

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DONEKA 5 mg comprimidos

DONEKA 20 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

DONEKA 5 mg comprimidos:

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

DONEKA 20 mg comprimidos:

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.

DONEKA 5 mg comprimidos: comprimidos de color blanco, redondos, biconvexos, con ranura en una de las caras y la inscripción “5” en la otra.

DONEKA 20 mg comprimidos: comprimidos de color anaranjado, redondos, biconvexos, con ranura en una de las caras y la inscripción “20” en la otra.

### 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

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

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

### Hipertensión

DONEKA puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otras clases de medicamentos antihipertensivos.

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

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.

### **Insuficiencia cardiaca**

En pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, DONEKA 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 DONEKA 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 DONEKA. 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 DONEKA.

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

El tratamiento con DONEKA puede comenzarse en las 24 horas siguientes al comienzo de los síntomas, no debiéndose instaurar si la presión arterial sistólica es inferior a 100 mmHg. La primera dosis de DONEKA 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 mmHg) 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 DONEKA 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 mmHg), 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 mmHg durante más de 1 hora) deberá suspenderse DONEKA.

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 DONEKA (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 DONEKA 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 mmHg.

En caso de alteración renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min), la dosis inicial de DONEKA deberá ajustarse según el aclaramiento de creatinina del paciente (ver Tabla 1).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Doneka en niños.

#### *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 DONEKA. 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 DONEKA en pacientes con trasplante renal reciente; por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con DONEKA.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a cualquier otro inhibidor del enzima conversor de angiotensina (ECA)
- Antecedentes de angioedema asociado a un tratamiento previo con un inhibidor del ECA
- Angioedema hereditario o idiopático
- Segundo o tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6.)

### **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 DONEKA, 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 sección 4.5. y sección 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 DONEKA. 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 DONEKA.

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

El tratamiento con DONEKA 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 mmHg 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 mmHg 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 mmHg o menor. Si la hipotensión persiste (presión arterial sistólica menor de 90 mmHg durante más, de 1 hora) entonces se deberá suspender el tratamiento con DONEKA.

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

Al igual que el resto de los inhibidores del ECA, DONEKA 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 DONEKA según el aclaramiento de creatinina del paciente (ver Tabla 1 en el sección 4.2.), y posteriormente en función de la respuesta al tratamiento. El control sistemático de las concentraciones sanguíneas de potasio y creatinina forma parte de la práctica médica normal en estos pacientes.

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

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

Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también estuviera presente hipertensión vasculorrenal, existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal. En estos pacientes, el tratamiento se iniciará bajo estrecha vigilancia médica con dosis bajas y cuidadosa valoración de la dosis. Ya que el tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente a lo anteriormente mencionado, se deberá interrumpir su administración y la función renal se monitorizará durante las primeras semanas de tratamiento con DONEKA.

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

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

### **Hipersensibilidad/Angioedema**

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

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

Se han comunicado muy raras veces fallecimientos por angioedema asociado a edema laríngeo o de la lengua. Los pacientes con afectación de la lengua, glotis o laringe son proclives a sufrir obstrucción de la vía respiratoria, sobre todo los que tienen antecedentes de cirugía de las vías respiratorias. En estos casos deberá administrarse tratamiento de emergencia inmediatamente.

Este tratamiento puede consistir en la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de una vía aérea abierta. El paciente deberá permanecer bajo vigilancia médica estrecha hasta la resolución completa y mantenida de los síntomas.

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

Los pacientes con un historial de angioedema no relacionado con terapia inhibidora del ECA, puede aumentar el riesgo de presencia del angioedema cuando son tratados con 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 inhibidores del ECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano han sufrido reacciones anafilactoides peligrosas para la vida. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento inhibidor del ECA antes de cada aféresis.

### **Desensibilización**

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

### **Insuficiencia hepática**

Muy raramente, los inhibidores del ECA se han asociado con un síndrome que comienza con ictericia colestásica o hepatitis y progresa a necrosis fulminante y (a veces) a la muerte; no obstante el mecanismo de este síndrome no se conoce. Los pacientes que reciben DONEKA 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 inhibidores del ECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia aparece ocasionalmente. La neutropenia y la agranulocitosis son reversibles tras la suspensión del inhibidor del ECA. DONEKA 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 DONEKA en estos pacientes, se recomienda controlar de forma periódica los recuentos de leucocitos y deberá indicarse a los pacientes que comuniquen cualquier signo de infección.

### **Raza**

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

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

### **Tos**

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

### **Cirugía/Anestesia**

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, DONEKA 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.

### **Hipercaliemia**

Se han observado elevaciones de la concentración sérica de potasio en algunos pacientes tratados con inhibidores del ECA, incluido DONEKA. Los pacientes con riesgo de desarrollar hipercaliemia 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 inhibidor del ECA (ver sección 4.5.).

### **Litio**

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

### **Embarazo**

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

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

##### **Diuréticos:**

Cuando se añade un diurético a la terapia de un paciente que está recibiendo DONEKA, 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 DONEKA concomitantemente. Se puede minimizar la posibilidad de hipotensión sintomática con DONEKA suspendiendo el diurético antes de administrar DONEKA (ver sección 4.4 y sección 4.2).

##### **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 hipercaliemia en algunos pacientes. Son factores de riesgo para el desarrollo de hipercaliemia: insuficiencia renal, diabetes mellitus y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (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 DONEKA con un diurético perdedor de potasio, puede reducirse la hipocaliemia inducida por el diurético.

##### **Litio**

Durante la administración simultánea de litio e inhibidores del ECA se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad. La utilización simultánea de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio y potenciar la ya aumentada toxicidad del litio con los inhibidores del ECA. No se recomienda la utilización de DONEKA 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 esteroideos (AINEs), incluido ácido acetilsalicílico $\geq 3$ 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.

##### **Otros agentes antihipertensivos**

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

##### **Antidepresivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos**

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

##### **Simpaticomiméticos**

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

##### **Antidiabéticos**

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

#### **Acido acetilsalicílico, trombolíticos, betabloqueadores, nitratos**

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

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

#### Embarazo

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

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

Se sabe que la exposición a un tratamiento con un inhibidor del ECA durante el segundo y tercer trimestres induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hipercaliemia) (ver sección 5.3.). Si se produce la exposición a un inhibidor de la ECA durante el segundo trimestre del embarazo, se recomienda un estudio ecográfico de la función renal y del cráneo. Los recién nacidos cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA deberán ser observados estrechamente en cuanto a hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Lactancia

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

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

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

### **4.8. Reacciones adversas**

Durante el tratamiento con DONEKA y otros inhibidores del ECA se han observado y comunicado las siguientes reacciones adversas con las frecuencias indicadas a continuación: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ),

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

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

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

#### Trastornos del metabolismo nutricionales:

Muy raros hipoglucemia

#### Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos:

Frecuentes: mareo, cefalea.  
poco frecuentes: alteraciones del estado de ánimo, parestesia, vértigo, alteraciones del sentido del gusto, trastornos del sueño.  
Raros: confusión mental.

#### Trastornos cardiacos y vasculares:

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

#### Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: tos.  
poco frecuentes: Rinitis.  
muy raros: broncospasmo, sinusitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

#### Trastornos digestivos:

frecuentes: diarrea, vómitos  
poco frecuentes: náuseas, dolor abdominal e indigestión.  
raros: sequedad de boca.  
muy raros: pancreatitis, angioedema intestinal, hepatitis (hepatocelular o colestásica), ictericia.

#### Trastornos cutáneos del tejido subcutáneo:

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

Se ha 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 urinarios:

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

#### Trastornos del sistema reproductor y mama:

poco frecuentes: Impotencia.  
raros: Ginecomastia.

Trastornos generales y del lugar de administración:

poco frecuentes: fatiga, astenia

Determinaciones de laboratorio:

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

### **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 adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)

## **4.9. Sobredosis**

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

El tratamiento recomendado de la sobredosis es la perfusión intravenosa de suero fisiológico. Si se produce hipotensión, deberá colocarse al paciente en posición de shock. En caso de estar disponible, también puede considerarse el tratamiento con una perfusión de angiotensina II y/o catecolaminas intravenosas. Si la administración es reciente, se tomarán medidas para eliminar DONEKA (p. ej. inducción de vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico). Puede retirarse DONEKA 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 fármacoterapéutico: Inhibidores del enzima conversor de angiotensina, Código ATC: C09A A03.

DONEKA 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; ésto 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 anti-hipertensiva incluso en pacientes hipertensos con bajos niveles de renina. El ECA es idéntico a quinasa II, enzima que degrada la bradiquinina. Todavía no se ha dilucidado si los niveles elevados de bradiquinina, un potente péptido vasodilatador, juegan un papel en los efectos terapéuticos de lisinopril.

Se ha estudiado el efecto de DONEKA 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 DONEKA 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 DONEKA en dosis altas en comparación con dosis bajas. Los efectos beneficiosos sintomáticos fueron similares en pacientes tratados con dosis altas y bajas de DONEKA.

Los resultados del estudio mostraron que los perfiles globales de reacciones adversas para pacientes tratados con dosis altas o bajas de DONEKA 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 DONEKA 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 DONEKA 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, DONEKA 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 DONEKA 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 DONEKA o DONEKA con nitroglicerina durante 6 semanas, lo que indica un efecto preventivo de DONEKA. Como es de esperar en cualquier tratamiento vasodilatador, la terapia con DONEKA 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 DONEKA con un antagonista del calcio en 335 pacientes hipertensos con diabetes mellitus Tipo 2 con nefropatía incipiente caracterizada por microalbuminuria, la administración de DONEKA 10 mg a 20 mg una vez al día durante 12 meses redujo las presiones arteriales sistólica y diastólica 13/10 mmHg 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 DONEKA mostraron una disminución de la excreción urinaria de albúmina significativamente mayor, lo que proporciona una prueba de que la acción inhibidora del ECA de DONEKA reduce la microalbuminuria por un mecanismo directo sobre los tejidos renales adicional a su efecto hipotensor.

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

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

### Absorción

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

### Distribución

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

### Eliminación

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

### 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 incremento de 4 a 5 veces.

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

### Insuficiencia cardiaca

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

### 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.

### **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 de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Se ha demostrado que los inhibidores del enzima conversor de angiotensina, como clase, producen efectos adversos sobre el desarrollo fetal tardío que originan muerte fetal y defectos congénitos, sobre todo en el cráneo. También se han comunicado fetotoxicidad, retraso del crecimiento intrauterino y persistencia del conducto arterioso. Se cree que estas anomalías del desarrollo se deben en parte a la acción directa de los inhibidores del ECA sobre el sistema renina-angiotensina fetal y en parte a la isquemia que se produce por la hipotensión materna y la disminución del flujo sanguíneo fetal-placentario y del aporte de oxígeno/nutrientes al feto.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### Doneka 5 mg comprimidos

Hidrogenofosfato de calcio dihidrato

Manitol

Almidón de maíz

Almidón de maíz pregelatinizado

Estearato de magnesio.

#### Doneka 20 mg comprimidos

Hidrogenofosfato de calcio dihidrato

Manitol

Almidón de maíz

Almidón de maíz pregelatinizado

Estearato de magnesio

Óxido de hierro rojo (E-172)

Óxido de hierro amarillo (E-172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

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

DONEKA 5 mg comprimidos: Tres años.

DONEKA 20 mg comprimidos: Tres años.

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

No requiere precauciones especiales de conservación.

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

El material de envasado primario consiste en un blíster de aluminio/PVC transparente donde se acondicionan los comprimidos.

DONEKA 5 mg comprimidos: envase con 60 comprimidos y envase clínico con 500 comprimidos.

DONEKA 20 mg comprimidos: envase con 28 comprimidos y envase clínico con 500 comprimidos.

Puede ser que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

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**

Neuraxpharm Spain, S.L.U.

Avda. Barcelona, 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona - España

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

DONEKA 5 mg comprimidos                      N° registro: 60.733

DONEKA 20 mg comprimidos                N° registro: 60.734

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

Abril 2005

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

09/ 2016