

ANEXO I

RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS, DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, TITULARES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN, PRESENTACIÓN Y TAMAÑOS DEL ENVASE EN LOS ESTADOS MIEMBROS

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Envase</u>	<u>Tamaños del envase</u>
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Austria	Acemin	2.5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Austria	Acemin	5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Austria	Acemin	10 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Austria	Acemin	20 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Austria	Acemin	30 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28
Bélgica	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/56

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Envase</u>	<u>Tamaños del envase</u>
	Ophem straat,110 B-1180 Brussels Bélgica						
Bélgica	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Bélgica	Zestril	10 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28
Bélgica	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Bélgica	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/56
Bélgica	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Bélgica	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Dinamarca	Zestril	2.5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	14
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/98

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Envase</u>	<u>Tamaños del envase</u>
	Dinamarca						
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Dinamarca	Zestril	10 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/98
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Dinamarca	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/98
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Dinamarca	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	
Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finlandia	Zestril	2.5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	14
Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finlandia	Zestril	10 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/98
Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/98

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Envase</u>	<u>Tamaños del envase</u>
	FIN-02200 Espoo Finlandia						
Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finlandia	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/98
France	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil Malmaison France	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/100
Francia	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil Malmaison Francia	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/100
Alemania	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Alemania	Acerbon Aceday Listen	2.5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Alemania	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Alemania	Acerbon Aceday Listen	5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Envase</u>	<u>Tamaños del envase</u>
Alemania	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Alemania	Acerbon Aceday Listen	10 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Alemania	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Alemania	Acerbon Aceday Listen	20 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Grecia	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grecia	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	14/28
Grecia	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grecia	Zestril	10 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	14
Grecia	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	14

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Envase</u>	<u>Tamaños del envase</u>
	Greece						
Grecia	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grecia	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	14
Grecia	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grecia	Zestril	40 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	
Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	2.5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28
Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28
Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	10 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28
Irlanda	AstraZeneca UK Ltd	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Envase</u>	<u>Tamaños del envase</u>
	600 Capability Green Luton LU1 3LU						
Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	
Italia	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	14
Italia	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	10 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	14
Italia	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	14
Italia	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Envase</u>	<u>Tamaños del envase</u>
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA , rue Egide Van Ophem straat ,110 B-1180 Brussels Bélgica	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/56
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA , rue Egide Van Ophem straat ,110 B-1180 Brussels Bélgica	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/56
Países Bajos	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Países Bajos	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu y Blísters de PVC/PVDC/alu HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Envase</u>	<u>Tamaños del envase</u>
Países Bajos	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Países Bajos	Zestril	10	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu y Blísters de PVC/PVDC/alu HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30
Países Bajos	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Países Bajos	Zestril	20	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu y Blísters de PVC/PVDC/alu HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30
Países Bajos	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Países Bajos	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Envase</u>	<u>Tamaños del envase</u>
Países Bajos	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Países Bajos	Zestril	40 mg	Comprimidos	Oral		
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Noruega	Zestril	2.5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	14/100
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Noruega	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/98/100
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Noruega	Zestril	10 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/98/100
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Noruega	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/98/100

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Envase</u>	<u>Tamaños del envase</u>
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Noruega	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	14/28/56
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	10 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/56
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/56

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Envase</u>	<u>Tamaños del envase</u>
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	
España	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid España	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	60/500
España	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid España	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/500
España	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid España	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Envase</u>	<u>Tamaños del envase</u>
Suecia	Hässle Läkemedel AB S-431 86 Möndal Suecia	Zestril	2.5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	14
Suecia	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Möndal Suecia	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/98/100
Suecia	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Möndal Suecia	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	100
Suecia	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Möndal Suecia	Zestril	10 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/98/100
Suecia	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Möndal Suecia	Zestril	10 mg	Comprimidos	Oral	Tubo de polipropileno	100

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Envase</u>	<u>Tamaños del envase</u>
Suecia	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Möln dal Suecia	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/98/100
Suecia	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Möln dal Suecia	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Tubo de polipropileno	100
Suecia	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Möln dal Suecia	Zestril	30 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28/98/100
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	2.5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	5 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Envase</u>	<u>Tamaños del envase</u>
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	10 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	20 mg	Comprimidos	Oral	Blísters de PVC/alu	28
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	30	Comprimidos	Oral		

ANEXO II

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN
DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADOS
POR LA EMEA**

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE ZESTRIL Y NOMBRES ASOCIADOS (véase el Anexo I)

Cuestiones relacionadas con la calidad

No se han encontrado cuestiones importantes en relación con la calidad

Se armonizaron las especificaciones farmacéuticas del RCP, excepto las secciones que deben ser introducidas por los Estados Miembro al nivel nacional durante la aplicación del RCP armonizado (Sección 6).

Cuestiones relacionadas con la eficacia

Las divergencias previamente existentes entre los RCP de los Estados Miembro de la UE comprendían:

Sección 4.1 Indicaciones terapéuticas

Se solicitó al titular de la autorización de comercialización que propusiera y justificara científicamente un enfoque general para toda la UE, pues se consideró que existían divergencias entre las autorizaciones nacionales con respecto a la utilización de Zestril en:

- el tratamiento de la hipertensión (hipertensión arterial e hipertensión renovascular) y su uso en monoterapia o combinado con diuréticos tiazidas; y
- el tratamiento de la nefropatía incipiente de la diabetes caracterizada por microalbuminuria (30-300 mg/24h), indicación que no había sido aprobada por todos los Estados Miembro de la UE.

Hipertensión

Numerosas publicaciones citadas en el documento de respuesta, así como la larga experiencia clínica, apoyan esta indicación sin restricciones.

Infarto agudo de miocardio

Las directrices terapéuticas establecidas por consenso consideran que los inhibidores de la ECA son un tratamiento establecido para el infarto agudo de miocardio. Los datos fundamentales específicos sobre lisinopril proceden del estudio GISSI-3, en el que se constató un efecto beneficioso duradero del tratamiento con lisinopril durante seis semanas, cuando dicho tratamiento se inició en las 24 horas siguientes al IAM en pacientes hemodinámicamente estables. Los objetivos del tratamiento se describen en la sección de farmacodinámica del resumen de las características de producto.

Insuficiencia cardíaca

El tratamiento de la IC sintomática se considera un tratamiento basado en la evidencia que abarca a los inhibidores de la ECA como clase. Los datos relevantes específicos de lisinopril proceden principalmente del estudio ATLAS. Los objetivos del tratamiento de la IC sintomática con inhibidores de la ECA están claramente explicados en los libros de texto de Medicina y los resultados del estudio ATLAS se describen en la sección 5.1 del resumen de las características del producto de Zestril.

Complicaciones renales de la diabetes mellitus

Las indicaciones propuestas en relación con la nefropatía incipiente son específicas de lisinopril y no de otros inhibidores de la ECA y se examinarán con cierto detalle:

Los datos específicos sobre el efecto de lisinopril en las complicaciones renales y retinianas de la diabetes mellitus proceden de dos estudios: el estudio 306 (EUCLID), realizado en pacientes normotensos con DMID, y el Estudio 298 (BRILLIANT), realizado en pacientes hipertensos con DMNID.

Nefropatía incipiente en pacientes normotensos con DMID (Estudio 306)

EUCLID fue un estudio europeo multicéntrico aleatorizado sobre lisinopril (n.º=265) y placebo (n.º=265) efectuado en pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), en el que la “normotensión” se definió como una presión arterial diastólica (PAD) de 75-90 mmHg y una presión arterial sistólica (PAS) \leq 155 mmHg. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 20 y 59 años, con <36 años de edad en el momento de la aparición de la DMID y necesidad de insulino terapia antes de transcurridos 12 meses desde el momento del diagnóstico.

Después de un período inicial de preparación con placebo durante 1 mes, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con lisinopril 2,5 mg o placebo, seguido de lisinopril 10 mg una vez al día o placebo una vez al día. La dosis se duplicó siempre que la PAD sobrepasó la cifra de 75 mmHg en algún momento después de 3 meses. La duración del estudio fue de 24 meses. Se permitió la administración de nifedipino 20 mg dos veces al día de forma abierta siempre que la PAS sobrepasara 160 mmHg o que la PAD sobrepasara 95 mmHg en dos ocasiones consecutivas durante un período de 4 semanas en cualquier momento durante el estudio.

El criterio principal de eficacia fue la variación del índice de excreción urinaria de albúmina (IEA) a los 24 meses. Los criterios secundarios fueron: índice de filtración glomerular (IFG), retinopatía, factores de riesgo vascular (lípidos y factores hemostáticos), hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), presión arterial, frecuencia cardíaca y calidad de vida.

Al inicio del estudio, los pacientes seleccionados, con una edad media de 34 años y una duración media de la DMID de 14-15 años, tenían un IEA medio de 8 ug/min. Sólo 13% de los pacientes que recibieron placebo y 17% de los tratados con lisinopril presentaban microalbuminuria demostrada (IEA 20-200 μ g/min), mientras que la proporción prevista para calcular la potencia estadística del estudio había sido de 40%. La PAS media fue de 122 \pm 11 mmHg y 123 \pm 11 mmHg y la PAD media, de 80 \pm 5 mmHg y 80 \pm 4 mmHg en los grupos de lisinopril y placebo, respectivamente.

Criterios principales de eficacia

El lisinopril produjo un IEA medio inferior en 2,2 μ g/min al medido con placebo (p=0,03) después de 24 meses de tratamiento y tras haber realizado los ajustes necesarios para tener en cuenta el IEA basal y el centro del estudio, según las especificaciones del protocolo (Tabla 1). Cuando se efectuaron los ajustes correspondientes a la presión arterial, la diferencia se redujo a 17,3% (p=0,05).

Tabla 1. IEA urinario al inicio del estudio y al cabo de 24 meses de tratamiento

Tratamiento	Inicio del estudio			A los 24 meses		
	n	Media geométrica	Percentiles 25, 75	n	Media geométrica	Percentiles 25, 75
Lisinopril	262	8,0	4,4, 14,8	230	7,4	4,4, 10,7
Placebo	263	8,0	4,7, 14,0	226	9,5	4,5, 15,2

El efecto de lisinopril y placebo se comparó también en pacientes que presentaban cifras normales de albuminuria (IEA<20 μ g/min) o microalbuminuria (IEA 20-200 μ g/min) al inicio del estudio (Tabla 2). No se constató diferencia significativa alguna entre los grupos de tratamiento en lo que se refiere a la diferencia porcentual relativa del IEA, aunque sí se apreció una tendencia favorable a lisinopril.

Tabla 2 Diferencias entre los dos grupos en cuanto a la disminución del IEA a los 24 meses (lisinopril - placebo) y la diferencia porcentual relativa del IEA (que es el % en que el IEA fue menor en el grupo de lisinopril que en el grupo de placebo) en los pacientes con normoalbuminuria o microalbuminuria al inicio del estudio.

Al inicio del estudio	Diferencia entre grupos en la disminución del IEA			
	µg /min	%	IC 95%	p =
Normoalbuminúricos	1,0	12,7	-2,9; 26	0,1
Microalbuminúricos*	34,2	49,7	-14,5; 77,9	0,1

* n.º=39 en el grupo del lisinopril y n.º=34 en el grupo del placebo.

Cuando se estratificó el efecto del tratamiento en función del IEA inicial utilizando cuatro categorías: <5, 5-<10, 10-<20 y 20-200 µg/min, no se obtuvieron diferencias estadísticas en ninguna de las categorías.

Se efectuó un análisis independiente (no predefinido) después de realizar los ajustes necesarios para tener en cuenta el IEA inicial y el centro, restringiendo dicho análisis a los pacientes que acudieron a la última visita. El análisis indicó que la diferencia entre grupos de tratamiento era de 0,23 µg/min en los pacientes con normoalbuminuria (p=0,6) y de 38,5 µg/min en los pacientes con microalbuminuria (p<0,001).

No se apreciaron cambios significativos en el estado de albuminuria entre los dos grupos de tratamiento.

Cambios del IEA y otros factores: La diferencia porcentual relativa del IEA al cabo de 24 meses fue sólo significativa en los subgrupos de pacientes con control glucémico deficiente (HbA_{1c}>7%), en mujeres y en pacientes con presión arterial diastólica inferior a 80 mmHg al inicio del estudio.

Criterios de valoración secundarios

IFG: Aproximadamente 10% de las mediciones del IFG se excluyeron del análisis, porque los valores fueron inferiores a 30 ml/min/1,73m² y se consideraron contradictorios con otras determinaciones de la función renal y achacables a problemas relacionados con la recogida de las muestras de sangre. Al cabo de 24 meses, el IFG registró el mismo aumento con respecto a los valores iniciales en los grupos tratados con lisinopril (4,7 ml/min/1,73m²) y placebo (4,6 ml/min/1,73m²).

PA en posición sedente: Las diferencias entre tratamientos en el descenso medio de la PAS y la PAD fueron significativas (8,2 y 6,7 en el grupo de lisinopril frente a 4,5 (p<0,0004) y 4,7 (p<0,006) mmHg en el grupo de placebo, respectivamente). Esta diferencia podría deberse al hecho de que la reducción de la presión arterial se orientó a conseguir una PAD inferior a 75 mmHg duplicando la dosis de lisinopril o placebo, mientras que sólo se permitió la administración de nifedipino cuando la PAS sobrepasó 160 mmHg o la PAD sobrepasó 95 mmHg en los dos grupos.

Retinopatía

Fotógrafos debidamente adiestrados tomaron imágenes de dos campos de 45° de la retina al inicio del estudio y a los 24 meses. Un experto del centro de clasificación retiniana clasificó las diapositivas sin conocer el tratamiento asignado a cada paciente.

Los pacientes fueron asignados a 1 de 6 niveles de retinopatía, basados en el ojo más afectado:

- nivel 0 – ausencia de retinopatía
- nivel 1 – retinopatía no proliferativa mínima
- nivel 2 – retinopatía no proliferativa moderada
- nivel 3 – retinopatía no proliferativa grave
- nivel 4 – retinopatía fotocoagulada
- nivel 5 – retinopatía proliferativa

El principal parámetro evaluado fue la progresión de la retinopatía en al menos un nivel. Se excluyeron del análisis los pacientes que no podían progresar (niveles 4 y 5).

Se examinó también la progresión en al menos dos niveles y, en este caso, se excluyó a los pacientes con niveles iniciales de 3, 4 ó 5.

Se examinó la incidencia de retinopatía de nueva aparición en los pacientes sin retinopatía al inicio del estudio. Asimismo, se examinó la progresión a retinopatía proliferativa o fotocoagulada (niveles 4 ó 5) en los pacientes sin retinopatía o sin retinopatía proliferativa al inicio del estudio.

Se calcularon las razones de posibilidades y se incluyeron en el protocolo los ajustes necesarios para tener en cuenta el centro. Estos ajustes se realizaron por regresión logística.

La prevalencia de retinopatía al inicio del estudio fue de 59% (103/175) en el grupo de lisinopril y de 65% (117/179) en el grupo de placebo (p=0,2).

Se constataron diferencias significativas entre los dos tratamientos favorables a lisinopril con respecto a la progresión y la regresión (Tabla 3). Sin embargo, después de realizar los ajustes necesarios para tener en cuenta el centro y/o el control glucémico, la única diferencia significativa persistente fue la referida a la progresión a los niveles 4 ó 5.

Tabla 3 Progresión o regresión de la retinopatía a los 24 meses

	Lisinopril (%)	Placebo (%)	Razón de posibilis (IC 95%)	Valor de p
Progresión de al menos 1 nivel	21/159 (13)	39/166 (23)	0,50 (0,28, 0,89)	0,02 ¹
Progresión de al menos 2 niveles	3/157 (2)	11/166 (7)	0,27 (0,07, 1,00)	0,05 ²
Progresión a los niveles 4 ó 5	2/159 (1)	11/166 (7)	0,18 (0,04, 0,82)	0,03
Incidencia de retinopatía de nueva aparición	13/72 (18)	15/62 (24)	0,69 (0,30, 1,59)	0,4
Regresión de al menos 1 nivel	33/103 (32)	28/117 (24)	1,48 (0,82, 2,68)	0,2

Después de realizar los ajustes necesarios para tener en cuenta el centro y el centro más el control glucémico, la razón de posibilidades pasó a ser 0,5 (0,28, 0,92; p=0,03) y 0,55 (p=0,06), respectivamente.

1. Los ajustes realizados para tener en cuenta la HbA_{1C} al inicio del estudio redujeron la razón de posibilidades a 0,30 (p=0,07).

Durante el estudio, la PA sistólica fue 3 mmHg menor en el grupo de lisinopril que en el grupo de placebo. Después de realizar los ajustes necesarios para tener en cuenta esa diferencia de la PAS, la razón de posibilidades correspondiente a la progresión a los niveles 4 ó 5 descendió a 0,57 y dejó de ser significativa (p=0,09).

En resumen, el Estudio 306 (EUCLID) es poco adecuado para respaldar la indicación propuesta de nefropatía incipiente. Sólo una minoría de los pacientes participantes pertenecían a la población propuesta de pacientes normotensos con DMID y microalbuminuria y en ese grupo no pudo demostrarse una eficacia estadísticamente significativa favorable a lisinopril frente a placebo en los análisis predefinidos.

En los pacientes con DMID no se demostró la existencia de otros efectos beneficiosos significativos de lisinopril sobre la retinopatía, distintos de los debidos al descenso de la presión arterial y al control de la glucemia.

Nefropatía incipiente en pacientes hipertensos con DMNID (Estudio 298)

El Estudio 298 (BRILLIANT) fue un estudio aleatorizado de grupos paralelos de comparación entre los efectos de lisinopril (n.º=168) y nifedipino (n.º=167) en el IEA y el control de la presión arterial, efectuado en 59 centros europeos. Para poder participar en él, los pacientes debían ser varones con edades comprendidas entre 18 y 75 años o mujeres posmenopáusicas/infértiles de 45 a 75 años de edad, con diabetes tipo 2 diagnosticada al menos 3 meses antes, un estado clínico estable mantenido con hipoglucemiantes orales y/o recomendaciones dietéticas, nefropatía incipiente (IEA 20-300 ug/min) diagnosticada en algún momento durante los 6 meses del período de selección previo al inicio de la fase preliminar del estudio y confirmada antes de la asignación aleatoria a uno de los tratamientos, una presión arterial diastólica en posición sedente de 90-110 mmHg durante la fase preliminar y un tratamiento antihipertensivo retirado por los menos 2-4 semanas antes del inicio de la fase preliminar.

Los pacientes recibieron por vía oral lisinopril 10 mg una vez al día o nifedipino de liberación retardada 20 mg dos veces al día. La dosis debía duplicarse si la PAD sobrepasaba los 90 mmHg en cualquiera de las visitas realizadas antes de la asignación aleatoria de los pacientes a un tratamiento, volviendo a la dosis inicial en cualquier momento posterior que el investigador considerara apropiado. En caso de que la PAD sobrepasara 90 mmHg pese a haber aumentado la dosis del tratamiento, se podía administrar otro medicamento, furosemida. Los pacientes con una PAD en posición sedente ≥ 120 mmHg en cualquier momento del estudio quedaron excluidos del mismo.

Los criterios principales de eficacia fueron el cambio del índice de excreción urinaria de albúmina (IEA) y de la presión arterial a los 12 meses respecto al inicio del estudio. Los criterios secundarios de valoración fueron la HbA_{1c}, el aclaramiento de creatinina, los lípidos y los factores hemostáticos.

Resultados principales de eficacia

Después de 6 y 12 meses, se demostró una reducción 20 ug/min mayor de la mediana del valor del IEA en los pacientes tratados con lisinopril frente a los que recibieron nifedipino de liberación retardada (Tabla 4). Ahora bien, no se observó diferencia alguna en el aclaramiento de creatinina entre los grupos de tratamiento (Tabla 5).

Tabla 4 IEA (ug/min) en los grupos de tratamiento

	Lisinopril	Nifedipino LR	Diferencia entre tratamientos (lisinopril-nifedipino)*
Al inicio del estudio	n.º=156; Media=91,4 Mediana=65,5; Límites=20-297	n.º=158; Media=86,6; Mediana=63,0; Límites=20-289	
A los 12 meses	n.º=123; Media=73,6; Mediana=39,0; Límites=2-510	n.º=123; Media=100,0; Mediana=58,0; Límites=9-1192	
Cambio a los 12 meses respecto al inicio del estudio	n.º=134; Mediana= -24,5	n.º=130; Mediana= -8,0	-20 (mediana); IC 95%: -30; -10 p=0,0002
Cambio a los 12 meses respecto al inicio del estudio	n.º=123; Mediana= -17,0	n.º=123; Mediana= -2,0	-20 (mediana); IC 95%: -32; -9 p=0,0006

* La diferencia entre tratamientos no fue la mediana de lisinopril frente a la mediana de nifedipino.

Tabla 5 Aclaramiento de creatinina (media y DE)

	Lisinopril	Nifedipino
Al inicio del estudio	102; 46	99; 40
Al cabo de 6 meses	105; 50	108; 46
Al cabo de 12 meses	105; 54	105; 60

El análisis de la presión arterial en posición sedente reveló la existencia de diferencias numéricas, aunque estadísticamente no significativas, entre los grupos de tratamiento al cabo de 12 meses (13 y 9,5 mmHg en el grupo de lisinopril, y 11 (p=0,27) y 10 mmHg (p=0,49) en el grupo de nifedipino LR, respectivamente.

En 48% de los pacientes tratados con lisinopril (20 mg una vez al día) y en 46% de los pacientes tratados con nifedipino LR (40 mg dos veces al día) (p=0,6), se utilizó la dosis más alta permitida. Sin embargo, una proporción mayor de pacientes tratados con lisinopril (27%) que de pacientes tratados con nifedipino LR (17%; p=0,055) recibieron frusemida.

Se apreció un ligero ascenso de la HbA_{1c} en los dos grupos de tratamiento a los 12 meses, en comparación con el inicio del estudio (de 7,5 a 7,8 en el grupo de lisinopril y de 7,6 a 7,8 en el grupo de nifedipino LR, p=0,27).

A continuación se resumen otros datos utilizados en apoyo de la indicación:

Pacientes normotensos con DMID

Se han realizado varios estudios con diferentes inhibidores de la ECA en esta población, habiéndose demostrado una reducción del IEA y una menor progresión hacia la macroalbuminuria. Hasta donde se sabe, no existen otros estudios de inhibidores de la ECA que se hayan centrado en la retinopatía.

Pacientes hipertensos con DMNID

El informe del experto hace referencia a los estudios micro-HOPE (ramipril) y RENAAL (losartán), que proporcionaron datos sobre resultados clínicos. También se han tenido en cuenta los estudios IDNT e IRMA-2 (irbesartán).

Se acepta que el tratamiento con inhibidores de la ECA es el tratamiento de elección establecido para los pacientes con DMID e hipertensión de cualquier grado. La definición de “normotensión” puede ser confusa en esta población. En términos generales, los inhibidores de la ECA reducen la microalbuminuria en la DMID, en una magnitud que no siempre puede justificarse solamente por el descenso de la presión arterial. Sin embargo, la información procedente del estudio EUCLID se considera demasiado débil para justificar una indicación específica para Zestril: En conjunto, la reducción del IEA con lisinopril frente a placebo en este estudio alcanzó una significación estadística sólo marginal cuando se realizaron los ajustes correspondientes a la presión arterial y no pudo demostrarse su eficacia en los pacientes con microalbuminuria al inicio del estudio, que estaban representados de manera insuficiente en la población del estudio. Tampoco fueron convincentes los efectos de lisinopril sobre la retinopatía de esta población de pacientes cuando se realizaron los ajustes necesarios para tener en cuenta la presión arterial y el control de la glucemia y no existen otros datos externos que apoyen esta indicación.

En cuanto a los pacientes hipertensos con DMNID y nefropatía (incipiente), existen datos externos que demuestran claramente el efecto beneficioso de la modulación del SRAA. El estudio BRILLIANT fue deficiente tanto por su corta duración y como porque en él no se pudo constatar efecto alguno sobre el IFG.

Después de examinar la documentación presentada por el titular de la autorización de comercialización y evaluar las prácticas clínicas vigentes en la UE en relación con el uso de Zestril, se ha considerado que el texto más adecuado para la sección armonizada 4.1 Indicaciones es el siguiente:

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión.

Insuficiencia cardíaca

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática.

Infarto agudo de miocardio

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

Complicaciones renales de la diabetes mellitus

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

Sección 4.2. Posología y método de administración

Se solicitó al titular de la autorización de comercialización que justificara científicamente la información divergente de los distintos Estados Miembros y justificara un texto común, especialmente con respecto a la gama de dosis terapéuticas diarias.

Después de examinar la documentación facilitada por el titular de la autorización de comercialización y evaluar las prácticas clínicas vigentes en la UE en relación con el uso de Zestril, se ha considerado que el texto más adecuado para la sección armonizada 4.2 Posología es el siguiente:

4.2 Posología y método de administración

Zestril debe administrarse por vía oral en una única dosis diaria. Como cualquier otra medicación administrada una vez al día, Zestril debe tomarse aproximadamente a la misma hora todos los días. La absorción de los comprimidos de Zestril no se ve afectada por los alimentos.

La dosis debe ajustarse individualmente dependiendo del perfil de cada paciente y la respuesta de la presión arterial (véase la sección 4.4).

Hipertensión

Zestril puede usarse en monoterapia o combinado con otras clases de medicamentos antihipertensivos.

Dosis inicial

En los pacientes hipertensos, la dosis inicial recomendada normalmente es de 10 mg. Los pacientes con una marcada activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (sobre todo los que presentan hipertensión renovascular, pérdida de sales o de volumen sanguíneo, descompensación cardíaca o hipertensión grave) pueden sufrir un descenso demasiado brusco de la presión arterial tras recibir la dosis inicial. En estos pacientes, se recomienda administrar una dosis inicial de 2,5-5 mg e iniciar el tratamiento bajo supervisión médica. En los pacientes con insuficiencia renal, el tratamiento debe iniciarse con dosis más bajas (véase la Tabla 1, más adelante).

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento eficaz normal es de 20 mg, administrada una vez al día. En general, si no se consigue el efecto terapéutico deseado al cabo de entre 2 y 4 semanas con una dosis dada, ésta podrá incrementarse. La dosis máxima utilizada en estudios clínicos controlados de larga duración fue de 80 mg/día.

Pacientes tratados con diuréticos

Después de iniciar el tratamiento con Zestril, el paciente puede presentar hipotensión sintomática. Esta es más probable en los pacientes que reciben simultáneamente tratamiento diurético. Por consiguiente, se recomienda precaución con estos pacientes, ya que pueden presentar pérdida de sales o de volumen sanguíneo. Siempre que sea posible, el diurético deberá suspenderse entre 2 y 3 días antes de instaurar el tratamiento con Zestril. En los pacientes hipertensos que no puedan suspender el tratamiento diurético, la administración de Zestril deberá iniciarse con una dosis de 5 mg, vigilando la función renal y las concentraciones de potasio en la sangre. Posteriormente, se ajustará la dosis de Zestril dependiendo de la respuesta de la presión arterial y, en caso necesario, se reanudará el tratamiento diurético (véanse la sección 4.4 y la sección 4.5).

Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal

La dosis administrada a los pacientes con insuficiencia renal debe basarse en el aclaramiento de creatinina, según se indica en la Tabla 1 más adelante.

Tabla 1. Ajuste de la posología en los pacientes con insuficiencia renal

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

*Las dosis y/o la frecuencia de administración se ajustarán en función de la respuesta de la presión arterial.

La dosis podrá ajustarse al alza hasta conseguir el control de la presión arterial o hasta un máximo de 40 mg al día.

Insuficiencia cardíaca

En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, Zestril debe usarse como tratamiento adyuvante conjuntamente con diuréticos y, en su caso, derivados de la digital o betabloqueantes. El tratamiento con Zestril puede iniciarse con dosis de 2,5 mg una vez al día, siempre bajo supervisión médica para determinar el efecto inicial en la presión arterial. La dosis de Zestril se aumentará:

- en incrementos no superiores a 10 mg;
- en intervalos no inferiores a 2 semanas;
- hasta la dosis más alta tolerada por el paciente, con un máximo de 35 mg una vez al día.

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

En los pacientes con alto riesgo de hipotensión sintomática, tales como los que presentan pérdida de sales con o sin hiponatremia, los pacientes con hipovolemia o los pacientes que han recibido un tratamiento diurético enérgico, deberán corregirse estos estados en la medida de lo posible antes de iniciar el tratamiento con Zestril. Deben vigilarse la función renal y el potasio sérico (véase la sección 4.4).

Infarto agudo de miocardio

Los pacientes deben recibir, cuando se estime apropiado, los tratamientos habitualmente recomendados, tales como trombolíticos, aspirina y beta bloqueantes. El tratamiento con trinitrato de glicerina por vía intravenosa o transdérmica puede administrarse conjuntamente con Zestril.

Dosis inicial (en los 3 días siguientes al infarto)

El tratamiento con Zestril puede iniciarse en las 24 horas siguientes a la aparición de los síntomas. El tratamiento no deberá instaurarse si la presión arterial sistólica es inferior a 100 mmHg. El tratamiento con Zestril debe iniciarse con 5 mg por vía oral, seguidos de 5 mg a las 24 horas, 10 mg a las 48 horas y, a partir de ahí, 10 mg una vez al día. Los pacientes con una baja presión arterial sistólica (120 mm Hg o inferior) en el momento de iniciar el tratamiento o en los 3 días siguientes al infarto deben recibir dosis menores: 2,5 mg por vía oral (véase la sección 4.4).

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <80 ml/min), la dosis inicial de Zestril debe ajustarse en función del aclaramiento de creatinina del paciente (véase la Tabla 1).

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento es de 10 mg una vez al día. Si el paciente presenta hipotensión (presión arterial sistólica menor o igual a 10 mm Hg), podrá administrarse una dosis diaria de mantenimiento de 5 mg, con reducciones temporales a 2,5 mg en caso necesario. Si la hipotensión se prolonga (presión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg durante más de 1 hora), se suspenderá el tratamiento con Zestril.

El tratamiento debe mantenerse durante 6 semanas, al cabo de las cuales se reevaluará al paciente. Los pacientes que desarrollen síntomas de insuficiencia cardíaca deberán mantener el tratamiento con Zestril (véase la sección 4.2).

Complicaciones renales de la diabetes mellitus

En los pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía incipiente, la dosis es de 10 mg de Zestril una vez al día, pudiendo incrementarse a 20 mg una vez al día en caso necesario, para alcanzar una presión arterial diastólica inferior a 90 mm Hg en posición sedente.

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <80 ml/min), la dosis inicial de Zestril deberá ajustarse en función del aclaramiento de creatinina del paciente (véase la Tabla 1).

Uso pediátrico

La eficacia y seguridad de este medicamento en los niños no se han demostrado plenamente. Por consiguiente, no se recomienda su uso en niños.

Uso en pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos no se observó variación alguna de la eficacia ni del perfil de seguridad de este medicamento relacionada con la edad. No obstante, en aquellos casos en que la edad avanzada se asocie a un deterioro de la función renal, se aplicarán las directrices expuestas en la Tabla 1 para determinar la dosis inicial de Zestril. Posteriormente, la dosis se ajustará según la respuesta de la presión arterial.

Uso en pacientes con trasplante de riñón

No se tiene experiencia con el tratamiento de Zestril en receptores recientes de un injerto renal. Por consiguiente, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Cuestiones relacionadas con la seguridad

Sección 4.3 Contraindicaciones

Se pidió al titular de la autorización de comercialización que propusiera y justificara científicamente un enfoque general para toda la UE, pues se consideró que existían importantes divergencias entre los textos de las contraindicaciones en las autorizaciones nacionales, sobre todo en lo que concierne a:

- Estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral de la arteria renal en pacientes con un solo riñón.
- Después de un trasplante de riñón.
- Presión arterial sistólica \leq 100 mmHg antes de iniciar el tratamiento con lisinopril.
- Estenosis hemodinámicamente relevante de la válvula aórtica o la válvula mitral o miocardiopatía hipertrófica.
- Embarazo y lactancia.
- Administración simultánea de lisinopril y uso de membranas poliméricas (acrilonitrilo, sodio-2-metilalil-sulfonato) de alto flujo (por ejemplo, AN 69) para diálisis de urgencia.
- Shock cardiogénico.
- Insuficiencia renal grave.
- Diálisis.
- Pacientes hemodinámicamente inestables después de un infarto agudo de miocardio.

Después de examinar la documentación facilitada por el titular de la autorización de comercialización y evaluar las prácticas clínicas vigentes en la UE en relación con el uso de Zestril, se ha considerado que el texto más adecuado para la sección armonizada 4.3 Contraindicaciones, es el siguiente. El texto aprobado para el RCP armonizado no difiere tanto del RCP aprobado en la actualidad como para alterar significativamente la práctica clínica.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a Zestril, a cualquiera de los excipientes o a cualquier otro inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA).
- Antecedentes de angioedema asociados a tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.
- Angioedema hereditario o idiopático
- Segundo o tercer mes de embarazo (véase la sección 4.6)

Sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tras examinar la documentación facilitada por el titular de la autorización de comercialización y evaluar las prácticas clínicas vigentes en la UE en relación con el uso de Zestril, se ha aprobado el texto más adecuado para la sección armonizada 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo (véase el Anexo III). El texto del RCP armonizado no difiere tanto del RCP aprobado en la actualidad como para alterar significativamente la práctica clínica.

Todas las demás secciones del RCP fueron armonizadas a raíz del procedimiento de referencia (excepto la de Cuestiones Administrativas; véase más adelante).

Cuestiones administrativas

Las secciones del RCP que no fueron armonizadas y que deben ser introducidas en el nivel nacional por cada Estado Miembro al aplicar el RCP armonizado son: titular de la autorización de comercialización, número de autorización de comercialización, fecha de la primera autorización/renovación de la autorización, fecha de revisión del texto.

Consideraciones sobre la relación entre beneficio y riesgo

Basándose en la documentación remitida por el titular de la autorización de comercialización y los comentarios científicos formulados en el Comité, el CPMP consideró que la relación entre beneficio y riesgo de Zestril es positiva si se usa en pacientes esquizofrénicos que han desarrollado resistencia a otros tratamientos y en relación con los trastornos psicóticos que se producen en el curso de la enfermedad de Parkinson cuando fracasa el tratamiento normal.

FUNDAMENTOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Considerando,

- que el ámbito de referencia ha sido la armonización de los Resúmenes de las Características del Producto;
- que se ha evaluado el Resumen de las Características del Producto propuesto por los titulares de la autorización de comercialización a partir de la documentación presentada y del debate científico mantenido en el seno del Comité;

el CPMP recomienda la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo Resumen de las Características del Producto se incluye en el Anexo III del Dictamen. Las principales divergencias establecidas al principio de la remisión han quedado resueltas.

ANEXO III

RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nota: Este RCP es el que estaba anexo a la Decisión de la Comisión de esta remisión conforme al Artículo 30 de los medicamentos que contienen lisinopril. 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. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zestril, 2,5 mg, comprimidos.
Zestril, 5 mg, comprimidos.
Zestril, 10 mg, comprimidos.
Zestril, 20 mg, comprimidos.
Zestril, 30 mg, comprimidos.
Zestril, 40 mg, comprimidos.

[Para ser implementado nacionalmente]

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene lisinopril dihidrato equivalente a 2,5 mg de lisinopril anhidro.
Cada comprimido contiene lisinopril dihidrato equivalente a 5 mg de lisinopril anhidro.
Cada comprimido contiene lisinopril dihidrato equivalente a 10 mg de lisinopril anhidro.
Cada comprimido contiene lisinopril dihidrato equivalente a 20 mg de lisinopril anhidro.
Cada comprimido contiene lisinopril dihidrato equivalente a 30 mg de lisinopril anhidro.
Cada comprimido contiene lisinopril dihidrato equivalente a 40 mg de lisinopril anhidro.

Para excipientes, ver 6.1. "Lista de excipientes".

[Para ser implementado nacionalmente]

3. FORMA FARMACEUTICA

Los comprimidos de 2,5 mg son de color blanco, redondos y biconvexos, con un diámetro de 6 mm.
Los comprimidos de 5 mg son de color rosa, redondos y biconvexos, con un diámetro de 6 mm.
Los comprimidos de 10 mg son de color rosa, redondos y biconvexos, con un diámetro de 8 mm.
Los comprimidos de 20 mg son de color rosa, redondos y biconvexos, con un diámetro de 8 mm.
Los comprimidos de 30 mg son de color rosa, redondos y biconvexos, con un diámetro de 9 mm.
Los comprimidos de 40 mg son de color amarillo, redondos y biconvexos, con un diámetro de 9 mm

Todos los comprimidos están marcados en una de las caras con un número que indica la concentración del comprimido.

[Para ser implementado nacionalmente]

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión.

Insuficiencia cardiaca

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática.

Infarto agudo de miocardio

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

Complicaciones renales de la diabetes mellitus

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Hipertensión

Zestril puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otras clases de medicamentos anti-hipertensivos.

Dosis inicial

En pacientes con hipertensión, la dosis inicial habitual recomendada es de 10 mg. Los pacientes con un sistema renina-angiotensina-aldosterona muy activado (en concreto con hipertensión vascularrenal, depleción de sal y/o volumen, descompensación cardiaca o hipertensión grave) pueden sufrir un descenso excesivo de la presión arterial tras la dosis inicial. En estos pacientes se recomienda una dosis inicial de 2,5–5 mg y el inicio del tratamiento deberá hacerse bajo supervisión médica. En caso de alteración renal se precisa una dosis inicial menor (ver Tabla 1, a continuación).

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento eficaz habitual es de 20 mg, administrados en una dosis única diaria. En general, si no puede lograrse el efecto terapéutico deseado en un periodo de 2 a 4 semanas con un nivel de dosis concreto, éste puede aumentarse de forma adicional. La dosis máxima utilizada en los ensayos clínicos controlados a largo plazo fue de 80 mg/día.

Pacientes tratados con diuréticos

Tras el inicio del tratamiento con Zestril puede producirse hipotensión sintomática, la cual es más probable en pacientes que reciben terapia simultánea con diuréticos. Por consiguiente, se recomienda precaución, puesto que estos pacientes pueden tener depleción de volumen y/o sal. Si fuera posible, se suspenderá el diurético de 2 a 3 días antes de comenzar el tratamiento con Zestril. En pacientes hipertensos en los que no puede suspenderse el diurético, el tratamiento con Zestril deberá iniciarse con una dosis de 5 mg; debiendo monitorizarse la función renal y la concentración sérica de potasio. La posología posterior de Zestril deberá ajustarse según la respuesta de la presión arterial. En caso necesario, puede reanudarse el tratamiento diurético (ver apartado 4.4. y apartado 4.5).

Ajuste de la dosis en la alteración renal

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

Tabla 1 Ajuste de dosis en la alteración renal.

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

* La dosis y/o la frecuencia de administración deberán ajustarse dependiendo de la respuesta de la presión arterial.

La dosis puede aumentarse hasta que se controle la presión arterial o hasta un máximo de 40 mg al día.

Insuficiencia cardiaca

En pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, Zestril deberá utilizarse como tratamiento adyuvante de los diuréticos y, en su caso, de digitálicos o beta-bloqueantes. Puede comenzarse con una dosis inicial de 2,5 mg una vez al día, que deberá administrarse bajo supervisión médica para determinar el efecto inicial sobre la presión arterial. El aumento de la dosis de Zestril deberá realizarse.

- En incrementos no mayores de 10 mg
- Con intervalos no inferiores a 2 semanas
- Hasta alcanzar la dosis más alta tolerada por el paciente hasta un máximo de 35 mg una vez al día

El ajuste de dosis deberá basarse en la respuesta clínica de cada paciente.

En los pacientes con riesgo alto de hipotensión sintomática, por ejemplo, pacientes con depleción de sal con o sin hiponatremia, hipovolemia o que han estado recibiendo tratamiento diurético intenso, deberán corregirse estos trastornos, si fuese posible, antes de comenzar el tratamiento con Zestril. Deberán monitorizarse la función renal y la concentración sérica de potasio (ver apartado 4.4.).

Infarto agudo de miocardio

Los pacientes deberán recibir, según proceda, los tratamientos habituales recomendados como trombolíticos, aspirina y beta-bloqueantes. Puede utilizarse nitroglicerina intravenosa o transdérmica junto con Zestril.

Dosis inicial (primeros tres días tras el infarto)

El tratamiento con Zestril puede comenzarse en las 24 horas siguientes al comienzo de los síntomas, no debiéndose instaurar si la presión arterial sistólica es inferior a 100 mm Hg. La primera dosis de Zestril es de 5 mg administrados por vía oral, seguidos de 5 mg a las 24 horas, 10 mg a las 48 horas y posteriormente 10 mg una vez al día. Los pacientes con presión arterial sistólica baja (igual o inferior a 120 mm Hg) cuando se inicia el tratamiento o durante los tres primeros días después del infarto deberán recibir una dosis inferior, 2,5 mg por vía oral (ver apartado 4.4.).

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

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento es de 10 mg una vez al día. Si aparece hipotensión (presión arterial sistólica igual o inferior a 100 mm Hg), puede administrarse una dosis diaria de mantenimiento de 5 mg con disminuciones temporales a 2,5 mg si fuese necesario. Si aparece hipotensión prolongada (presión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg durante más de 1 hora) deberá suspenderse Zestril. El tratamiento deberá continuar durante 6 semanas, tras las cuales deberá volver a evaluarse al paciente. Los pacientes que desarrollan síntomas de insuficiencia cardiaca deberán continuar con Zestril (ver apartado 4.2.).

Complicaciones renales de la diabetes mellitus

En los pacientes hipertensos con diabetes mellitus Tipo 2 y nefropatía incipiente, la dosis es de 10 mg de Zestril una vez al día, que puede aumentarse a 20 mg una vez al día si fuera necesario para conseguir una presión arterial diastólica en sedestación inferior a 90 mm Hg.

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

Uso en pediatría

No se han establecido por completo la eficacia y la seguridad de la utilización en niños; por lo tanto, no se recomienda el uso en la edad pediátrica.

Uso en ancianos

En los estudios clínicos no hubo cambios relacionados con la edad en el perfil de eficacia y seguridad del fármaco. No obstante, cuando la edad avanzada se asocia con disminución de la función renal, deberán utilizarse las directrices establecidas en la Tabla 1 para determinar la dosis inicial de Zestril. Posteriormente, la dosis deberá ajustarse según la respuesta de la presión arterial.

Uso en pacientes con trasplante renal

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a Zestril, a cualquiera de los excipientes o cualquier otro inhibidor del enzima conversor de angiotensina (ECA)
- Antecedentes de angioedema asociado a un tratamiento previo con un inhibidor del ECA
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo o tercer trimestres de la gestación (ver apartado 4.6.)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipotensión sintomática

Raramente se ha observado hipotensión sintomática en pacientes hipertensos no complicados. En pacientes hipertensos tratados con Zestril, la hipotensión es más probable si el paciente ha estado deplecionado de volumen, por ejemplo, por terapia diurética, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos, o tiene una hipertensión grave dependiente de la renina (ver apartado 4.5. y apartado 4.8.). En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática, siendo ésta más probable en aquellos pacientes con grados más graves de insuficiencia cardíaca, reflejado por el empleo de dosis altas de diuréticos del asa, hiponatremia o alteración de la función renal. En pacientes con riesgo alto de hipotensión sintomática, se monitorizarán bajo estrecha supervisión médica el inicio de la terapia y el ajuste de la dosis. Consideraciones similares son aplicables a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en quienes una disminución excesiva de la presión arterial, podría ocasionar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Si se produjese hipotensión, el paciente deberá ser colocado en decúbito supino y, si es necesario, recibirá una perfusión intravenosa de suero fisiológico. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para dosis posteriores, que habitualmente pueden administrarse sin dificultad, una vez que la presión arterial aumenta tras la expansión de volumen.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca con presión arterial normal o baja, puede producirse un descenso adicional de la presión arterial sistémica con Zestril. Este efecto es esperado y habitualmente no es una razón para suspender el tratamiento. Si la hipotensión llega a ser sintomática puede ser necesaria una reducción de la dosis o suspensión de Zestril.

Hipotensión en el infarto agudo de miocardio

El tratamiento con Zestril no debe iniciarse en pacientes con infarto agudo de miocardio que presenten riesgo de grave deterioro hemodinámico adicional después del tratamiento con un vasodilatador. Estos son pacientes con presión arterial sistólica de 100 mm Hg o menor o en shock cardiogénico. Durante los 3 primeros días después del infarto, la dosis deberá reducirse si la presión arterial sistólica es de 120 mm Hg o inferior. Las dosis de mantenimiento deberán reducirse a 5 mg o temporalmente a 2,5 mg si dicha presión arterial sistólica es de 100 mm Hg o menor. Si la hipotensión persiste (presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg durante más de 1 hora) entonces se deberá suspender el tratamiento con Zestril.

Estenosis de las válvulas aórtica y mitral/miocardiopatía hipertrófica

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

Alteración de la función renal

En caso de alteración renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min), deberá ajustarse la dosis inicial de Zestril según el aclaramiento de creatinina del paciente (ver Tabla 1 en el apartado 4.2.), y posteriormente en función de la respuesta al tratamiento. El control sistemático de las concentraciones sanguíneas de potasio y creatinina forma parte de la práctica médica normal en estos pacientes.

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

En algunos pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o de la arteria en un riñón único, que han sido tratados con inhibidores del ECA, se han observado incrementos de la concentración sanguínea de urea y creatinina sérica, normalmente reversibles con la suspensión del tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también estuviera presente hipertensión vasculorrenal, existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal. En estos pacientes, el tratamiento se iniciará bajo estrecha vigilancia médica con dosis bajas y cuidadosa valoración de la dosis. Ya que el tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente a lo anteriormente mencionado, se deberá interrumpir su administración y la función renal se monitorizará durante las primeras semanas de tratamiento con Zestril. Algunos pacientes hipertensos, sin aparente enfermedad vasculorrenal pre-existente, han desarrollado incrementos en la concentración sanguínea de urea y creatinina sérica, usualmente leves y transitorios, especialmente cuando Zestril se administró concomitantemente con un diurético. Esto es más probable en pacientes con alteración renal pre-existente, pudiendo requerirse la reducción de la dosis y/o suspensión del diurético y/o Zestril.

En infarto agudo de miocardio, no se deberá iniciar el tratamiento con Zestril en pacientes con evidencia de disfunción renal, definida como una concentración de creatinina sérica superior a 177 micromol/l y/o proteinuria por encima de 500 mg/24 horas. Si dicha disfunción renal se desarrolla durante el tratamiento con Zestril (concentración de creatinina sérica superior a 265 micromol/l o doble del valor pre-tratamiento) entonces el médico deberá considerar la retirada de Zestril.

Hipersensibilidad/Angioedema

Se ha comunicado ocasionalmente angioedema en la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores del enzima conversor de angiotensina, incluido Zestril. Esto puede aparecer en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con Zestril y establecerse un tratamiento y una vigilancia adecuados para asegurar la resolución completa de los síntomas antes de dar de alta a los pacientes. Incluso en los casos en los que se observa únicamente hinchazón de la lengua, sin dificultad respiratoria, los pacientes pueden precisar observación prolongada, ya que el tratamiento con anti-histamínicos y corticoides puede no ser suficiente.

Se han comunicado muy raras veces fallecimientos por angioedema asociado a edema laríngeo o de la lengua. Los pacientes con afectación de la lengua, glotis o laringe son proclives a sufrir obstrucción de la vía respiratoria, sobre todo los que tienen antecedentes de cirugía de las vías respiratorias. En estos casos deberá administrarse tratamiento de emergencia inmediatamente. Este tratamiento puede consistir en la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de una vía aérea abierta. El paciente deberá permanecer bajo vigilancia médica estrecha hasta la resolución completa y mantenida de los síntomas.

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

Los pacientes con un historial de angioedema no relacionado con terapia inhibidora del ECA, puede aumentar el riesgo de presencia del angioedema cuando son tratados con este grupo de fármacos (ver apartado 4.3.).

Reacciones anafilactoides en pacientes en hemodiálisis

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

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

En raras ocasiones, los pacientes que reciben inhibidores del ECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano han sufrido reacciones anafilactoides peligrosas para la vida. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento inhibidor del ECA antes de cada aféresis.

Desensibilización

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

Insuficiencia hepática

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

Neutropenia/Agranulocitosis

Se han comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes que reciben inhibidores del ECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia aparece ocasionalmente. La neutropenia y la agranulocitosis son reversibles tras la suspensión del inhibidor del ECA. Zestril se utilizará con gran precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida o una combinación de estos factores, sobre todo si hay una alteración de la función renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollan infecciones graves, que en escasas situaciones no responden al tratamiento antibiótico intensivo. Si se utiliza Zestril en estos pacientes, se recomienda controlar de forma periódica los recuentos de leucocitos y deberá indicarse a los pacientes que comuniquen cualquier signo de infección.

Raza

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

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

Tos

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

Cirugía/Anestesia

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, Zestril puede bloquear la formación de angiotensina II, secundaria a la liberación compensadora de renina. Si se produce hipotensión y se considera debida a este mecanismo, puede corregirse mediante expansión de volumen.

Hipercaliemia

Se han observado elevaciones de la concentración sérica de potasio en algunos pacientes tratados con inhibidores del ECA, incluido Zestril. Los pacientes con riesgo de desarrollar hipercaliemia engloban aquellos con insuficiencia renal, diabetes mellitus o los que reciben simultáneamente diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, o los pacientes que toman otros fármacos que se asocian a un aumento del potasio sérico (p. ej., heparina). Si se considera adecuada la utilización simultánea de los anteriores agentes, se recomienda una monitorización regular de la concentración sérica de potasio (ver apartado 4.5).

Pacientes diabéticos

En pacientes diabéticos tratados con agentes anti-diabéticos orales o insulina deberá vigilarse estrechamente el control glucémico durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor del ECA (ver apartado 4.5.).

Litio

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

Embarazo y lactancia

Lisinopril no deberá utilizarse durante el primer trimestre del embarazo. Zestril está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver apartado 4.3.). Cuando se detecta embarazo, deberá suspenderse el tratamiento con lisinopril tan pronto como sea posible (ver apartado 4.6.).

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos

Cuando se añade un diurético al tratamiento de un paciente que está recibiendo Zestril, el efecto anti-hipertensivo es habitualmente adicional.

En los pacientes en tratamiento con diuréticos y especialmente en los que el tratamiento diurético ha sido recientemente instituido, ocasionalmente se puede producir una excesiva reducción de la presión arterial al administrar Zestril concomitantemente. Se puede minimizar la posibilidad de hipotensión sintomática con Zestril suspendiendo el diurético antes de administrar Zestril (ver apartado 4.4. y apartado 4.2.).

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

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

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

Litio

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

Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), incluido ácido acetilsalicílico ³ 3 g/día

La administración crónica de AINEs puede reducir el efecto anti-hipertensivo de un inhibidor del ECA. Los AINEs y los inhibidores del ECA ejercen un efecto aditivo sobre el aumento del potasio sérico y pueden ocasionar un deterioro de la función renal. Estos efectos suelen ser reversibles. Puede aparecer en raras ocasiones insuficiencia renal aguda, sobre todo en pacientes con función renal comprometida, como ancianos o pacientes deshidratados.

Otros agentes anti-hipertensivos

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

Antidepresivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos

muy raros: depresión de la médula ósea, anemia, trombocitopenia, leucopenia , neutropenia, agranulocitosis (ver apartado 4.4.), anemia hemolítica, linfadenopatía, enfermedad autoinmune.

Trastornos del metabolismo y nutricionales:

muy raros: hipoglucemia.

Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos:

frecuentes: mareo, cefalea.

poco frecuentes: alteraciones del estado de ánimo, parestesia, vértigo, alteraciones del sentido del gusto , trastornos del sueño.

raros: confusión mental.

Trastornos cardiacos y vasculares:

frecuentes: efectos ortostáticos (incluida hipotensión).

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

frecuentes: tos .

poco frecuentes: rinitis .

muy raros: broncospasmo , sinusitis , alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

Trastornos digestivos:

frecuentes: diarrea, vómitos. .

poco frecuentes: náuseas, dolor abdominal e indigestión.

raros: sequedad de boca.

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

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: erupción, prurito.

raros: hipersensibilidad/edema angioneurótico: edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver apartado 4.4.) urticaria, alopecia , psoriasis.

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

Se ha comunicado un complejo sintomático que puede incluir una o más de las siguientes situaciones: fiebre, vasculitis, mialgia, artralgia/artritis, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, eosinofilia y leucocitosis, erupción cutánea, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

Trastornos renales y urinarios:

frecuentes: disfunción renal.

raros: uremia, insuficiencia renal aguda.

muy raros: oliguria/anuria.

Trastornos del sistema reproductor y mama:

poco frecuentes: impotencia

raros: ginecomastia.

Trastornos generales y del lugar de administración:

poco frecuentes: fatiga, astenia.

Determinaciones de laboratorio:

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

4.9 Sobredosis

En humanos se dispone de datos limitados de sobredosis. Los síntomas asociados a sobredosis de los inhibidores del ECA pueden ser hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos. El tratamiento recomendado de la sobredosis es la perfusión intravenosa de suero fisiológico. Si se produce hipotensión, deberá colocarse al paciente en posición de shock. En caso de estar disponible, también puede considerarse el tratamiento con una perfusión de angiotensina II y/o catecolaminas intravenosas. Si la administración es reciente, se tomarán medidas para eliminar Zestril (p. ej., inducción de vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico). Puede retirarse Zestril de la circulación general mediante hemodiálisis (ver apartado 4.4.). En caso de bradicardia resistente al tratamiento está indicado la utilización de un marcapasos. Deberán controlarse con frecuencia las constantes vitales y las concentraciones séricas de electrolitos y creatinina

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Zestril es un inhibidor de la peptidil dipeptidasa, el cual inhibe el enzima conversor de angiotensina (ECA) que cataliza la conversión de angiotensina I al péptido vasoconstrictor angiotensina II. Angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La inhibición del ECA da lugar a concentraciones reducidas de angiotensina II, que conduce a una disminución de la actividad vasopresora y a una secreción reducida de aldosterona; ésto último puede ocasionar un aumento en la concentración de potasio sérico.

Aunque se cree que el mecanismo a través del cual lisinopril disminuye la presión arterial se debe principalmente a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lisinopril ha mostrado tener acción anti-hipertensiva incluso en pacientes hipertensos con bajos niveles de renina. El ECA es idéntico a quinasa II, enzima que degrada la bradiquinina. Todavía no se ha dilucidado si los niveles elevados de bradiquinina, un potente péptido vasodilatador, juegan un papel en los efectos terapéuticos de lisinopril.

Se ha estudiado el efecto de Zestril sobre la mortalidad y morbilidad en insuficiencia cardíaca comparando una dosis alta (32,5 mg ó 35 mg una vez al día) con una dosis baja (2,5 mg ó 5 mg una vez al día). En un estudio de 3164 pacientes, con una mediana de seguimiento de 46 meses de los pacientes supervivientes, la dosis alta de Zestril produjo una reducción del 12% en el riesgo del parámetro de valoración combinado de mortalidad y hospitalización por cualquier causa ($p=0,002$) y una reducción del 8% del riesgo en la mortalidad debida a todas las causas y hospitalización cardiovascular ($p=0,036$) en comparación con la dosis baja. Se observaron reducciones del riesgo de mortalidad debida a todas las causas (8%: $p = 0,128$) y de mortalidad cardiovascular (10%: $p = 0,073$). En un análisis "post-hoc", se redujo en un 24% ($p = 0,002$) el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en los pacientes tratados con Zestril en dosis altas en comparación con dosis bajas. Los efectos beneficiosos sintomáticos fueron similares en pacientes tratados con dosis altas y bajas de Zestril.

Los resultados del estudio mostraron que los perfiles globales de reacciones adversas para pacientes tratados con dosis altas o bajas de Zestril fueron similares tanto en naturaleza como en número. Las reacciones predecibles resultantes de la inhibición del ECA, tales como hipotensión o función renal

alterada, fueron tratables y raramente produjeron la retirada del tratamiento. La tos fue menos frecuente en pacientes tratados con dosis altas de Zestril en comparación con las dosis bajas.

En el ensayo clínico GISSI-3, en el que se utilizó un diseño factorial 2x2 para comparar los efectos de Zestril y nitroglicerina por separado o en combinación durante 6 semanas frente a control en 19.394 pacientes a los que se les administró el tratamiento en las primeras 24 horas tras un infarto agudo de miocardio, Zestril produjo una disminución estadísticamente significativa del riesgo de mortalidad del 11 % en comparación con el control ($2p = 0,03$). La reducción del riesgo con nitroglicerina no fue significativa, pero la combinación de Zestril y este fármaco produjo una disminución significativa del riesgo de mortalidad del 17 % frente al control ($2p = 0,02$). En los subgrupos de ancianos (edad > 70 años) y mujeres, predefinidos como pacientes con riesgo alto de mortalidad, se observaron efectos beneficiosos significativos en el parámetro de valoración combinado de mortalidad y función cardiaca. El parámetro de valoración combinado en todos los pacientes, así como en los subgrupos de riesgo alto, a los 6 meses también mostró un efecto beneficioso en los tratados con Zestril o Zestril con nitroglicerina durante 6 semanas, lo que indica un efecto preventivo de Zestril. Como es de esperar en cualquier tratamiento vasodilatador, la terapia con Zestril se asoció a aumento de la incidencia de hipotensión y disfunción renal, pero éstas no se asociaron a un aumento proporcional de la mortalidad.

En un ensayo clínico multicéntrico doble ciego con distribución aleatoria en el que se comparó Zestril con un antagonista del calcio en 335 pacientes hipertensos con diabetes mellitus Tipo 2 con nefropatía incipiente caracterizada por microalbuminuria, la administración de Zestril 10 mg a 20 mg una vez al día durante 12 meses redujo las presiones arteriales sistólica y diastólica en 13/10 mm Hg y la excreción urinaria de albúmina en un 40 %. En comparación con el antagonista del calcio, que produjo una disminución similar de la presión arterial, los pacientes tratados con Zestril mostraron una disminución de la excreción urinaria de albúmina significativamente mayor, lo que proporciona una prueba de que la acción inhibitoria del ECA de Zestril reduce la microalbuminuria por un mecanismo directo sobre los tejidos renales adicional a su efecto hipotensor.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

Distribución

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

Eliminación

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

Alteración hepática

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

Alteración renal

La alteración renal disminuye la eliminación de lisinopril, que se excreta a través de los riñones, aunque esta disminución sólo comienza a ser clínicamente importante cuando la tasa de filtración glomerular es inferior a 30 ml/min. En la alteración renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min), el ABC medio aumentó únicamente en un 13%, mientras que en la alteración renal grave (aclaramiento de creatinina 5-30 ml/min) este valor se incrementó de 4.5 veces.

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

Insuficiencia cardíaca

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

Ancianos

Los pacientes ancianos tienen concentraciones sanguíneas mayores y valores superiores del área bajo la curva de la concentración frente al tiempo (aumento de alrededor del 60 %) en comparación con las personas jóvenes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de farmacología general, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Se ha demostrado que los inhibidores del enzima conversor de angiotensina, como clase, producen efectos adversos sobre el desarrollo fetal tardío que originan muerte fetal y defectos congénitos, sobre todo en el cráneo. También se han comunicado fetotoxicidad, retraso del crecimiento intrauterino y persistencia del conducto arterioso. Se cree que estas anomalías del desarrollo se deben en parte a la acción directa de los inhibidores del ECA sobre el sistema renina-angiotensina fetal y en parte a la isquemia que se produce por la hipotensión materna y la disminución del flujo sanguíneo fetal-placentario y del aporte de oxígeno/nutrientes al feto.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol F. Europea

Fosfato de calcio hidrogenado F. Europea.

Óxido de hierro rojo, en todos excepto en las presentaciones de 2,5 y 40 mg (E172)

Óxido de hierro amarillo (comprimidos de 40 mg)

Almidón de maíz F. Europea

Almidón pregelatinizado USNF

Estearato de magnesio F. Europea

6.2 Incompatibilidades

No se conocen.

6.3 Período de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos HDPE (60 y 100).

Blísteres de AL/PVC

Blíster de aluminio PVC/PVDC

Tubo de polipropileno

Envases registrados

14, 2x14, 4x14, 7x14, 3x10, 4x10, 5x10, 6x10, 10x10.

Envases clínicos: 5x8, 400 y 500.

Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

No se precisan instrucciones especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

9. FECHA DE LA ULTIMA REVALIDACION

10. FECHA DE LA REVISION DEL TEXTO