba de que la acción inhibidora de la ECA de Prinivil reduce la microalbuminuria por un mecanismo directo sobre los tejidos renales adicional a su efecto hipotensor.

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

#### Medicamentos que actúan sobre el Sistema Renina-Angiotensina (SRA):

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.

### Población pediátrica

En un estudio clínico incluyendo 115 pacientes pediátricos con hipertensión, de 6 a 16 años de edad, los pacientes que pesaban menos de 50 kg recibieron 0,625, 2,5 o 20 mg de lisinopril una vez al día y los pacientes que pesaban 50 kg o más recibieron 1,25, 5 o 40 mg de lisinopril una vez al día. Al final de las 2 semanas, lisinopril administrado una vez al día disminuyó la presión arterial mínima de una forma dependiente de la dosis, con un efecto antihipertensivo coherente, demostrado a dosis mayores de 1,25 mg.

Este efecto se confirmó en una fase de retirada, donde la presión diastólica aumentó aproximadamente 9 mm Hg más en pacientes aleatorizados a tomar placebo que lo que aumentó en los pacientes que fueron aleatorizados a tomar dosis medias y altas de lisinopril. El efecto antihipertensivo dosis-dependiente de lisinopril fue coherente en varios subgrupos demográficos: edad, etapa de Tanner, sexo y raza.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Lisinopril es un inhibidor de la 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 de la enzima de conversión 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 a la ECA y no es proporcional a la dosis.

### Alteración hepática

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

### Alteración renal

La alteración renal disminuye la eliminación de lisinopril, que se excreta a través de los riñones, aunque esta disminución sólo comienza a ser clínicamente importante cuando la tasa de filtración glomerular es inferior a 30 ml/min. En la alteración renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min), el ABC medio aumentó únicamente en un 13%, mientras que en la alteración renal grave (aclaramiento de creatinina 5-30 ml/min) este valor se incrementó 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 este fármaco, existe una disminución de la absorción de alrededor del 16 % en comparación con dicho grupo de personas sanas.

### Ancianos

Los pacientes ancianos 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.

### Pediátricos

Se estudió el perfil farmacocinético de lisinopril en 29 pacientes pediátricos hipertensos, de edad entre 6 y 16 años, con un índice de filtración glomerular por encima de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Después de dosis de 0,1 a 0,2 mg/kg, las concentraciones plasmáticas máximas de lisinopril en el estado de equilibrio se produjeron a las 6 horas y el grado de absorción, basado en la recuperación urinaria, fue del 28%. Estos valores son similares a los obtenidos previamente en adultos.

En este estudio, los valores de ABC y C<sub>max</sub> en niños fueron coherentes con los observados en adultos.

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

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología general, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Se ha demostrado que los inhibidores de la enzima de conversión 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 ha 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 de la 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**

Manitol



Hidrogeno fosfato de calcio dihidrato  
Almidón de maíz  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Estearato de magnesio.

Prinivil 20 mg también contiene óxido de hierro amarillo (E-172) y óxido de hierro rojo (E-172).

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Prinivil 5 mg comprimidos se presenta en envases conteniendo 60 comprimidos de 5 mg de lisinopril por comprimido. Blister de PVC/Al.

Prinivil 20 mg comprimidos se presenta en envases calendario conteniendo 28 comprimidos de 20 mg de lisinopril por comprimido. Blister de PVC/Al.

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

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

ROVI Pharma Industrial Services, S.A.  
Vía Complutense, 140  
28805 Alcalá de Henares (Madrid)  
España

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

Prinivil 5 mg comprimidos: N° de Registro 59.128

Prinivil 20 mg comprimidos: N° de Registro 59.129

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

26 de abril de 2001.

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

04/2020