

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lisinopril Grindeks 5 mg comprimidos EFG  
Lisinopril Grindeks 10 mg comprimidos EFG  
Lisinopril Grindeks 20 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg, 10 mg o 20 mg de lisinopril (en forma de dihidrato).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Lisinopril Grindeks 5 mg comprimidos EFG: comprimidos lisos sin película, de color blanco, redondos y de bordes biselados. Dimensiones del comprimido: 6 mm.

Lisinopril Grindeks 10 mg comprimidos EFG: comprimidos lisos sin película, de color blanco, redondos, de bordes biselados y con ranura en una de las caras. Dimensiones del comprimido: diámetro de 8 mm. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución del comprimido, pero no para dividirlo en dosis iguales.

Lisinopril Grindeks 20 mg comprimidos EFG: comprimidos lisos sin película, de color blanco, redondos, de bordes biselados y con ranura en una de las caras. Dimensiones del comprimido: diámetro de 10 mm. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución del comprimido, pero no para dividirlo en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

##### **Hipertensión arterial**

Tratamiento de la hipertensión en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años de edad.

##### **Insuficiencia cardíaca**

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática en adultos.

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

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

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

Tratamiento de nefropatías en pacientes adultos hipertensos que sufran diabetes *mellitus* de tipo 2 y una nefropatía incipiente (ver sección 5.1).

#### 4.2 Posología y forma de administración

La dosis se debe adaptar de forma específica a cada paciente en función de su perfil y la respuesta de la tensión arterial a la medicación (ver sección 4.4).

#### Posología

## Hipertensión arterial

El lisinopril se puede emplear en monoterapia o en combinación con otras clases de tratamientos antihipertensores (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

### Dosis inicial

La dosis de inicio recomendada en pacientes con hipertensión arterial es de 10 mg. Los pacientes que presenten una activación potente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (en especial, hipertensión renovascular, pérdida de sales o hipovolemia, descompensación cardíaca o hipertensión grave) podrían experimentar una disminución excesiva de la tensión arterial tras la dosis inicial. En estos pacientes, se recomienda una dosis de inicio de 2,5-5 mg, y el comienzo del tratamiento se debe efectuar bajo supervisión médica. Si existe una insuficiencia renal, se debe reducir la dosis de inicio (ver la Tabla 1 siguiente).

### Dosis de mantenimiento

La pauta posológica de mantenimiento eficaz habitual es de 20 mg, administrados en una dosis única diaria. En términos generales, si no se consigue obtener el efecto terapéutico deseado en el plazo de 2-4 semanas con un nivel de dosis determinado, la dosis se puede aumentar posteriormente. La dosis máxima empleada en el tratamiento a largo plazo de los ensayos clínicos fue de 80 mg/día.

### Pacientes que reciban tratamiento diurético

Tras el inicio del tratamiento con Lisinopril, se puede producir una hipotensión sintomática, lo que es más frecuente en pacientes que estén recibiendo tratamiento con diuréticos al mismo tiempo. Por lo tanto, se recomienda tener precaución, puesto que estos pacientes pueden sufrir una hipovolemia o pérdida de sales. Siempre que sea posible, se debe interrumpir el tratamiento con diuréticos 2-3 días antes del inicio del tratamiento con Lisinopril. En aquellos pacientes hipertensos a quienes no se les pueda suspender el tratamiento diurético, el tratamiento con Lisinopril se debe iniciar con una dosis de 5 mg. Se debe supervisar la actividad renal y la concentración sérica de potasio. La pauta posológica posterior de Lisinopril se debe ajustar en función de la respuesta de la tensión arterial. En caso necesario, se puede reinstaurar el tratamiento diurético (ver secciones 4.4 y 4.5).

### Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal

La pauta posológica en pacientes con insuficiencia renal se debe basar en el aclaramiento de creatinina, tal como se indica en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1. Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis de inicio (mg/día)
Menos de 10 ml/min (incluidos los pacientes dializados)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

\* La pauta posológica o la frecuencia de administración se deben ajustar en función de la respuesta de la tensión arterial.

La pauta posológica se puede ajustar de forma ascendente hasta que se controle la tensión arterial o se llegue a la dosis máxima diaria de 40 mg.

### Uso en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 6 y 16 años

La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg una vez al día en pacientes de 20 a < 50 kg, y de 5 mg una vez al día en pacientes de  $\geq$  50 kg de peso. La pauta posológica se puede ajustar de forma individual hasta un máximo de 20 mg al día en pacientes con un peso comprendido entre 20 y < 50 kg, y de 40 mg en pacientes de  $\geq$  50 kg. No se han estudiado dosis superiores a 0,61 mg/kg (o de más de 40 mg) en la población pediátrica (ver sección 5.1).

En niños que presenten una reducción de la actividad renal, se debe contemplar una dosis de inicio inferior o un aumento del intervalo posológico.

### **Insuficiencia cardíaca**

En los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, Lisinopril se debe emplear como tratamiento complementario a los diuréticos y, cuando corresponda, a los digitálicos o los bloqueantes de los receptores adrenérgicos  $\beta$ . El tratamiento con Lisinopril se puede instaurar con una dosis de inicio de 2,5 mg una vez al día, administrado siempre bajo supervisión médica para determinar el efecto inicial en la tensión arterial. La dosis de Lisinopril se debe aumentar:

- Con aumentos no superiores a 10 mg.
- A intervalos no inferiores a 2 semanas.
- Hasta la dosis Más alta tolerada por el paciente, hasta un máximo de 35 mg una vez al día.

El ajuste de la dosis se debe basar en la respuesta clínica de cada paciente.

Antes del tratamiento con Lisinopril; en pacientes con un riesgo elevado de hipotensión sintomática, como, por ejemplo, pacientes con pérdida de sales acompañada o no de hiponatremia, pacientes con hipovolemia o pacientes que hayan recibido un tratamiento diurético potente, se deben corregir estos trastornos, siempre que sea posible. Se debe monitorear la actividad renal y la concentración sérica de potasio (ver sección 4.4).

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

Los pacientes deben recibir, cuando corresponda, los tratamientos habituales recomendados, como trombolíticos, ácido acetilsalicílico y bloqueantes de los receptores adrenérgicos  $\beta$ . Se puede usar trinitrato de glicerilo intravenoso o transdérmico de forma simultánea con Lisinopril.

#### Dosis de inicio (primeros tres días tras el infarto de miocardio)

El tratamiento con Lisinopril se puede iniciar en las 24 horas posteriores a la aparición de los síntomas. Si la tensión arterial sistólica es inferior a 100 mm Hg, no se debe iniciar el tratamiento. La dosis inicial de Lisinopril es de 5 mg, administrada por vía oral, seguida de una dosis de 5 mg a las 24 horas, 10 mg tras 48 horas y, después, 10 mg una vez al día. A los pacientes que presenten una tensión arterial sistólica baja (120 mm Hg o menos) al inicio del tratamiento o durante los primeros tres días posteriores al infarto de miocardio, se les debe administrar una dosis inferior: 2,5 mg por vía oral (ver sección 4.4).

En el caso de una insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $< 80$  ml/min), la pauta posológica inicial de Lisinopril se debe ajustar en función del aclaramiento de creatinina del paciente (ver Tabla 1).

#### Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento es de 10 mg una vez al día. Si se produce hipotensión (una tensión arterial sistólica inferior o igual a 100 mm Hg), se puede administrar una dosis de mantenimiento diaria de 5 mg, con reducciones temporales hasta 2,5 mg en caso necesario. Si se produce una hipotensión arterial prolongada (una tensión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg durante más de una hora), se debe retirar el tratamiento con Lisinopril.

El tratamiento se debe continuar durante 6 semanas y, posteriormente, se debe reevaluar al paciente. Los pacientes que presenten síntomas de insuficiencia cardíaca deben continuar el tratamiento con Lisinopril (ver sección 4.2).

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

En pacientes hipertensos con diabetes *mellitus* de tipo 2 y una nefropatía incipiente, la dosis es de 10 mg de Lisinopril una vez al día, que se puede aumentar hasta 20 mg una vez al día, en caso necesario, hasta obtener una tensión arterial diastólica en sedestación inferior a 90 mm Hg.

En el caso de una insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $< 80$  ml/min), la pauta posológica inicial de Lisinopril se debe ajustar en función del aclaramiento de creatinina del paciente (ver Tabla 1).

### **Población pediátrica**

Existen datos limitados de eficacia y seguridad en niños hipertensos  $> 6$  años de edad, aunque no se dispone de datos en otras indicaciones (ver sección 5.1). No se recomienda el uso pediátrico de Lisinopril en otras indicaciones distintas a la hipertensión.

No se recomienda el uso de Lisinopril en niños menores de 6 años ni en niños con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver sección 5.2).

### **Pacientes de edad avanzada**

En los ensayos clínicos, no se observó ninguna variación del perfil de eficacia y seguridad del fármaco que estuviera relacionado con la edad. No obstante, cuando se relaciona la edad avanzada con una disminución de la actividad renal, se deben seguir las recomendaciones establecidas en la Tabla 1 para determinar la dosis de inicio de Lisinopril. Posteriormente, la pauta posológica se debe ajustar en función de la respuesta de la tensión arterial.

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

No se dispone de datos respecto a la administración de Lisinopril en pacientes sometidos a un trasplante renal reciente. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con Lisinopril.

### Forma de administración

Lisinopril se debe administrar por vía oral en una dosis única diaria. Al igual que otros fármacos que se toman una vez al día, Lisinopril se debe tomar aproximadamente a la misma hora cada día. La absorción de Lisinopril comprimidos no se ve afectada por los alimentos.

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a lisinopril, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a algún otro inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).
- Antecedentes de angioedema asociado a un tratamiento IECA previo.
- Uso simultáneo de Lisinopril y un tratamiento con sacubitrilo/valsartán. El tratamiento con Lisinopril no se debe instaurar antes de las 36 horas posteriores a la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso simultáneo de Lisinopril con fármacos que contengan 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

En raras ocasiones se observa una hipotensión sintomática en pacientes con hipertensión no complicada. En los pacientes hipertensos que están recibiendo lisinopril, existe una mayor probabilidad de que se produzca una hipotensión, si el paciente ha sufrido una hipovolemia, p. ej., debida a un tratamiento diurético, restricciones de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos, o padece una hipertensión grave dependiente de renina (ver secciones 4.5 y 4.8). Se han observado casos de hipotensión sintomática en pacientes con insuficiencia cardíaca, acompañada o no de una insuficiencia renal. Esto es más probable que se produzca en aquellos pacientes que presenten grados de insuficiencia cardíaca más graves, tal como se observa con el uso de dosis elevadas de diuréticos del asa o en presencia de hiponatremia o insuficiencia renal. En los pacientes que presenten un aumento del riesgo de sufrir hipotensión sintomática, se deben supervisar estrechamente la instauración del tratamiento y el ajuste de la dosis. De igual modo, esto también se debe realizar en aquellos pacientes con una cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en los que una bajada de la tensión arterial podría causar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si aparece hipotensión, se debe colocar al paciente en decúbito supino y, en caso necesario, administrarle una perfusión intravenosa de solución salina isotónica. Una respuesta hipotensora pasajera no se considera una contraindicación para recibir dosis posteriores, que se pueden administrar por lo general sin problemas una vez que la tensión arterial haya aumentado tras el aumento de la volemia.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca y una tensión arterial normal o hipotensión, la tensión arterial sistémica puede descender con la administración de lisinopril. Este efecto está previsto y no suele ser un motivo para interrumpir el tratamiento. Si la hipotensión se vuelve sintomática, es posible que sea necesaria una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con lisinopril.

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

No se debe iniciar el tratamiento con lisinopril en pacientes con un infarto agudo de miocardio que presenten el riesgo de desarrollar un deterioro hemodinámico grave tras el tratamiento con un vasodilatador; es decir, en pacientes con una tensión arterial sistólica de 100 mm Hg o inferior o que estén sufriendo un *shock* cardiogénico. Durante los tres días posteriores al infarto de miocardio, si la tensión arterial sistólica es de 120 mm Hg o inferior, se debe reducir la dosis. Las dosis de mantenimiento se deben reducir a 5 mg o, de forma temporal, a 2,5 mg, si la tensión arterial sistólica es de 100 mm Hg o inferior. Si persiste la hipotensión arterial (tensión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg durante más de una hora), se debe retirar el tratamiento con lisinopril.

### **Estenosis valvular aórtica y mitral/miocardiopatía hipertrófica**

Al igual que con otros IECA, el lisinopril se debe administrar con precaución a pacientes con estenosis valvular aórtica y obstrucción del flujo sanguíneo en el ventrículo izquierdo, como la estenosis aórtica o la miocardiopatía hipertrófica.

### **Insuficiencia renal**

En el caso de una insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min), se debe ajustar la dosis inicial de lisinopril en función del aclaramiento de creatinina del paciente (ver Tabla 1 de la sección 4.2) y, posteriormente, de acuerdo con la respuesta del paciente al tratamiento. En este tipo de pacientes, la supervisión periódica de la concentración de potasio y creatinina forman parte de la práctica clínica habitual.

En pacientes con una insuficiencia cardíaca, la aparición de hipotensión tras el inicio del tratamiento con IECA puede agravar la insuficiencia renal. En esta situación se han notificado casos de insuficiencia renal aguda, por lo general, reversible.

En algunos pacientes con una estenosis arterial renal bilateral o con una estenosis de la arteria de un solo riñón (paciente monorreno) y que han recibido tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se han observado aumentos de la concentración sanguínea de urea y la concentración sérica de creatinina, por lo general, reversibles tras la suspensión del tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también está acompañada de hipertensión renovascular, existe un aumento del riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal. En estos pacientes, el tratamiento se debe instaurar bajo supervisión médica estrecha con dosis bajas, y el ajuste de la dosis se debe efectuar con precaución. Puesto que el tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente a lo anteriormente mencionado, durante las primeras semanas de tratamiento con lisinopril, se debe interrumpir su administración y se debe supervisar la actividad renal.

Algunos pacientes hipertensos que no presentan una nefropatía vascular preexistente aparente han experimentado un aumento de la concentración sanguínea de urea y la concentración sérica de creatinina, por lo general, leves y transitorias, en especial, cuando se administra simultáneamente lisinopril y un diurético y, con mayor probabilidad, en pacientes con una insuficiencia renal preexistente. Puede que sea necesario reducir la dosis o interrumpir la administración del diurético o de lisinopril.

En el infarto agudo de miocardio, el tratamiento con lisinopril no se debe iniciar en pacientes con hallazgos indicativos de una alteración de la función renal, que se define como una concentración sérica de creatinina de más de 177  $\mu$ moles/l o una proteinuria de más de 500 mg/24 h. Si la disfunción renal aparece durante el tratamiento con lisinopril (concentración sérica de creatinina superior a 265  $\mu$ moles/l o que duplique el valor basal previo al tratamiento), el facultativo médico debe contemplar la posibilidad de retirar el tratamiento con lisinopril.

### **Hipersensibilidad/angioedema**

Se han notificado casos de angioedema facial, en las extremidades, los labios, la lengua, glotis o la laringe en pacientes que recibieron tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, incluido el lisinopril, y esto puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento. En estos casos, se debe suspender el tratamiento con lisinopril lo antes posible e instaurar la monitorización y el tratamiento adecuados para garantizar la resolución completa de los síntomas antes de dar el alta al paciente. Incluso en aquellos casos en los que solo se observe hinchazón de la lengua, sin dificultad respiratoria, los pacientes pueden precisar una observación prolongada, ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticoesteroides podría no ser suficiente.

Se han notificado casos muy raros de muerte debido a un angioedema asociado a edema laríngeo o lingual. Los pacientes que presenten afectación lingual, de la laringe glotis tienen una mayor probabilidad de sufrir una obstrucción de las vías aéreas, en especial, en aquellos que presenten antecedentes quirúrgicos del tubo endotraqueal. En estos casos se debe administrar a la mayor brevedad un tratamiento de urgencia, que puede incluir la administración de epinefrina o el mantenimiento de la permeabilidad de las vías respiratorias. Se debe mantener al paciente bajo supervisión médica hasta que se produzca la resolución completa y mantenida de los síntomas.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina provocan una mayor incidencia de angioedema en pacientes afroamericanos, en comparación con otros grupos étnicos.

Los pacientes que presenten antecedentes de angioedema no relacionado con el tratamiento con IECA pueden tener un riesgo mayor de padecer un angioedema mientras estén en tratamiento con un IECA (ver sección 4.3).

El uso simultáneo de IECA y sacubitrilo/valsartán está contraindicado dado el aumento del riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitrilo/valsartán no se debe instaurar antes de las 36 horas posteriores a la última dosis de lisinopril. El tratamiento con lisinopril no se debe instaurar antes de las 36 horas posteriores a la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.3 y 4.5).

El uso simultáneo de IECA y racecadotril, inhibidores de la mTOR (p. ej., sirólimus, everólimus, tensirólimus) y vildagliptina puede provocar un aumento del riesgo de angioedema (p. ej., hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, acompañada o no de insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Cuando se inicie el tratamiento con racecadotril, inhibidores de la mTOR (p. ej., sirólimus, everólimus, tensirólimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un IECA, se debe extremar la precaución.

### **Reacciones anafilactoides en pacientes hemodializados**

Se han notificado casos de reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a diálisis de alta permeabilidad (p. ej., AN 69) y que fueron tratados con un IECA. En este tipo de pacientes, se debe contemplar la posibilidad de usar un tipo distintos de membrana de dializador o clases distintas de antihipertensores.

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

Se han notificado casos raros de reacciones anafilactoides potencialmente mortales en pacientes que estaban recibiendo IECA durante la hemaféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron con la retirada temporal del IECA antes de cada hemaféresis.

### **Desensibilización**

Los pacientes que reciben IECA durante un tratamiento desensibilizante (p. ej., *Hymenoptera venom*) muestran reacciones anafilactoides sostenidas. En estos mismos pacientes, estas reacciones se evitaron suspendiendo los IECA temporalmente, pero reaparecieron tras la readministración involuntaria del fármaco.

### **Insuficiencia hepática**

En casos muy raros, los IECA se han relacionado con un síndrome que comienza con ictericia colestática y que progresa hasta una necrosis fulminante y, en ocasiones, la muerte. Todavía no se comprende el mecanismo de este síndrome. A los pacientes que estén recibiendo lisinopril y que desarrollen una ictericia

o experimenten aumentos elevados de las enzimas hepáticas se les debe retirar el tratamiento con lisinopril, y estos deben someterse al seguimiento médico adecuado.

### **Neutropenia/agranulocitosis**

Se han notificado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes que estaban recibiendo IECA. La neutropenia se observa raras veces en pacientes que presentan una actividad renal normal, en ausencia de otros factores de complicación. La neutropenia y la agranulocitosis son reversibles tras la interrupción del IECA. Se debe extremar la precaución con el uso de lisinopril en pacientes que sufran una enfermedad del colágeno vascular o que estén recibiendo tratamiento inmunodepresor, con alopurinol o procainamida o una combinación de estos factores de complicación, en especial, si ya existe una alteración preexistente de la actividad renal. Algunos de estos pacientes experimentaron infecciones graves y, en algunos casos, no respondieron a la antibioticoterapia intensiva. Si se emplea el lisinopril en dichos pacientes, se recomienda la supervisión periódica del recuento de leucocitos y la advertencia a los pacientes de que notifiquen cualquier signo de infección.

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

Existen datos 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 (incluida 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, esta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

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

### **Origen étnico**

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina provocan una incidencia de angioedema superior en pacientes afroamericanos, en comparación con otros grupos étnicos.

Al igual que con otros IECA, el lisinopril puede ser menos eficaz en la disminución de la tensión arterial en la población afroamericana que en las demás, posiblemente debido a una mayor prevalencia de las concentraciones bajas de renina entre la población hipertensa afroamericana.

### **Tos**

Se han notificado casos de tos con el uso de IECA. Esta tos se caracteriza por ser no productiva, persistente y resolverse tras la suspensión del tratamiento. Se debe contemplar la tos inducida por los IECA en el diagnóstico diferencial de la tos.

### **Cirugía/anestesia**

En los pacientes que se sometan a una cirugía mayor o durante la anestesia con fármacos que produzcan hipotensión, lisinopril puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. Si aparece hipotensión y se considera que se debe a este mecanismo, esta se puede corregir aumentando la volemia.

### **Hiperpotasemia**

Los IECA pueden provocar hiperpotasemia, ya que inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser importante en pacientes con una actividad renal normal. No obstante, en pacientes con insuficiencia renal, diabetes *mellitus* o que estén recibiendo complementos de potasio (incluidos los sucedáneos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triantereno o amilorida), otros fármacos asociados al aumento del potasio sérico (p. ej., heparina, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol) y, en especial, antagonistas de la aldosterona o bloqueantes de los receptores de angiotensina, se puede producir una hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y

los bloqueantes de los receptores de la angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que estén recibiendo IECA, y se debe supervisar el potasio en suero y la actividad renal (ver sección 4.5).

### **Pacientes diabéticos**

En pacientes diabéticos que estén recibiendo tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, se debe hacer un control estrecho de la glucemia durante el primer de tratamiento con un IECA (ver sección 4.5).

### **Litio**

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

### **Embarazo**

No se debe iniciar ningún tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) durante el embarazo. Salvo que se considere fundamental el tratamiento continuado con IECA, las pacientes que tengan previsto quedarse embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con IECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

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

### **Otros agentes antihipertensivos**

Si se combina lisinopril con otros antihipertensores (p. ej., trinitrato de glicerilo y otros nitratos u otros vasodilatadores), se puede producir un efecto aditivo de descenso de la tensión 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 a una mayor frecuencia de acontecimientos adversos, tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (lo que incluye la insuficiencia renal aguda), en comparación con el uso de un fármaco que actúe sobre el SRAA en monoterapia (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

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

El uso simultáneo de IECA y sacubitrilo/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4).

El tratamiento simultáneo de IECA y los inhibidores de la rapamicina en células de mamífero (mTOR) (p. ej., tensirólimus, sirólimus, everólimus) o inhibidores de la endopeptidasa neutra (EPN) (p. ej., racecadotril), vildagliptina o el activador tisular del plasminógeno puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

### **Diuréticos**

Cuando se añade un diurético al tratamiento de un paciente que está recibiendo lisinopril, el efecto antihipertensor suele ser aditivo. Los pacientes que ya estén en tratamiento con diuréticos y, en especial, en los que se ha iniciado el tratamiento diurético recientemente podrían sufrir una reducción excesiva de la tensión arterial al añadir lisinopril. La posibilidad de que aparezca una hipotensión arterial sintomática con lisinopril se puede reducir mediante la suspensión del diurético antes del inicio del tratamiento con lisinopril (ver secciones 4.4 y 4.2).

### **Suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de las sales de potasio y otros fármacos que pueden aumentar las concentraciones séricas de potasio**

Aunque la concentración sérica de potasio suele mantenerse dentro de los límites de normalidad, algunos pacientes tratados con lisinopril pueden experimentar una hiperpotasemia. El uso de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triantereno o amilorida), complementos de potasio o sucedáneos de sales de potasio, en especial, en pacientes que presenten una insuficiencia renal, puede causar un aumento importante de la concentración sérica de potasio. También se debe tener precaución cuando se administre simultáneamente lisinopril y otros fármacos que aumenten la concentración sérica de potasio, como la

trimetoprima y el cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que la trimetoprima actúa como un diurético ahorrador de potasio, como la amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de lisinopril y los fármacos mencionados anteriormente. Si el uso simultáneo está indicado, se deben emplear con precaución, y se debe efectuar una supervisión frecuente de la concentración sérica de potasio. Si se administra lisinopril junto con un diurético eliminador de potasio, la hipopotasemia inducida por el diurético se puede mejorar.

### **Ciclosporina**

Durante el uso simultáneo de IECA y ciclosporina se puede producir hiperpotasemia. Por lo que se recomienda la supervisión de la concentración sérica de potasio.

### **Heparina**

Durante el uso simultáneo de IECA y heparina se puede producir hiperpotasemia. Por lo que se recomienda la supervisión de la concentración sérica de potasio.

### **Litio**

Se han notificado casos de aumentos reversibles y toxicidad de las concentraciones del litio sérico durante la administración simultánea de litio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. El uso simultáneo de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio y potenciar el aumento ya existente de la toxicidad del litio con los IECA. No se recomienda el uso combinado de lisinopril y litio; pero si la combinación es necesaria, se debe realizar una supervisión estrecha de las concentraciones séricas de litio (ver sección 4.4).

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

Cuando se administran IECA de forma simultánea con antiinflamatorios no esteroideos (es decir, ácido acetilsalicílico con pautas posológicas antiinflamatorias, inhibidoras de la COX-2 y AINE no selectivos), se puede producir una atenuación del efecto antihipertensor. El uso simultáneo de IECA y AINE puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la actividad renal, incluida una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento de la concentración sérica de potasio, en especial, en pacientes con una función renal previa deficiente. Estos efectos suelen ser reversibles. La combinación se debe administrar con precaución, en especial en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar hidratados adecuadamente, y se debe contemplar la supervisión de la actividad renal tras el inicio del tratamiento simultáneo y, posteriormente, de forma periódica.

### **Oro**

Se han notificado casos de reacciones nitritoides (síntomas de vasodilatación, que incluyen rubefacción, náuseas, mareo e hipotensión, que pueden revestir gravedad) tras la inyección de oro (por ejemplo, aurotiomalato de sodio) con mayor frecuencia en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con IECA.

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

El uso simultáneo de determinados anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con IECA puede provocar una mayor reducción de la tensión arterial (ver sección 4.4).

### **Simpatomiméticos**

Los simpatomiméticos pueden reducir el efecto antihipertensor de los IECA.

### **Antidiabéticos**

Los estudios epidemiológicos sugieren que la coadministración de IECA y antidiabéticos (insulinas, hipoglucemiantes orales) pueden provocar un aumento del efecto hipoglucemiante, con su correspondiente riesgo de hipoglucemia. Parece ser que este fenómeno es más probable que suceda durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

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

El lisinopril se puede utilizar de forma simultánea con ácido acetilsalicílico (en dosis cardíacas), trombolíticos, bloqueantes de los receptores adrenérgicos  $\beta$  o nitratos.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

No se recomienda el uso de IECA durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4). El uso de IECA está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3 y 4.4).

Los datos epidemiológicos respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no han sido concluyentes; no obstante, no se puede excluir un pequeño incremento del riesgo. Salvo que se considere fundamental el tratamiento continuado con IECA, las pacientes que tengan previsto quedarse embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensores alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con IECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

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

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

Se debe monitorizar estrechamente a los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con IECA por si se produce una hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

### Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización de Lisinopril durante la lactancia, se recomienda no administrar Lisinopril, y es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, en especial, durante la lactancia a recién nacidos o prematuros.

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

Al conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que, en ocasiones, durante el tratamiento pueden aparecer mareos o fatiga.

## 4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se han observado y notificado durante el tratamiento con lisinopril y otros IECA con las frecuencias siguientes: 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  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: disminución de hemoglobina, disminución del hematocrito

Muy raras: depresión de la médula ósea, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis (ver sección 4.4), anemia hemolítica, linfadenopatía, enfermedad autoinmunitaria

### Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: reacción anafiláctica/anafilactoide

### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: hipoglucemia

### Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso

Frecuentes: mareo, cefalea

Poco frecuentes: alteraciones del estado de ánimo, parestesia, vértigo, alteración del gusto, alteraciones del sueño, alucinaciones

Raras: confusión mental, alteración olfativa  
Frecuencia desconocida: síntomas depresivos, síncope

#### Trastornos cardíacos y vasculares

Frecuentes: efectos ortostáticos (incluida hipotensión)

Poco frecuentes: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente, secundarios a una hipotensión excesiva en pacientes de riesgo elevado (ver sección 4.4), palpitaciones, taquicardia. fenómeno de Raynaud

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: tos

Poco frecuentes: rinitis

Muy raras: broncoespasmo, sinusitis; alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica

#### Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, vómitos

Poco frecuentes: náuseas, dolor abdominal e indigestión

Raras: boca seca

Muy raras: pancreatitis, angioedema intestinal, hepatitis (tanto hepatocelular como colestásica, ictericia y fallo hepático (ver sección 4.4)

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

Poco frecuentes: erupción, prurito

Raras: urticaria, alopecia, psoriasis, hipersensibilidad/edema angioneurótico: edema angioneurótico de la cara, las extremidades, los labios, la lengua, glotis o la laringe (ver sección 4.4)

Muy raras: sudoración, pénfigo, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutáneo

Se ha notificado un complejo de síntomas que puede incluir uno o más de los síntomas/signos siguientes: fiebre, vasculitis, mialgia, artralgia/artritis, una prueba positiva de anticuerpos antinucleares (AAN), tasa de sedimentación de eritrocitos elevada (TSE), eosinofilia y leucocitosis, erupción, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

#### Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: disfunción renal

Raras: uremia, fallo renal agudo

Muy raras: oliguria/anuria

#### Trastornos endocrinos

Raras: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)

#### Trastornos de aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: impotencia

Raras: ginecomastia

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

Poco frecuentes: fatiga, astenia

#### Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: aumento de la concentración de urea en sangre, aumento de la concentración de creatinina sérica, aumento de las enzimas hepáticas, hiperpotasemia

Raras: aumento de la concentración sérica de bilirrubina, hiponatremia

Los datos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos sugieren que el lisinopril se suele tolerar bien en pacientes pediátricos hipertensos y que el perfil de seguridad en este grupo etario es comparable al

observado en los 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: <http://www.notificaRAM.es>.

### **4.9 Sobredosis**

Los datos disponibles sobre la sobredosis en humanos son limitados. Los síntomas relacionados con la sobredosis de IECA pueden incluir hipotensión, *shock* circulatorio, alteraciones electrolíticas, fallo renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado de la sobredosis es una perfusión intravenosa de una solución salina isotónica. Si aparece hipotensión, se debe colocar al paciente en posición de Trendelenburg. En caso de estar disponible, también se debe contemplar el tratamiento con una perfusión de angiotensina II o catecolaminas intravenosas. Si la ingestión es reciente, se deben tomar las medidas necesarias para eliminar Lisinopril (p. ej., emesis, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico). Lisinopril se puede eliminar de la circulación general mediante hemodiálisis (ver sección 4.4). En el caso de una bradicardia resistente al tratamiento, está indicada la utilización de un marcapasos. Se deben controlar con frecuencia las constantes vitales, los electrolitos y la creatinina séricos.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina. Inhibidores de la ECA, monofármacos, código ATC: C09AA03

#### Mecanismo de acción

El lisinopril es un inhibidor de la peptidil dipeptidasa. e inhibe a la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que cataliza la conversión de angiotensina I en el péptido vasoconstrictor, angiotensina II. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La inhibición de la ECA tiene como resultado una disminución de las concentraciones de angiotensina II, lo que se traduce en una reducción de la actividad vasopresora y una reducción de la secreción de aldosterona, siendo esta última la causante de un posible aumento de la concentración sérica de potasio.

#### Efectos farmacodinámicos

Aunque se cree que el mecanismo a través del que el lisinopril reduce la tensión arterial se debe principalmente a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el lisinopril es antihipertensor incluso en pacientes hipertensos con un nivel bajo de renina. La ECA es idéntica a la quinasa II, que es una enzima que degrada la bradiquinina. Todavía no se ha dilucidado el papel que desempeña la concentración elevada de bradiquinina —un potente péptido vasodilatador— en los efectos terapéuticos del lisinopril.

#### Eficacia clínica y seguridad

Se ha estudiado el efecto de lisinopril en la morbimortalidad de la insuficiencia cardíaca mediante la comparación entre una dosis elevada (32,5 mg o 35 mg una vez al día) y una dosis baja (2,5 mg o 5 mg una vez al día). En un estudio llevado a cabo en 3164 pacientes, con una mediana del período de seguimiento de 46 meses de los pacientes supervivientes, una dosis elevada de lisinopril produjo una reducción del riesgo del 12 % en el criterio de valoración combinado de mortalidad por todas las causas y hospitalización por todas las causas ( $p = 0,002$ ) y una reducción del riesgo del 8 % en la mortalidad por todas las causas y hospitalización por episodios cardiovasculares ( $p = 0,036$ ), en comparación con la dosis baja. Se observó una reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas (8 %;  $p = 0,128$ ) y de mortalidad por episodios

cardiovasculares (10 %;  $p = 0,073$ ). En un análisis retrospectivo, el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca se redujo un 24 % ( $p = 0,002$ ) en los pacientes tratados con una dosis elevada de lisinopril, en comparación con la dosis baja. Los beneficios sintomáticos fueron semejantes en los pacientes tratados con dosis elevadas y bajas de lisinopril.

Los resultados del estudio mostraron que los perfiles globales de acontecimientos adversos de los pacientes que fueron tratados con dosis elevadas o bajas de lisinopril eran similares, tanto en cuanto a su naturaleza como a su número. Los acontecimientos previstos por la inhibición de la ECA, como la hipotensión o la alteración de la actividad renal, fueron controlables y solo en raras ocasiones condujeron a la retirada del tratamiento. La tos fue menos frecuente en los pacientes que recibieron dosis elevadas de lisinopril que los que fueron tratados con una dosis baja.

En el estudio GISSI-3, en el que se empleó un diseño factorial  $2 \times 2$  para comparar los efectos de lisinopril y trinitrato de glicerilo, administrados en monoterapia o en combinación durante 6 semanas, frente al control, en 19.394 pacientes a quienes se les administró el tratamiento en las 24 horas posteriores a un infarto agudo de miocardio, el lisinopril produjo una reducción de la mortalidad estadísticamente significativa del 11 %, en comparación con el control ( $2p = 0,03$ ). La reducción del riesgo con trinitrato de glicerilo no tuvo relevancia, pero la combinación de lisinopril y trinitrato de glicerilo produjo una disminución significativa del riesgo de mortalidad del 17 %, en comparación con el control ( $2p = 0,02$ ). En los subgrupos de pacientes de edad avanzada (edad > 70 años) y de sexo femenino, definidos previamente como pacientes con un riesgo elevado de mortalidad, se observó un beneficio relevante en un criterio de valoración combinado de mortalidad y actividad cardíaca. El criterio de valoración combinado para todos los pacientes, así como en los subgrupos en riesgo elevado, a los 6 meses también se observó un beneficio significativo en aquellos que fueron tratados con lisinopril o lisinopril + trinitrato de glicerilo durante 6 semanas, lo que indica un efecto preventivo del lisinopril. Al igual que se prevería con cualquier tratamiento vasodilatador, los aumentos de las incidencias de hipotensión e insuficiencia renal se asociaron al tratamiento con lisinopril, aunque no estuvieron relacionadas con un aumento proporcional de la mortalidad.

En un ensayo clínico con enmascaramiento doble, aleatorizado y multicéntrico, en el que se comparó el lisinopril con un bloqueante de los canales de calcio en 335 pacientes hipertensos con diabetes *mellitus* de tipo 2 y una nefropatía incipiente caracterizada por microalbuminuria, la dosis de 10-20 mg de lisinopril, administrada una vez al día durante 12 meses, redujo la tensión arterial sistólica/diastólica en 13/10 mm Hg y la tasa de excreción de albúmina en la orina en un 40 %. Al compararse con el bloqueante de los canales de calcio, que produjo una reducción semejante de la tensión arterial, los pacientes que recibieron lisinopril mostraron una reducción significativamente mayor de la tasa de excreción de albúmina en la orina, lo que arrojó datos indicativos de que la acción inhibidora de la ECA del lisinopril redujo la microalbuminuria mediante un mecanismo directo en los tejidos renales, además de su efecto hipotensor.

El tratamiento con lisinopril no afecta al control glucémico, tal como se mostró por la ausencia de un efecto relevante en los niveles de glucohemoglobina ( $HbA_{1c}$ ).

#### *Fármacos que actúan en 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* de tipo 2, acompañadas de datos indicativos de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad ni los resultados renales o cardiovasculares, además de observarse un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos

resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma simultánea IECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

*ALTITUDE (Aliskirén Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints)* fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a un tratamiento normalizado con un inhibidor de la enzima convertora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular o las dos. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento del riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron 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 ensayo clínico en el que participaron 115 pacientes pediátricos con hipertensión, con edades comprendidas entre 6 y 16 años, los pacientes con un peso inferior a 50 kg recibieron 0,625 mg, 2,5 mg o 20 mg de lisinopril una vez al día, y los pacientes que pesaban 50 kg o más recibieron 1,25 mg, 5 mg o 40 mg de lisinopril una vez al día. Transcurridas 2 semanas, el lisinopril administrado una vez al día redujo la tensión arterial mínima de forma dependiente de la dosis, con la consiguiente eficacia antihipertensora que se demostró con dosis mayores de 1,25 mg.

Este efecto se confirmó en una etapa de retirada del tratamiento, en la que la tensión diastólica aumentó alrededor de 9 mm Hg en los pacientes que fueron aleatorizados al grupo de placebo, comparado con los que fueron asignados aleatoriamente a los grupos de mantenimiento de dosis medias y elevadas de lisinopril. El efecto antihipertensor dependiente de la dosis de lisinopril fue uniforme en los distintos subgrupos demográficos: edad, estadio de Tanner, sexo y grupo étnico.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

El lisinopril es un IECA no sulfidrílico activo por vía oral.

### Absorción

Tras la administración oral de lisinopril, las concentraciones séricas máximas se alcanzan a las 7 horas aproximadamente, aunque existe una tendencia a un pequeño retraso temporal en la consecución de estas concentraciones séricas máximas en pacientes con infarto agudo de miocardio. Según la recuperación urinaria, el grado medio de absorción de lisinopril es de aproximadamente el 25 %, con una variabilidad entre pacientes del 6-60 % en el intervalo de dosis estudiado (5-80 mg). La biodisponibilidad absoluta se reduce en un 16 % en pacientes con insuficiencia cardíaca. La absorción de lisinopril no se ve afectada por la presencia de alimentos.

### Distribución

El lisinopril no parece unirse a proteínas séricas distintas de la enzima convertora de la angiotensina (ECA) en circulación. Los estudios realizados en ratas indican que el lisinopril apenas atraviesa la barrera hematoencefálica.

### Eliminación

El lisinopril no se metaboliza y se excreta totalmente inalterado en la orina. Tras la administración múltiple, el lisinopril posee una semivida de acumulación eficaz de 12,6 horas. La eliminación de lisinopril en sujetos sanos es de aproximadamente 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 representa, probablemente, una unión saturable a la ECA y no es proporcional a la dosis.

### Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática en pacientes cirróticos tuvo como resultado una reducción de la absorción de lisinopril (alrededor del 30 %, determinada por la recuperación en la orina), aunque también un aumento de la exposición (aproximadamente del 50 %), en comparación con sujetos sanos, debido a la disminución de la eliminación.

#### Insuficiencia renal

La insuficiencia renal disminuye la eliminación de lisinopril, que se excreta a través de los riñones, pero esta reducción llega a ser importante desde el punto de vista clínico solo cuando la tasa de filtración glomerular se encuentra por debajo de 30 ml/min. En la insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30-80 ml/min), el AUC media solo aumentó un 13 %, mientras que en la insuficiencia renal grave se observó un aumento del AUC media de 4,5 veces (aclaramiento de creatinina de 5-30 ml/min).

El lisinopril se puede eliminar mediante diálisis. Durante 4 horas de hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas de lisinopril disminuyeron en un 60 % de media y una eliminación de diálisis comprendida entre 40 y 55 ml/min.

#### Insuficiencia cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca están más expuestos al lisinopril, en comparación con sujetos sanos (un aumento medio del AUC del 125 %), pero, según la recuperación de lisinopril en la orina, se produce una reducción de la absorción de aproximadamente el 16 %, comparada con los sujetos sanos.

#### Población pediátrica

El perfil farmacocinético de lisinopril se estudió en 29 pacientes pediátricos hipertensos, con edades comprendidas entre 6 y 16 años y una TFG superior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Después de dosis de 0,1-0,2 mg/kg, las concentraciones plasmáticas máximas de lisinopril en el estado de equilibrio se produjeron en el plazo de 6 horas, y el grado de absorción según la recuperación en la orina fue de alrededor del 28 %. Estos valores son semejantes a los obtenidos previamente en los adultos.

Los valores del AUC y la C<sub>max</sub> en la población pediátrica fueron coherentes con los observados en los adultos.

#### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada presentan mayores niveles sanguíneos y mayores valores del área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo (un aumento de aproximadamente el 60 %) que las de los sujetos de menor edad.

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

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, como clase de fármacos, han demostrado que inducen la aparición de efectos adversos en el desarrollo fetal tardío, provocando muerte fetal y defectos congénitos, en especial, con afectación del cráneo. También se han notificado casos de fetotoxicidad, retraso en el crecimiento intrauterino y conducto arterioso permeable. Se cree que estas anomalías en el desarrollo se deben en parte a una acción directa de los IECA en el sistema renina-angiotensina fetal y, en parte, a la isquemia resultante de la hipotensión materna y las disminuciones del flujo sanguíneo de la placenta al feto y el aporte de oxígeno y nutrientes al feto.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Hidrogenofosfato de calcio (E-341)  
Almidón de maíz  
Manitol (E-421)  
Crospovidona (E-1202)  
Sílice coloidal anhidra (E-551)  
Estearato de magnesio (E-572)

## 6.2 Incompatibilidades

No procede.

## 6.3 Periodo de validez

Lisinopril Grindeks 5 mg comprimidos EFG:

18 meses

Lisinopril Grindeks 10 mg y Lisinopril Grindeks 20 mg comprimidos EFG:

2 años

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Lisinopril Grindeks 5 mg comprimidos EFG:

Conservar por debajo de 30 °C.

Lisinopril Grindeks 10 mg y Lisinopril Grindeks 20 mg comprimidos EFG:

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de Aluminio/PVC/PVDC.

Cada blíster contiene 10 o 14 comprimidos.

Cada caja de cartón contiene 14, 28, 30, 56, 60, 84 o 98 comprimidos.

Puede 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

AS GRINDEKS

Krustpils iela 53, Riga, LV-1057, Letonia

Tel.: (+371) 67083205

Fax: (+371) 67083505

Correo electrónico: grindeks@grindeks.lv

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

[Para completar a nivel nacional]

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

Abril 2023

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

Enero/2023

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