

ANEXO III

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO MODIFICADO DEL ESTADO MIEMBRO DE REFERENCIA

Nota: Este RCP es el que estaba anexo a la Decisión de la Comisión de esta remisión conforme al Artículo 7(5) sobre Lisinopril Biochemie y nombres relacionados. Los textos eran correctos en ese momento.

Después de la Decisión de la Comisión, las autoridades competentes de los Estados Miembros actualizarán convenientemente la información del producto. Por tanto, este RCP puede no representar necesariamente el texto actual.

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Marca de fantasía 5 mg comprimidos
Marca de fantasía 10 mg comprimidos
Marca de fantasía 20 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido contiene 5 mg, 10 mg o 20 mg de lisinopril, respectivamente, en forma de dihidrato de lisinopril.

Ver los excipientes en la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Los comprimidos con 5 mg son de color blanco, redondos, no recubiertos, planos con un diámetro de 8 mm y ranurados a ambos lados.

Los comprimidos con 10 mg son de color rosa claro, redondos, no recubiertos, biconvexos con un diámetro de 7 mm y una ranura.

Los comprimidos con 20 mg son de color rosa, redondos, no recubiertos, biconvexos con un diámetro de 9 mm y una ranura.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión

Puede utilizarse solo o concomitantemente con otras clases de agentes antihipertensivos, p. ej. diuréticos tiazídicos.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en combinación con diuréticos no ahorradores de potasio, y en caso necesario con digital.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio, en pacientes hemodinámicamente estables dentro de las 24 horas siguientes al infarto (presión sistólica > 100 mm Hg, creatinina en suero < 177 micromol/l (2,0 mg/10 ml) y proteinuria < 500 mg/24 h).

Lisinopril debe administrarse como suplemento del tratamiento estándar habitual del infarto de miocardio (nitratos, trombolíticos, ácido acetil salicílico y agentes β -bloqueantes).

Complicaciones renales de la Diabetes Mellitus

Tratamiento de las complicaciones renales de la diabetes mellitus en pacientes hipertensos con Diabetes Mellitus Tipo II y nefropatía incipiente.

4.2 Posología y forma de administración

Precaución:

Pueden observarse distintas dosis hipotensivas iniciales en el grupo de pacientes con riesgo elevado (pacientes con deplección de sal y/o volumen, es decir tras diálisis, vómitos, diarreas o con tratamiento concomitante con otros diuréticos, pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión severa o hipertensión renovascular). Los pacientes con deplección de sal y/o volumen deben, si es posible, tener estas condiciones corregidas, antes de iniciar el tratamiento, es posible que los diuréticos tengan que interrumpirse, o bien que haya de reducirse la dosis durante 2 a 3 días antes de iniciar un tratamiento con inhibidores de la ECA, y el tratamiento debe iniciarse con la dosis individual más baja de 2,5 mg de lisinopril (medio comprimido de 5 mg) por la mañana.

Los pacientes con riesgo elevado de hipotensión severa aguda deben controlarse estrechamente por un médico, preferiblemente en un hospital, durante el tiempo correspondiente al efecto máximo esperado tras la administración de la primera dosis (generalmente un mínimo de 8 horas), así como cada vez que se aumente la dosis del inhibidor de la ECA y/o del diurético. Esto también concierne a los pacientes con angina de pecho o enfermedad cerebrovascular, donde un gran descenso de la presión sanguínea puede causar un infarto de miocardio o una trombosis cerebral.

En los pacientes con hipertensión maligna o enfermedad cardíaca severa, el tratamiento y el ajuste de la dosis deben realizarse en un hospital.

A no ser que se prescriba lo contrario, se recomienda la siguiente posología:

Hipertensión arterial

La dosis inicial recomendada es de 5-10 mg por la mañana. Esta dosis debe ser titulada hasta alcanzar el máximo control de la presión sanguínea. El intervalo de tiempo entre los incrementos de dosis debe ser de un mínimo de 3 semanas.

La dosis habitual de mantenimiento es de 20 mg de lisinopril una vez al día, si bien pueden administrarse dosis de hasta 80 mg una vez al día.

En caso de función renal disminuida, insuficiencia cardíaca, en pacientes que no toleran una interrupción del tratamiento con diuréticos, en pacientes con deplección de sal y/o volumen (es decir tras vómitos, diarreas o tratamiento con diuréticos), en pacientes con hipertensión severa o hipertensión renovascular y en los pacientes de edad avanzada, se requiere una dosis inicial baja (2,5 mg lisinopril por la mañana).

Insuficiencia cardíaca

Lisinopril puede administrarse como suplemento a un tratamiento en curso con diuréticos y digital.

La dosis inicial es de 2,5 mg de lisinopril por la mañana. La dosis de mantenimiento debe titularse paso a paso con aumentos de 2,5 mg cada vez.

El aumento de la dosis dependerá de la respuesta del paciente al tratamiento.

El intervalo de tiempo entre los incrementos de dosis debe ser de un mínimo de 2 semanas y preferiblemente de 4 semanas. La dosis habitual de mantenimiento es de 5-20 mg una vez al día. No debe excederse la dosis diaria máxima de 35 mg de lisinopril (ver nota de precaución arriba)

Infarto agudo de miocardio

Lisinopril debe administrarse como suplemento del tratamiento estándar general del infarto de miocardio.

El tratamiento con lisinopril debe iniciarse dentro de las 24 horas tras la aparición de los síntomas siempre que el paciente esté hemodinámicamente estable. La dosis inicial de lisinopril es de 5 mg y

posteriormente 5 mg tras 24 horas, 10 mg tras 48 horas, y en adelante 10 mg una vez al día. Los pacientes con presión sanguínea sistólica baja (120 mmHg o menor) deben ser tratados con una dosis baja – 2,5 mg (ver sección 4.4) al inicio del tratamiento o durante los primeros tres días tras el infarto. En caso de hipotensión (presión sanguínea sistólica menor de 100 mmHg), puede administrarse una dosis de mantenimiento diaria máxima de 5 mg, con una posible reducción a 2,5 mg. Si la hipotensión persiste (presión sanguínea sistólica menor de 90 mmHg durante más de 1 hora) a pesar de la reducción de la dosis a 2,5 mg de lisinopril al día, debe interrumpirse la administración de lisinopril.

El tratamiento debe continuarse durante 6 semanas. La dosis de mantenimiento más baja es de 5 mg de lisinopril diarios. Los pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca deben continuar el tratamiento (ver sección 4.4).

Lisinopril es compatible con la administración intravenosa o transdérmica de nitroglicerina.

Complicaciones renales de la diabetes mellitus

En pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo II, la dosis diaria es de 10 mg de Lisinopril una vez al día, la cual se puede aumentar a 20 mg una vez al día si fuera necesario para obtener una presión arterial diastólica en reposo inferior a 90 mmHg.

Posología en insuficiencia renal moderada

Aclaramiento de creatinina de 30 a 70 ml/min en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años):

La dosis inicial es de 2,5 mg de lisinopril por la mañana. La dosis habitual de mantenimiento es de 5 a 10 mg de lisinopril diarios, dependiendo de la respuesta sobre la presión arterial. No deberá excederse la dosis máxima de 20 mg de lisinopril diarios.

Se recomienda interrumpir la administración de diuréticos 2 o 3 días antes de iniciar la terapia con lisinopril. La posibilidad de efectos hipotensivos con lisinopril puede minimizarse bien interrumpiéndose los diuréticos o aumentando la ingesta de sal antes de iniciar el tratamiento con lisinopril.

Lisinopril puede tomarse independientemente de la comida, pero debería tomarse con suficiente líquido. Lisinopril deberá tomarse sólo una vez al día.

Niños

No se ha establecido la eficacia y la seguridad en niños. Por lo tanto su uso no está recomendado.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a lisinopril, excipientes u otros inhibidores de la ECA.
- Historial previo de edema angioneurótico relacionado con el tratamiento con un inhibidor de la ECA, edema angioneurótico heredado o idiopático (ver sección 4.4).
- Estenosis hemodinámica relevante en las válvulas aorta o mitral o cardiomiopatía hipertrófica
- Presión arterial sistólica <100 mmHg antes del inicio del tratamiento con lisinopril.
- Embarazo o lactancia (ver sección 4.6)
- Uso concomitante de lisinopril y membranas altamente permeables de poli(acrilnitrilo 2-metilalil sulfonato sódico) (es decir AN69) para diálisis de crisis implica un riesgo de reacciones anafilácticas (reacciones de hipersensibilidad hasta shock). Por tal motivo, se evitará esta combinación utilizando otros fármacos distintos a los inhibidores de la ECA para el tratamiento de la hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, o utilizando otras membranas para diálisis (ver sección 4.4).
- Shock cardiogénico
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.)
- Pacientes hemodinámicamente inestables tras infarto agudo de miocardio.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con lisinopril debe iniciarse en un hospital, en caso de pacientes que reciban dosis elevadas o repetidas de diuréticos (> 80 mg furosemina), pacientes con hipovolemia, hiponatremia (sodio sérico < 130 mmol/l), hipotensión preexistente, insuficiencia cardíaca inestable, insuficiencia renal o pacientes bajo terapia con dosis elevadas de vasodilatadores así como en pacientes de 70 años o mayores.

Hipotensión

Lisinopril puede causar una disminución sustancial de la presión arterial, especialmente tras la primera dosis. Es raro observar una hipotensión sintomática en pacientes con hipertensión no complicada. Es más probable que ocurra en pacientes con disminución de volumen como resultado del tratamiento con diuréticos, dieta pobre en sal, diálisis, diarrea o vómitos. Se ha observado principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca severa con o sin insuficiencia renal concomitante. Ello es más probable en pacientes tratados con dosis elevadas de diuréticos de asa o en pacientes con hiponatremia o disminución de la función renal. En estos pacientes el tratamiento debe iniciarse bajo estricto control médico, preferentemente en un hospital, con dosis bajas, titulación cuidadosa de la dosis y control concomitante de la función renal y los niveles de potasio sérico. Siempre que sea posible, se cesará el tratamiento con diuréticos de forma temporal. Lo mismo es válido en pacientes con lesiones cerebrovasculares o cardio-isquémicas, en los cuales una excesiva hipotensión puede causar infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

En caso de hipotensión, se colocará al paciente en posición supina. Puede ser necesario la administración de volumen con salino normal intravenoso. Puede ser necesario administrar atropina para el tratamiento de bradicardia asociada. La aparición de la hipotensión tras la dosis inicial, no excluye una posterior dosificación cuidadosa una vez se haya tratado la hipotensión de forma eficaz.

Si en pacientes con enfermedades cardíacas una hipotensión no aguda se convierte en sintomática, puede ser necesaria una reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con diuréticos y/o lisinopril.

Siempre que sea posible, el tratamiento con diuréticos deberá interrumpirse de 2 a 3 días antes de iniciar el tratamiento con lisinopril.

Hipotensión en infarto agudo de miocardio

No debe iniciarse el tratamiento con lisinopril en pacientes con infarto agudo de miocardio, si existe riesgo de una ulterior exacerbación hemodinámica grave tras tratamiento con un vasodilatador. Esto es válido para pacientes con una presión sanguínea sistólica de 100 mmHg o menos, o con shock cardiogénico. Deberá reducirse la dosis de mantenimiento a 5 mg o temporalmente a 2,5 mg, si la presión sanguínea sistólica es de 100 mmHg o menos. El tratamiento de pacientes con infarto agudo de miocardio con lisinopril puede causar hipotensión grave.

En caso de hipotensión persistente (presión sanguínea sistólica < 90 mmHg durante más de 1 hora), deberá interrumpirse el tratamiento con lisinopril.

Los pacientes con función cardíaca gravemente disminuida tras un infarto agudo de miocardio deberán tomar lisinopril, sólo si están hemodinámicamente estables.

Hipertensión renovascular/ estenosis arterial renal

Se produce un incremento del riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal, cuando se utiliza lisinopril en el tratamiento de pacientes con hipertensión renovascular y estenosis arterial renal bilateral preexistente o estenosis arterial en un solo riñón.

El tratamiento con diuréticos puede ser una causa que contribuya a ello. Puede producirse una pérdida de función renal con mínimos cambios en la creatinina sérica, incluso en pacientes con estenosis arterial renal unilateral. En estos pacientes el tratamiento deberá iniciarse en un hospital,

cuidadosamente supervisado por un médico, con dosis bajas y con una titulación cuidadosa de la dosis. Deberá interrumpirse el tratamiento con diuréticos y controlar la función renal durante la primera semana de tratamiento.

Insuficiencia renal

Lisinopril está contraindicado en pacientes con función renal gravemente disminuida (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.) (ver sección 4.3). Lisinopril debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, en los cuales pueden ser necesarias menos dosis o más bajas (ver sección 4.2). Pueden darse cambios en la función renal en individuos susceptibles debido a la inhibición del sistema de renina-angiotensina-aldosterona. Debe realizarse una monitorización estrecha de la función renal durante la terapia según se crea necesario en estos pacientes con insuficiencia renal. El fallo renal relacionado con lisinopril se observa principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o con una enfermedad renal subyacente, inclusive estenosis arterial renal. El fallo renal relacionado con lisinopril normalmente es reversible si se detecta inmediatamente y se trata de forma apropiada.

En algunos pacientes sin aparente enfermedad renal preexistente, se han observado incrementos de la urea en sangre y de la creatinina sérica, cuando se administra un diurético concomitantemente. En esta situación puede ser necesario disminuir la dosis de lisinopril y/o interrumpir el tratamiento del diurético.

En caso de infarto agudo de miocardio, el tratamiento con lisinopril no debe indicarse en pacientes que muestren signos de función renal disminuida, definida como con una concentración de creatinina sérica de > 177 micromol/l (2,0 mg/10 ml) y/o proteinuria de más de 500 mg/24h. Si se desarrolla una disminución de la función renal durante el tratamiento con lisinopril (aclaramiento de creatinina sérica < 30 ml/min o el doble de los valores antes del tratamiento), el tratamiento con lisinopril deberá interrumpirse.

No hay experiencia en relación a la administración de lisinopril en pacientes trasplantados de riñón. Por lo tanto el tratamiento con lisinopril no está recomendado.

Hemodiálisis

El uso concomitante de lisinopril y membranas altamente permeables de poli(acrilnitrilo, 2-metilalil-sulfonato sódico) (es decir AN69) durante la diálisis o hemofiltración, hace posible que se experimenten reacciones anafilácticas tales como edema en la cara, rubor, hipotensión y disnea a los pocos minutos de iniciar la hemodiálisis. Se recomienda utilizar membranas alternativas de diálisis o un tratamiento de la hipertensión o la insuficiencia cardíaca con fármacos antihipertensivos alternativos (ver sección 4.3).

Hiperpotasemia

Puede producirse hiperpotasemia durante el tratamiento con lisinopril, especialmente en pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca. No se recomiendan suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio, debido a que pueden provocar un incremento significativo en el potasio sérico. Si se cree necesario el uso concomitante de los agentes arriba mencionados, éstos deberán utilizarse con una monitorización frecuente del potasio sérico.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario, en general, no responden a los fármacos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por ello, no se recomienda el uso de lisinopril.

Proteinuria

Puede ocurrir, especialmente en pacientes con función renal disminuida o que, tomen relativamente grandes dosis de lisinopril. Lisinopril sólo debe administrarse tras la evaluación crítica del riesgo/beneficio del tratamiento en pacientes con proteinuria importante (más de 1 g/día) y deben controlarse regularmente los parámetros clínicos así como los parámetros de laboratorio.

Pacientes de edad avanzada

Algunos pacientes de edad avanzada pueden reaccionar en mayor grado a los inhibidores de la ECA que los pacientes jóvenes. Se recomienda administrar una dosis inicial baja (2,5 mg de lisinopril) y realizar controles al comienzo del tratamiento de la presión sanguínea, de la evaluación de la función renal y/o de los parámetros de laboratorio más representativos.

Desensibilización/aféresis lipídica LDL

El uso de un inhibidor de la ECA durante la aféresis LDL (lipoproteínas de baja densidad) con dextrano sulfato puede dar lugar a reacciones anafilácticas fatales.

Las reacciones anafilácticas fatales (es decir caída de la presión sanguínea, disnea, vómitos, reacciones alérgicas de la piel) pueden también ocurrir con la administración concomitante de lisinopril y un tratamiento de desensibilización al veneno de insectos (es decir picaduras de avispas y abejas).

Si es necesario un tratamiento para la aféresis LDL o para la desensibilización al veneno de insectos, lisinopril debe sustituirse temporalmente por otros fármacos (no inhibidores de la ECA) para el tratamiento de la hipertensión o la insuficiencia cardíaca.

Edema angioneurótico (ver sección 4.3)

En pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la ECA, lisinopril inclusive, puede ocurrir edema angioneurótico en cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento. Esto puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, sin embargo, en casos raros se desarrolla angioedema tras tratamiento de larga duración con un inhibidor de la ECA. En estos casos, el tratamiento con lisinopril debe interrumpirse inmediatamente y sustituirse por un agente perteneciente a otra clase de productos.

En los casos en los que la hinchazón se limite a la cara y labios, la hinchazón normalmente cesa sin tratamiento; sin embargo, pueden utilizarse antihistamínicos para aliviar los síntomas.

Los pacientes que hayan presentado un edema angioneurótico previo no relacionado con el tratamiento con un inhibidor de la ECA pueden presentar un incremento del riesgo de desarrollar un edema angioneurótico tras la administración de un inhibidor de la ECA. Un edema angioneurótico con implicación de lengua, glotis y/o laringe puede provocar la muerte. Debe iniciarse una terapia de emergencia, incluyendo, pero no limitado necesariamente a inmediata inyección subcutánea de 0,3 a 0,5 mg de una solución de adrenalina epinefrina 1:1000 o una administración intravenosa lenta de adrenalina 1 mg/ml (vigilar los coágulos y las instrucciones de dilución), con control del ECG y de la presión sanguínea. Se requiere la hospitalización de los pacientes. Debe iniciarse un control apropiado durante un mínimo de 12 a 24 horas para asegurar que los síntomas han desaparecido completamente antes de dar de alta al paciente.

Los inhibidores del ECA causan mayor número de angioedema en pacientes de color que en pacientes blancos.

Estenosis aórtica/hipertrofia miocárdica

Los inhibidores de la ECA han de utilizarse con precaución en pacientes con una obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. Lisinopril está contraindicado si la hipertrofia es hemodinámicamente importante.

Neutropenia/agranulocitosis

El riesgo de neutropenia parece ser dosis- y tipo- relacionado y es dependiente del estado clínico del paciente. Ello se observa raramente en pacientes con hipertensión no complicada, pero puede ocurrir en pacientes con algún grado de disfunción renal, especialmente si está combinado con enfermedad vascular del colágeno (es decir lupus eritematoso sistémico o esclerodermia) y tratamiento simultáneo con agentes inmunosupresores. Los glóbulos blancos de estos pacientes deben controlarse

regularmente. La neutropenia/agranulocitosis son reversibles después de interrumpir el tratamiento con el inhibidor ECA.

Tos

Se ha comunicado la aparición de tos durante el tratamiento con inhibidores de la ECA. La tos generalmente es seca y no productiva y desaparece tras la interrupción del tratamiento.

Cirugía /anestesia

Lisinopril puede causar hipotensión o incluso shock hipotenso en pacientes sometidos a una intervención de cirugía mayor o durante la anestesia a través del aumento de otros potenciales hipotensores. Esta hipotensión puede corregirse con expansores del volumen (ver sección 4.5). El tratamiento con lisinopril debe interrumpirse el día antes de la operación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos

Cuando un diurético se administra conjuntamente con lisinopril, los efectos antihipertensivos son generalmente aditivos.

Los pacientes que están siendo tratados con diuréticos y especialmente aquellos que están depleccionados en cuanto sal y/o volumen, pueden experimentar una reducción excesiva de la presión sanguínea, después de iniciar la terapia con lisinopril. La posibilidad de hipotensión sintomática durante el tratamiento con lisinopril puede minimizarse con la discontinuación de los diuréticos antes de iniciar el tratamiento con lisinopril (ver secciones 4.2 y 4.4), incrementando la toma de volumen y sal antes de la administración e iniciando la terapia con las dosis más bajas del inhibidor del ECA. Incrementos posteriores en la dosificación deben realizarse con precaución.

Diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio

Los diuréticos ahorradores de potasio pueden dar lugar a un efecto aditivo del aumento de potasio, especialmente en caso de función renal reducida. Los inhibidores de la ECA atenúan la pérdida diurética inducida de potasio. La administración de diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, triamterene o amilorida), suplementos de potasio o sustitutivos de sales los cuales contengan potasio pueden originar un aumento significativo del potasio sérico. Si debido a una hipopotasemia demostrada se considera necesario el tratamiento con lisinopril y los fármacos antes mencionados, debe tenerse precaución y realizar controles frecuentes del potasio sérico.

Cloruro sódico

Reduce la disminución de la presión sanguínea y los síntomas de la insuficiencia cardíaca y mejora el efecto de lisinopril.

Agentes antihipertensivos

Refuerzan el efecto antihipertensivo de lisinopril.

Analgésicos y agentes antiinflamatorios (es decir ácido acetilsalicílico, indometacina)

Pueden reducir el efecto antihipertensivo de lisinopril.

Litio

La administración concomitante de inhibidores de ECA con litio puede reducir la excreción de litio. Los niveles séricos de litio deben por lo tanto monitorizarse estrictamente, si se van a usar sales de litio. La posología debe adaptarse cuando sea necesario.

Alcohol

Los inhibidores de la ECA aumentan los efectos del alcohol. El alcohol refuerza los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.

Anestésicos/narcóticos/hipnóticos

Los inhibidores del ECA pueden aumentar el efecto hipotensor de ciertos productos medicinales anestésicos (el anestesta debe estar informado del tratamiento con lisinopril).

Simpaticomiméticos

Pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA. Los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente para confirmar que se obtenga el efecto deseado.

El riesgo de leucopenia se encuentra aumentado en tratamientos concomitantes con alopurinol, citostáticos o agentes inmunosupresores, corticoides sistémicos o procainamida.

Antidiabéticos orales (es decir sulfonilureas/biguanidas), insulina

Los inhibidores de la ECA pueden reforzar el efecto hipoglucémico de los antidiabéticos, especialmente durante las primeras semanas del tratamiento de combinación.

Antiácidos

Pueden disminuir la biodisponibilidad de los inhibidores de la ECA.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

La administración de un agente antiinflamatorio no esteroideo puede reducir el efecto antihipertensivo del lisinopril. Lisinopril ejerce un efecto aditivo en el aumento del potasio sérico, mientras que la función renal puede disminuir. Estos efectos son en principio reversibles y ocurren especialmente en pacientes con la función renal comprometida.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo: lisinopril está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

En humanos no se han realizado estudios apropiados y bien controlados. Los inhibidores de la ECA atraviesan la placenta y pueden originar daño fetal y enfermedad neonatal y muerte cuando se administran a mujeres embarazadas.

Si los embriones se exponen a los inhibidores de la ECA durante el segundo o tercer trimestre, ello puede originar hipotensión neonatal, fallo renal, deformidades de la cara o cráneo y/o muerte. Se han detectado oligohidramnios en la madre, lo que refleja una disminución de la función renal fetal. También se ha relacionado con oligohidramnios un acortamiento de las extremidades, deformidades del cráneo, desarrollo de pulmones hipoplásticos e inhibición del crecimiento intrauterino.

Los recién nacidos que han sido expuestos durante su desarrollo embrionario a los inhibidores de la ECA deben controlarse estrechamente con respecto a la hipotensión, oliguria e hiperpotasemia. En caso de oliguria, debe iniciarse un tratamiento de la presión sanguínea y de la perfusión renal.

Se ha observado inhibición del crecimiento intrauterino, parto prematuro, ductus arteriovenoso abierto y muerte fetal, si bien no se ha esclarecido si ello es causa de una inhibición de la ECA o bien de una enfermedad subyacente de la madre.

Se desconoce si el feto se ve influenciado negativamente si la exposición a los inhibidores de la ECA se limita al primer trimestre. Las mujeres que queden embarazadas durante un tratamiento con un inhibidor de la ECA deben ser informadas acerca del posible riesgo para el feto.

Lactancia: Los inhibidores de la ECA se excretan con la leche materna. No se ha investigado su efecto sobre el lactante. Cuando la madre recibe un tratamiento con un inhibidor de la ECA, no se recomienda la lactancia materna.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay estudios respecto al efecto sobre la capacidad de conducir. Respecto a la conducción de coches y manejo de maquinaria ha de tenerse en consideración que puede aparecer mareo y fatiga.

4.8 Reacciones adversas

Durante el tratamiento con lisinopril y otros inhibidores de la ECA se han observado las siguientes reacciones adversas:

Sistema cardiovascular

Ocasionalmente puede aparecer hipotensión al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis de lisinopril y/o diurético. Esto se observa especialmente en pacientes con riesgo elevado, es decir pacientes con deplección de sal o volumen tras un tratamiento con un diurético, insuficiencia cardíaca e hipertensión grave o hipertensión renal. Pueden aparecer síntomas como mareo, sensación de fatiga, alteraciones en la visión, raramente acompañadas por pérdida de consciencia (síncope).

Se han comunicado casos individuales de taquicardia, palpitaciones, arritmias, dolor de pecho, angina de pecho, infarto agudo de miocardio, casos de isquemia transitoria y hemiplejia para los inhibidores de la ECA en relación a un gran descenso de la presión sanguínea.

Si lisinopril se administra a pacientes con infarto agudo de miocardio, ocasionalmente puede ocurrir un bloqueo AV de segundo o tercer grado y/o hipotensión severa y/o fallo renal, en raros casos shock cardiogénico - especialmente en las primeras 24 horas.

Riñones

Puede presentarse o intensificarse una insuficiencia renal. Se han comunicado casos individuales de fallo renal agudo. Se ha observado proteinuria, parcialmente con reducción simultánea de la función renal.

Sistema respiratorio

Ocasionalmente puede aparecer tos seca, dolor de garganta, ronquera y bronquitis, raramente disnea, sinusitis, rinitis, broncoespasmos/asma, infiltración pulmonar, estomatitis, glositis y sequedad de boca.

En casos individuales se ha producido un bloqueo fatal de las vías respiratorias superiores a consecuencia de un edema angioneurótico (ver sección 4.4).

Casos aislados de alveolitis alérgica (neumonía eosinofílica) se han relacionado al tratamiento con lisinopril.

Tracto gastrointestinal/hígado

Ocasionalmente puede aparecer náusea, dolor abdominal e indigestión, raramente vómitos, diarrea, constipación y pérdida de apetito.

Los inhibidores de la ECA en raros casos pueden dar lugar a un síndrome icterico, necrosis hepática aguda súbita y muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. Si durante el tratamiento con inhibidores de la ECA aparece ictericia, debe interrumpirse el tratamiento y el paciente ha de ser examinado por un médico.

Se han descrito casos individuales de insuficiencia hepática, hepatitis, disminución de la función hepática, pancreatitis e ileitis.

Piel, vasos

Ocasionalmente pueden producirse reacciones alérgicas cutáneas tales como rash, prurito, urticaria y edema angioneurótico en la cara, labios y/o extremidades.

Casos aislados de reacciones cutáneas graves que incluyen pénfigo, eritema, dermatitis exfoliativa, síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Las reacciones cutáneas pueden estar acompañadas de fiebre, mialgia, artralgia, vasculitis, eosinofilia, leucocitosis, y/o ANA positivo. En caso que se sospeche una reacción cutánea grave, se consultará inmediatamente al médico responsable y se interrumpirá el tratamiento con lisinopril.

Se han descrito casos individuales de cambios en la piel parecidos a la psoriasis, fotosensibilidad, enrojecimiento, tendencia a la hinchazón, alopecia, onicolisis y empeoramiento de la enfermedad de Raynaud.

Sistema nervioso

Ocasionalmente cefalea y fatiga. Raramente somnolencia, depresión, alteraciones del sueño, impotencia, neuropatía periférica con parestesia, alteraciones en el sentido del equilibrio, convulsiones musculares, nerviosismo, confusión, tinitus, visión borrosa, alteraciones del sentido del gusto y pérdida temporal de este sentido.

Parámetros de laboratorio (sangre, orina)

Ocasionalmente puede observarse una reducción en la hemoglobina, hematocrito, recuento de glóbulos blancos y plaquetas. Raramente ocurre anemia, trombocitopenia, neutropenia y eosinofilia.

Se han observado casos aislados de agranulocitosis y pancitopenia, especialmente en pacientes con función renal disminuida, enfermedad del colágeno o tratamiento concomitante con alopurinol, procainamida o ciertos fármacos inmunosupresores.

Se han comunicado casos de anemia hemolítica en pacientes con pérdida congénita de la enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6-PD).

En pacientes con insuficiencia renal raramente puede ocurrir insuficiencia cardíaca grave e hipertensión renovascular, un aumento de la creatinina sérica, urea sérica, potasio sérico o una caída en la concentración de sodio sérico. En pacientes diabéticos se ha observado hiperpotasemia.

En casos especiales puede aumentarse la proteinuria (ver sección 4.4).

Se ha observado casos aislados de aumento de las enzimas hepáticas y bilirubina en suero.

Observaciones especiales

Los parámetros de laboratorio antes mencionados deben controlarse antes de iniciar el tratamiento con lisinopril y regularmente durante éste.

Debe realizarse la determinación de electrolitos séricos y de la creatinina sérica así como un recuento hemático completo, especialmente durante la primera fase del tratamiento y en pacientes de riesgo elevado (pacientes con insuficiencia renal con enfermedad del colágeno) y en tratamientos concomitantes con citostáticos o inmunosupresores, alopurinol y procainamida.

Si los pacientes bajo tratamiento con lisinopril presentan síntomas de fiebre, ganglios linfáticos inflamados y/o dolor de garganta, debe realizarse lo antes posible un control de los glóbulos blancos.

4.9 Sobredosis

No se dispone de datos en humanos relativos a una sobredosis. El fenómeno más frecuente en una sobredosis sería hipotensión, donde el tratamiento habitual sería la infusión de una solución salina estándar. Lisinopril puede eliminarse de la sangre por hemodiálisis.

Tras la ingestión de una sobredosis, el paciente debe ser controlado cuidadosamente, preferiblemente en una unidad de cuidados intensivos de un hospital. Deben controlarse regularmente los electrolitos

séricos y la creatinina sérica. Deben tomarse precauciones frente a la absorción, como vaciado gástrico, administración de adsorbentes y sulfato sódico durante los 30 minutos tras la ingestión de la sobredosis y acelerar la eliminación si la sobredosis se ha ingerido recientemente.

Si se presenta hipotensión, el paciente debe ponerse en posición de shock, y debe administrarse rápidamente un suplemento intravenoso de sal y volumen. Debe considerarse el tratamiento con angiotensina II. La bradicardia debe tratarse con atropina. Debe considerarse la instalación de un marcapasos. Los inhibidores de la ECA pueden eliminarse de la circulación mediante hemodiálisis. Debe evitarse el uso de membranas altamente permeables de poliacrilnitrilo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Clasificación farmacoterapéutica

Grupo farmacoterapéutico: C 09 AA 03

Lisinopril inhibe la enzima convertora de la angiotensina (ECA). La enzima convertora de la angiotensina es una peptidil-dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I al péptido vasoactivo angiotensina II. La inhibición de la ECA da lugar a una disminución de la concentración de angiotensina II en plasma, lo que origina un aumento de la actividad de la renina en plasma (a causa de la eliminación de la retroalimentación negativa a partir de la liberación de renina) y a una secreción de aldosterona reducida.

La ECA es idéntica a la quinasa II. Por ello, lisinopril puede también bloquear la descomposición de bradiquinina, un péptido vasodepresivo potencial. No se ha elucidado en qué grado ello tiene importancia para el efecto terapéutico de lisinopril.

Si bien el mecanismo por medio del cual lisinopril disminuye la presión sanguínea, se ha anticipado ser principalmente una supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se ha observado que lisinopril también presenta un efecto antihipertensivo en pacientes con hipertensión por baja renina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En investigaciones clínicas, la determinación de la excreción urinaria ha demostrado que la fracción de absorción promedio de lisinopril es del 29% (22 al 50%) con una variabilidad inter paciente del 6 al 60% en todas las dosis ensayadas (5 a 80 mg). Se alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente 7 horas tras administración oral. La absorción de lisinopril no se ve influida por la presencia de comida en el tracto gastrointestinal.

Lisinopril no se metaboliza y la parte absorbida se excreta completamente de forma inalterada por la orina. Tras dosis repetidas, lisinopril presentó un periodo de vida media efectivo de 12,6 horas. La parte principal de lisinopril se elimina durante la fase inicial, lo que no contribuye a la acumulación del fármaco. Esta fase terminal representa probablemente una saturación de la unión a la ECA, y no es dosis proporcional. Lisinopril, obviamente, no se une a otras proteínas plasmáticas.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, sin embargo, tendieron hacia un ligero aumento del tiempo al pico de concentración plasmática. La función renal dañada reduce la excreción del lisinopril a través de los riñones. Se recomienda un ajuste de dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 70 ml/min (ver 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios con animales se han encontrado efectos relacionados con su clase farmacológica, altas dosis causan degeneración renal tubular. No se ha encontrado efecto teratogénico. La fetotoxicidad puede estar inducida en ratones y conejos relacionada con los efectos farmacológicos del fármaco. Lisinopril no ha demostrado tener un efecto mutagénico y estudios carcinogénicos no han revelado efectos adversos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol, hidrogenofosfato de calcio dihidrato, almidón de maíz pregelatinizado, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio. Además, comprimidos de 10 mg contiene una mezcla de Pigmentos PB-24823 (almidón de maíz pregelatinizado, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro y óxido de hierro amarillo) (E-172), y comprimidos de 20 mg contiene una mezcla de Pigmentos PB 24824 (almidón de maíz pregelatinizado, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro y óxido de hierro amarillo) (E-172).

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

5 mg: No conservar a temperatura superior a 25°C.

10 mg y 20 mg: Ninguna.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blister de aluminio /PVC

Comprimidos de 5 mg: 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 100x1, 200, y 500 comprimidos

Comprimidos de 10 mg: 28, 30, 100, 100x1 y 250 comprimidos.

Comprimidos de 20 mg: 14, 28, 30, 56, 98, 100, 100x1, 250, y 500 comprimidos

No se comercializarán todos los envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<Será cumplimentado según proceda>

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<Será cumplimentado según proceda>

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

<Será cumplimentado según proceda>

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

<Será cumplimentado según proceda>