

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lisinopril Grindeks 5 mg comprimate

Lisinopril Grindeks 10 mg comprimate

Lisinopril Grindeks 20 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține 5 mg, 10 mg sau 20 mg de lisinopril (sub formă de dihidrat).

Pentru lista completă a tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Lisinopril Grindeks comprimate de 5 mg: comprimate albe, rotunde, netede, nefilmate, cu margini teșite. Dimensiunile comprimatului: diametru 6 mm.

Lisinopril Grindeks comprimate de 10 mg: comprimate albe, rotunde, netede, nefilmate, cu margini teșite și linie dublă pe o față. Dimensiunile tabletei: diametru 8 mm. Linia mediană este doar pentru a facilita ruperea pentru ușurința înghițirii și nu pentru a împărți comprimatul în doze egale.

Lisinopril Grindeks comprimate de 20 mg: comprimate, albe, rotunde, netede, nefilmate, cu margini teșite și o linie marcată pe o față. Dimensiunile tabletei: diametru 10 mm. Linia mediană este doar pentru a facilita ruperea pentru ușurința înghițirii și nu pentru a împărți comprimatul în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### **Hipertensiune**

Tratamentul hipertensiunii arteriale la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste.

##### **Insuficiență cardiacă**

Tratamentul insuficienței cardiace simptomatice la adulți.

##### **Infarct miocardic acut**

Tratamentul pe termen scurt (6 săptămâni) al pacienților stabili hemodinamic în decurs de 24 ore de la un infarct miocardic acut la adulți.

##### **Complicațiile renale ale diabetului zaharat**

Tratamentul bolii renale la pacienții adulți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie incipientă (vezi pct. 5.1).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doza trebuie individualizată în funcție de profilul pacientului și răspunsul tensiunii arteriale la tratament (vezi pct. 4.4).

## Doze

### **Hipertensiune**

Lisinoprilul poate fi utilizat ca monoterapie sau în asociere cu alte clase de medicamente antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

### Doza inițială

La pacienții cu hipertensiune arterială, doza inițială recomandată este de 10 mg. Pacienții cu un sistem renină-angiotensină-aldosteron puternic activat (în special, hipertensiune arterială renovasculară, depleție de sare și/sau volum, decompensare cardiacă sau hipertensiune arterială severă) pot prezenta o scădere excesivă a tensiunii arteriale după doza inițială. La astfel de pacienți se recomandă o doză inițială de 2,5-5 mg și inițierea tratamentului trebuie să aibă loc sub supraveghere medicală. Este necesară o doză inițială mai mică în prezența insuficienței renale (vezi Tabelul 1 de mai jos).

### Doza de întreținere

Doza obișnuită de întreținere eficientă este de 20 mg, administrată într-o singură doză zilnică. În general, dacă efectul terapeutic dorit nu poate fi atins într-o perioadă de 2 până la 4 săptămâni la un anumit nivel de doză, doza poate fi crescută în continuare. Doza maximă utilizată în studiile clinice controlate pe termen lung a fost de 80 mg/zi.

### Pacienți tratați cu diuretice

Hipotensiunea arterială simptomatică poate apărea după inițierea tratamentului cu Lisinopril Grindeks. Acest lucru este mai probabil la pacienții care sunt tratați în prezent cu diuretice. Prin urmare, se recomandă prudență, deoarece acești pacienți pot avea deficit de volum și/sau sare. Dacă este posibil, administrarea diureticului trebuie întreruptă cu 2 până la 3 zile înainte de a începe tratamentul cu Lisinopril Grindeks. La pacienții hipertensivi la care diureticul nu poate fi întrerupt, tratamentul cu Lisinopril Grindeks trebuie inițiat cu o doză de 5 mg. Funcția renală și potasiul seric trebuie monitorizate. Doza ulterioară de Lisinopril Grindeks trebuie ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale. Dacă este necesar, terapia diuretică poate fi reluată (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

### Ajustarea dozei în insuficiență renală

Doza la pacienții cu insuficiență renală trebuie să se bazeze pe clearance-ul creatininei, așa cum este prezentat în Tabelul 1 de mai jos.

Tabelul 1 Ajustarea dozei în insuficiența renală

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doza Inițială (mg/zi)
Mai puțin de 10 ml/min (inclusiv pacienți pe dializă)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

\*Doza și/sau frecvența administrării trebuie ajustate în funcție de răspunsul tensiunii arteriale.

Doza poate fi crescută până când tensiunea arterială este controlată sau până la maximum 40 mg pe zi.

### Utilizare la pacienții copii și adolescenți hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 6-16 ani

Doza inițială recomandată este de 2,5 mg o dată pe zi la pacienții între 20 și < 50 kg și 5 mg o dată pe zi la pacienții cu greutatea  $\geq$  50 kg. Doza trebuie ajustată individual la maximum 20 mg pe zi la pacienții cu greutatea cuprinsă între 20 și < 50 kg și 40 mg la pacienții cu greutatea  $\geq$  50 kg. Dozele peste 0,61 mg/kg (sau peste 40 mg) nu au fost studiate la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1).

La copiii cu funcție renală scăzută, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică sau un interval de dozare crescut.

### **Insuficiență cardiacă**

La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, Lisinopril Grindeks trebuie utilizat ca terapie adjuvantă la diuretice și, după caz, digitalice sau beta-blocante. Tratamentul cu Lisinopril Grindeks poate fi inițiat cu o doză inițială de 2,5 mg o dată pe zi, care trebuie administrată sub supraveghere medicală pentru a determina efectul inițial asupra tensiunii arteriale. Doza de Lisinopril Grindeks trebuie crescută:

- Cu suplimenturi ale dozei nu mai mari de 10 mg
  - La intervale de cel puțin 2 săptămâni
  - Până la cea mai mare doză tolerată de pacient de până la maximum 35 mg o dată pe zi
- Ajustarea dozei trebuie să se bazeze pe răspunsul clinic individual al pacientului.

Pacienților cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică de exemplu, pacienților cu depleție de sare cu sau fără hiponatremie, pacienților cu hipovolemie sau pacienților cărora li s-a administrat un tratament diuretic intens trebuie să li se corecteze aceste afecțiuni, dacă este posibil, înainte de tratamentul cu Lisinopril Grindeks. Funcția renală și potasiul seric trebuie monitorizate (vezi pct. 4.4).

### **Doze în infarctul miocardic acut**

Pacienții trebuie să primească, după caz, tratamentele standard recomandate, și anume trombolitice, acid acetilsalicilic și beta-blocante. Trinitratul de gliceril intravenos sau transdermic poate fi utilizat împreună cu Lisinopril Grindeks.

#### Doza inițială (primele 3 zile după infarct)

Tratamentul cu Lisinopril Grindeks poate fi început în 24 ore de la debutul simptomelor. Tratamentul nu trebuie început dacă tensiunea arterială sistolică este mai mică de 100 mm Hg. Prima doză de Lisinopril Grindeks este de 5 mg administrată pe cale orală, urmată de 5 mg după 24 ore, 10 mg după 48 ore și ulterior câte 10 mg o dată pe zi. Pacienților cu tensiune arterială sistolică scăzută (120 mm Hg sau mai puțin) la începutul tratamentului sau în primele 3 zile după infarct trebuie să li se administreze o doză mai mică - 2,5 mg pe cale orală (vezi pct. 4.4).

În cazurile de insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 80 ml/min), doza inițială de Lisinopril Grindeks trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei al pacientului (vezi Tabelul 1).

#### Doza de întreținere

Doza de întreținere este de 10 mg o dată pe zi. Dacă apare hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolică mai mică sau egală cu 100 mm Hg), o doză zilnică de întreținere de 5 mg poate fi administrată cu reduceri temporare la 2,5 mg dacă este necesar. Dacă apare hipotensiune arterială prelungită (tensiune arterială sistolică mai mică de 90 mm Hg timp de mai mult de 1 oră) tratamentul cu Lisinopril Grindeks trebuie întrerupt.

Tratamentul trebuie să continue timp de 6 săptămâni și apoi pacientul trebuie reevaluat. Pacienții care dezvoltă simptome de insuficiență cardiacă trebuie să continue tratamentul cu Lisinopril Grindeks (vezi pct. 4.2).

### **Complicațiile renale ale diabetului zaharat**

La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie incipientă doza este de 10 mg Lisinopril Grindeks o dată pe zi, doză care poate fi crescută la 20 mg o dată pe zi, dacă este necesar, pentru a obține o tensiune arterială diastolică sub 90 mm Hg.

În cazurile de insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 80 ml/min), doza inițială de Lisinopril Grindeks trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei al pacientului (vezi Tabelul 1).

### **Copii și Adolescenți**

Există experiență limitată în ceea ce privește eficacitatea și siguranța la copii hipertensivi cu vârstă peste 6 ani dar nu există experiență în alte indicații (vezi pct. 5.1). Lisinopril Grindeks nu este recomandat copiilor în alte indicații decât hipertensiunea arterială.

Lisinopril Grindeks nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 6 ani sau copiilor cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 5.2).

### **Vârstnici**

În studiile clinice, nu a existat nicio modificare legată de vârstă în ceea ce privește eficacitatea sau profilul de siguranță al medicamentului. Când vârsta înaintată este asociată cu scăderea funcției renale, totuși, recomandările prezentate în Tabelul 1 trebuie utilizate pentru a determina doza inițială de Lisinopril Grindeks. După aceea, doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale.

### **Utilizarea la pacienții cu transplant de rinichi**

Nu există experiență cu privire la administrarea Lisinopril Grindeks la pacienții cu transplant renal recent. Prin urmare, tratamentul cu Lisinopril Grindeks nu este recomandat.

### Mod de administrare

Lisinopril Grindeks trebuie administrat oral într-o doză zilnică unică. Ca și în cazul tuturor celorlalte medicamente luate o dată pe zi, Lisinopril Grindeks trebuie luat aproximativ la aceeași oră în fiecare zi. Absorbția comprimatelor Lisinopril Grindeks nu este influențată de alimente.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la Lisinopril Grindeks, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la orice alt inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA).
- Antecedente de angioedem asociat cu terapia anterioară cu inhibitori ai ECA.
- Utilizarea concomitentă a Lisinopril Grindeks cu terapie cu sacubitril/valsartan. Lisinopril Grindeks nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4 și 4.5).
- Angioedem ereditar sau idiopatic.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Utilizarea concomitentă a Lisinopril Grindeks cu produse care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### **Hipotensiune arterială simptomatică**

Hipotensiunea arterială simptomatică este observată rar la pacienții hipertensivi necomplicați. La pacienții hipertensivi cărora li se administrează Lisinopril Grindeks, hipotensiunea arterială este mai probabil să apară dacă pacientul a suferit depleție de volum, de exemplu în urma tratamentului diuretic, prin restricție alimentară de sare, dializă, diaree sau vărsături sau suferă de hipertensiune arterială severă dependentă de renină (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8). La pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, a fost observată hipotensiune arterială simptomatică. Acest lucru este cel mai probabil să apară la acei pacienți cu grade mai severe de insuficiență cardiacă, așa cum rezultă din utilizarea dozelor mari a diureticelor de ansă, hiponatremie sau insuficiență renală funcțională. La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, inițierea tratamentului și ajustarea dozei trebuie monitorizate îndeaproape. Considerații similare se aplică pacienților cu boală cardiacă ischemică sau boală cerebrovasculară la care o scădere excesivă a tensiunii arteriale ar putea conduce la un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral.

Dacă apare hipotensiunea arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal și, dacă este necesar, va primi o perfuzie intravenoasă cu soluție salină izotonă. Un răspuns hipotensiv tranzitoriu nu este o contraindicație pentru dozele ulterioare, care pot fi administrate, de obicei, fără dificultate odată ce tensiunea arterială a crescut după expansiunea volumului circulant.

La unii pacienți, cu insuficiență cardiacă care au tensiune arterială normală sau scăzută, poate apărea o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistemice cu Lisinopril Grindeks. Acest efect este anticipat și, de obicei, nu este un motiv pentru a întrerupe tratamentul. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară o reducere a dozei sau întreruperea tratamentului cu Lisinopril Grindeks.

#### **Hipotensiunea arterială în infarctul miocardic acut**

Tratamentul cu Lisinopril Grindeks nu trebuie inițiat la pacienții cu infarct miocardic acut care prezintă risc de afectare hemodinamică gravă suplimentară după tratamentul cu un vasodilatator. Aceștia sunt pacienți cu tensiune arterială sistolică de 100 mm Hg sau mai mică sau cei aflați în șoc cardiogen. În primele 3 zile după infarct, doza trebuie redusă dacă tensiunea arterială sistolică este de

120 mm Hg sau mai mică. Dozele de întreținere trebuie reduse la 5 mg sau temporar la 2,5 mg dacă tensiunea arterială sistolică este de 100 mm Hg sau mai mică. Dacă hipotensiunea arterială persistă (tensiune arterială sistolică mai mică de 90 mm Hg timp de mai mult de 1 oră), atunci tratamentul cu Lisinopril Grindeks trebuie oprit.

### **Stenoza valvei aortice și stenoza valvei mitrale/cardiomiopatia hipertrofică**

Ca și în cazul altor inhibitori ai ECA, Lisinopril Grindeks trebuie administrat cu prudență la pacienți cu stenoza a valvei mitrale și obstrucție în fluxul din tractul de ejecție al ventriculului stâng, cum ar fi stenoza aortică sau cardiomiopatia hipertrofică.

### **Insuficiență renală**

În cazurile de insuficiență renală (clearance-ul creatininei <80 ml/min), doza inițială de Lisinopril Grindeks trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei al pacientului (vezi Tabelul 1 la pct. 4.2) și apoi în funcție de răspunsul pacientului la tratament. Monitorizarea de rutină a potasiului și creatininei face parte din practica medicală uzuală la acești pacienți.

La pacienții cu insuficiență cardiacă, hipotensiunea arterială după inițierea terapiei cu inhibitori ECA poate duce la o oarecare afectare suplimentară a funcției renale. În această situație a fost raportată insuficiența renală acută, de obicei reversibilă.

La pacienți cu stenoză bilaterală de arteră renală sau cu stenoză de arteră renală pe rinichi unic, care au fost tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, au fost observate creșteri ale ureei sanguine și ale creatininei serice, de obicei reversibile la întreruperea tratamentului. Acest aspect este întâlnit mai ales la pacienți cu insuficiență renală. Dacă, de asemenea, este prezentă și hipertensiunea arterială renovasculară, există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. La acești pacienți, tratamentul trebuie să fie început numai sub supraveghere medicală atentă, cu doze mici și cu titrare atentă a dozei. Deoarece tratamentul cu diuretice poate fi un factor care contribuie la cele de mai sus, diureticele trebuie întrerupte și funcția renală trebuie monitorizată în primele săptămâni de tratament cu Lisinopril Grindeks.

Unii pacienți hipertensivi fără boală vasculară renală preexistentă manifestă au dezvoltat creșteri ale ureei sanguine și ale creatininei serice, de obicei minore și tranzitorii, mai ales când Lisinopril Grindeks a fost administrat concomitent cu un diuretic. Acest lucru este mai frecvent întâlnit la pacienți cu insuficiență renală preexistentă. Poate fi necesară reducerea dozei și/sau întreruperea tratamentului cu diuretic și/sau Lisinopril Grindeks.

În infarctul miocardic acut tratamentul cu Lisinopril Grindeks nu trebuie inițiat la pacienți cu semne de disfuncție renală, definită ca și concentrație a creatininei serice care depășește 177 micromol/l și/sau proteinurie care depășește 500 mg/24 h. Dacă disfuncția renală apare în timpul tratamentului cu Lisinopril Grindeks (concentrația serică a creatininei depășește 265 micromol/l sau o dublare față de valoarea pre-tratament), atunci medicul trebuie să ia în considerare întreruperea administrării Lisinopril Grindeks.

### **Hipersensibilitate/angioedem**

Angioedem al feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, inclusiv Lisinopril Grindeks. Acesta poate apărea în orice moment în timpul tratamentului. În astfel de cazuri, Lisinopril Grindeks trebuie întrerupt imediat și se va institui un tratament adecvat cu monitorizare pentru a asigura dispariția completă a simptomelor înainte de externarea pacienților. Chiar și în acele cazuri în care este implicată numai umflarea limbii, fără detresă respiratorie, pacienții pot necesita supraveghere prelungită, deoarece tratamentul cu antihistaminice și corticosteroizi poate să nu fie suficient.

Foarte rar au fost raportate decese din cauza angioedemului asociat cu edem laringian sau edem al limbii. Pacienții cu afectare a limbii, glotei sau laringelui sunt susceptibili de a prezenta obstrucție a căilor respiratorii, în special cei cu antecedente chirurgicale la nivelul căilor respiratorii. În astfel de cazuri, terapia de urgență trebuie administrată prompt. Aceasta poate include administrarea de

adrenalină și/sau menținerea căilor respiratorii permeabile. Pacientul trebuie ținut sub supraveghere medicală atentă până la remisia completă și permanentă a simptomelor.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei determină o rată crescută a angioedemului la pacienții de rasă neagră față de ceilalți pacienți.

Pacienții cu antecedente de angioedem necorelat cu tratamentul cu inhibitori ai ECA pot prezenta un risc crescut de angioedem în timp ce primesc un inhibitor ECA (vezi pct. 4.3).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de angioedem. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore de la ultima doză de Lisinopril Grindeks. Tratamentul cu Lisinopril Grindeks nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate duce la un risc crescut de angioedem (de exemplu, edem al căilor respiratorii sau al limbii, cu sau fără insuficiență respiratorie) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la începerea tratamentului cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin la un pacient care se află deja în tratament cu un inhibitor ECA.

### **Reacții anafilactoide la pacienții cu hemodializă**

Au fost raportate reacții anafilactoide la pacienți dializați cu membrane high-flux (de exemplu AN 69) care au primit tratament concomitent cu un inhibitor al ECA. În acest caz, pacientului trebuie să i se aducă la cunoștință necesitatea utilizării unui alt tip de membrană de dializă sau a unei clase diferite de medicamente antihipertensive.

### **Reacții anafilactoide în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL).**

Mai rar, pacienții care primesc inhibitori ai ECA în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) cu sulfat de dextran au prezentat reacții anafilactoide care pun viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a terapiei cu inhibitori ai ECA înainte de fiecare afereză.

### **Desensibilizare**

Pacienții care primesc inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare (de exemplu, cu venin de himenoptere) au prezentat reacții anafilactoide. Pentru aceiași pacienți, reacțiile acestea au fost evitate prin întreruperea temporară a inhibitorilor ECA, dar acestea au reapărut la administrarea accidentală ulterioară a medicamentului.

### **Insuficiență hepatică**

Foarte rar, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează cu icter colestatic și progresează spre necroză fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul acestui sindrom nu este explicat. Pacienții care primesc Lisinopril Grindeks care dezvoltă icter sau creșteri marcate ale enzimelor hepatice trebuie să întrerupă tratamentul cu Lisinopril Grindeks și să primească supraveghere medicală adecvată.

### **Neutropenie/Agranulocitoză**

Au fost raportate neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie la pacienți cărora li s-au administrat inhibitori ai ECA. La pacienți cu funcție renală normală și fără alte complicații, neutropenia apare rar. Neutropenia și agranulocitoza sunt reversibile la întreruperea tratamentului cu inhibitorul ECA. Lisinopril Grindeks trebuie utilizat cu deosebită prudență la pacienți cu boală vasculară de collagen, aflați în tratament cu imunosupresoare, alopurinol sau procainamidă sau o combinație a acestor factori generatori de complicații, în special când există o afectare preexistentă a funcției renale. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave, care, în câteva situații, nu au răspuns la tratamentul intensiv cu antibiotice. Dacă Lisinopril Grindeks este utilizat la astfel de pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de leucocite din sânge iar pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție.

### **Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS)**

Există dovezi că utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului crește riscul de hipotensiune arterială, hiperkaliemie și scădere a funcției renale (include și insuficiența renală acută). Prin urmare, blocarea dublă a RAAS prin utilizarea combinată a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia cu blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta ar trebui să se desfășoare numai sub supraveghere de specialitate și monitorizarea frecventă și atentă a funcției renale, electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienți cu nefropatie diabetică.

### **Rasă**

Inhibitorii ECA determină frecvențe crescute de apariție ale angioedemului la pacienții de rasă neagră comparativ cu ceilalți pacienți.

La fel ca și în cazul altor inhibitori ai ECA, Lisinopril Grindeks poate fi mai puțin eficient în scăderea tensiunii arteriale la pacienți de rasă neagră față de ceilalți pacienți, posibil ca urmare a prevalenței crescute a statusului hiporeninemic la populația hipertensivă de rasă neagră.

### **Tuse**

Tusea a fost raportată la utilizarea inhibitorilor ECA. În mod caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare la întreruperea tratamentului. Tusea indusă de inhibitorii ECA trebuie să facă parte din diagnosticul diferențial al tusei.

### **Chirurgie/Anestezie**

La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu medicamente care induc hipotensiunea arterială, Lisinopril Grindeks poate bloca formarea angiotensinei II secundar eliberării compensatorii de renină. Dacă se consideră că hipotensiunea arterială apărută se datorează acestui mecanism, ea poate fi corectată prin expansiunea volumului circulant.

### **Hiperkaliemie**

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea de aldosteron. Efectul nu este, de obicei, semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală, diabet zaharat și/sau la pacienții care iau suplimente de potasiu (inclusiv înlocuitori de sare), diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), alte medicamente asociate cu creșterea potasiului seric (de exemplu, heparină, trimetoprim sau cotrimoxazol cunoscut și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol) și în special antagoniști de aldosteron sau blocanți ai receptorilor de angiotensină, poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiu și blocanții receptorilor de angiotensină trebuie utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA, iar potasiul seric și funcția renală trebuie monitorizate (vezi pct. 4.5).

### **Pacienți diabetici**

La pacienții diabetici în tratament cu medicamente antidiabetice orale sau insulină, controlul glicemic trebuie strict monitorizat în prima lună de tratament cu un inhibitor al ECA (vezi pct. 4.5).

### **Litiu**

Combinarea de litiu și Lisinopril Grindeks nu este, în general, recomandată (vezi pct. 4.5).

### **Sarcina**

Inhibitorii ECA nu trebuie inițiați în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu inhibitori ai ECA este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie să primească tratamente antihipertensive cu alte medicamente care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizare în timpul sarcinii. Când este diagnosticată sarcina, tratamentul cu inhibitori ECA trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie începută o terapie alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### **Medicamente antihipertensive**

La administrarea Lisinopril Grindeks în asociere cu alte medicamente antihipertensive (de exemplu, trinitrat de gliceril și alți nitrați sau alte medicamente vasodilatatoare), pot apărea false scăderi ale tensiunii arteriale. Datele din studiile clinice au arătat că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) prin utilizarea combinată a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului este asociată cu o frecvență mai mare a evenimentelor adverse, și anume hipotensiune arterială, hiperkaliemi și scăderea funcției renale. (include insuficiența renală acută) comparativ cu utilizarea unui singur medicament cu efect asupra RAAS (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

### **Medicamente care cresc riscul de angioedem**

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată, deoarece aceasta crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai ECA și cu inhibitori ai rapamicinei (mTOR) la mamifere (de exemplu temsirolimus, sirolimus, everolimus) sau inhibitori ai endopeptidazei neutre (NEP) (de exemplu racecadotril), vildagliptin sau activator tisular al plasminogenului poate crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.4).

### **Diuretice**

Când se adaugă un medicament diuretic în tratamentul unui pacient care primește Lisinopril Grindeks, efectul antihipertensiv este, de obicei, cumulativ. Pacienții care se află deja în tratament cu diuretice și în special cei la care terapia diuretică a fost recent instituită, pot prezenta ocazional o scădere excesivă a tensiunii arteriale atunci când se adaugă Lisinopril Grindeks. Posibilitatea de hipotensiune arterială simptomatică cu Lisinopril Grindeks poate fi redusă la minimum prin întreruperea tratamentului cu diuretic înainte de inițierea tratamentului cu Lisinopril Grindeks (vezi pct. 4.4 și pct. 4.2).

### **Suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu și alte medicamente care pot crește nivelul de potasiu seric**

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la unii pacienți tratați cu Lisinopril Grindeks poate apărea hiperkaliemie. Utilizarea diureticelor care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu, în special la pacienții cu insuficiență renală, poate duce la o creștere semnificativă a potasiului seric. De asemenea, trebuie avută grijă atunci când Lisinopril Grindeks este administrat concomitent cu alte medicamente care cresc potasiul seric, cum ar fi trimetoprim și co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiul la fel ca și amilorida. Prin urmare, nu se recomandă tratamentul asociat Lisinopril Grindeks cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizarea frecventă a potasiului seric. Dacă Lisinopril Grindeks este administrat împreună cu un diuretic care elimină potasiu, hipokaliemia indusă de diuretice poate fi ameliorată.

### **Ciclosporină**

Hiperkaliemia poate apărea în timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA împreună cu ciclosporină. Se recomandă monitorizarea potasiului seric.

### **Heparină**

Hiperkaliemia poate apărea în timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA împreună cu heparină. Se recomandă monitorizarea potasiului seric.

### **Litiu**

Au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor serice de litiu și ale toxicității în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA. Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice poate crește riscul de toxicitate pentru litiu și poate accentua toxicitatea deja crescută a litiului prin utilizarea de inhibitori ai ECA. Utilizarea Lisinopril Grindeks cu litiu nu este recomandată, dar dacă



asocierea se dovedește necesară, trebuie efectuată o monitorizare atentă a nivelurilor serice de litiu (vezi pct. 4.4).

### **Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), care includ acidul acetilsalicilic $\geq 3$ g/zi**

Atunci când inhibitorii ECA sunt administrați concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (adică acid acetilsalicilic în scheme de tratament cu efecte antiinflamatoare, inhibitori de COX-2 și AINS neselective), poate apărea atenuarea efectului antihipertensiv. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA și AINS poate duce la un risc crescut de deteriorare a funcției renale, și include posibilitatea apariției insuficienței renale acute și creșterea potasiului seric, în special la pacienții cu funcție renală preexistentă deficitară. Aceste efecte sunt de obicei reversibile. Combinația trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie să fie hidratați corespunzător și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei concomitente și periodic după aceea.

### **Aur**

Reacțiile nitritoide (simptome de vasodilatație cu înroșirea feței, greață, amețeli și hipotensiune arterială, care pot fi foarte severe) după administrarea de aur injectabil (de exemplu, aurotiomalat de sodiu) au fost raportate mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat un inhibitor al ECA.

### **Antidepresive triciclice/Antipsihotice/Anestezice**

Utilizarea concomitentă a anumitor medicamente anestezice, antidepresive triciclice și antipsihotice cu inhibitori ai ECA poate duce la o scădere suplimentară a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

### **Simpatomimetice**

Simpatomimeticele pot reduce efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA.

### **Antidiabetice**

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă de inhibitori ai ECA și medicamente antidiabetice (insuline, agenți hipoglicemici orali) poate determina accentuarea efectului de scădere a glicemiei cu risc de hipoglicemie. Acest efect poate să apară mai probabil în primele săptămâni de tratament combinat și la pacienți cu insuficiență renală.

### **Acid acetilsalicilic, trombolitice, beta-blocante, nitrați**

Lisinopril Grindeks poate fi utilizat concomitent cu acid acetilsalicilic (în doze cu efect cardiologic), trombolitice, beta-blocante și/sau nitrați.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Utilizarea inhibitorilor ECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea inhibitorilor ECA este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o mică creștere a riscului nu poate fi exclusă. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu inhibitori ai ECA este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie să urmeze tratamente antihipertensive cu medicamente care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizare în timpul sarcinii. Când sarcina este diagnosticată, tratamentul cu inhibitori ECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie începută o terapie alternativă.

Se cunoaște faptul că expunerea la terapia cu inhibitori ai ECA în -al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate umană (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere a osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

În cazul în care expunerea la inhibitorii ECA a avut loc începând cu al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Sugarii ai căror mame au urmat tratament cu inhibitori ai ECA trebuie supravegheați cu atenție pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații cu privire la utilizarea Lisinopril Grindeks în timpul alăptării, Lisinopril Grindeks nu este recomandat și sunt de preferat tratamente alternative cu profiluri de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special în timpul alăptării unui nou-născut sau prematur.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Când conduceți vehicule sau folosiți utilaje, trebuie luat în considerare faptul că ocazional pot apărea amețeli sau oboseală.

#### **4.8 Reacții adverse**

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu Lisinopril Grindeks și alți inhibitori ECA cu următoarele frecvențe: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1.000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### Tulburări ale sângelui și ale sistemului limfatic

rare: scăderea hemoglobinei, scăderea hematocritului

foarte rare: depresie medulară, anemie, trombocitopenie, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză (vezi pct. 4.4), anemie hemolitică, limfadenopatie, boală autoimună.

#### Tulburări ale sistemului imunitar

cu frecvență necunoscută: reacție anafilactică/anafilactoidă.

#### Tulburări de metabolism și nutriție

foarte rare: hipoglicemie.

#### Tulburări ale sistemului nervos și tulburări psihice

frecvente: amețeli, cefalee

mai puțin frecvente: modificări ale dispoziției, parestezii, vertij, tulburări ale gustului, tulburări ale somnului, halucinații

rare: confuzie mentală, tulburări olfactive

cu frecvență necunoscută: simptome depresive, sincopă.

#### Tulburări cardiace și vasculare

frecvente: efecte ortostatice (include hipotensiunea arterială)

mai puțin frecvente: infarct miocardic sau accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4), palpitații, tahicardie. fenomene Raynaud.

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

frecvente: tuse

mai puțin frecvente: rinită

foarte rare: bronhospasm, sinuzită. Alveolită alergică/pneumonie eozinofilică.

#### Tulburări gastrointestinale

frecvente: diaree, vărsături

mai puțin frecvente: greață, dureri abdominale și indigestie

rare: xerostomie

foarte rare: pancreatită, angioedem intestinal, hepatita cu insuficiență hepatocelulară, hepatita cu sindrom colestatic, icter și insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

#### Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat

mai puțin frecvente: erupții cutanate tranzitorii, prurit  
rare: urticarie, alopecie, psoriazis, hipersensibilitate/edem angioneurotic: edem angioneurotic al feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4)  
foarte rare: transpirație, pemfigus, necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem multiform, pseudolinfom cutanat.

A fost raportată o asociere de simptome care poate include unul sau mai multe dintre următoarele: febră, vasculită, mialgii, artralgi/artrită, titru pozitiv de anticorpi antinucleari (ANA), viteză crescută de sedimentare a eritrocitelor (VSH), eozinofilie și leucocitoză, erupție cutanată tranzitorie, pot apărea fotosensibilitatea sau alte manifestări dermatologice.

#### Tulburări renale și urinare

frecvente: disfuncție renală  
rare: uremie, insuficiență renală acută  
foarte rare: oligurie/anurie.

#### Tulburări endocrine

rare: sindrom de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH).

#### Tulburări ale sistemului reproducător și ale sânilor

mai puțin frecvente: impotență  
rare: ginecomastie.

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

mai puțin frecvente: oboseală, astenie.

#### Investigații diagnostice

mai puțin frecvente: creșteri ale ureei din sânge, creșteri ale creatininei serice, creșteri ale enzimelor hepatice, hiperkaliemie  
rare: creșteri ale bilirubinei serice, hiponatremie.

Datele de siguranță din studiile clinice sugerează că lisinopril este, în general, bine tolerat de copii și adolescenți hipertensivi și că profilul de siguranță la această grupă de vârstă este comparabil cu cel observat la adulți.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
Bucuresti 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Sunt disponibile date limitate referitoare la supradozajul la om. Simptomele asociate cu supradozajul inhibitorilor ECA pot include hipotensiune arterială, șoc circulator, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse.

Tratamentul recomandat în cazul supradozajului este perfuzia intravenoasă cu soluție salină izotonă. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie plasat în poziție de șoc. Dacă este disponibil, poate fi luat în considerare și tratamentul în perfuzie cu angiotensină II și/sau catecolamine intravenoase. Dacă ingerarea este recentă, luați măsuri care vizează eliminarea Lisinopril Grindeks (de exemplu, vărsături, lavaj gastric, administrarea de adsorbante și sulfat de sodiu). Lisinopril Grindeks poate fi eliminat din circulația generală prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Terapia cu stimulator cardiac extern

este indicată în bradicardia rezistentă la tratament. Semnele vitale, electroliții serici și concentrația creatininei trebuie monitorizate frecvent.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, inhibitori ECA, simpli, Cod ATC: C09AA03

#### Mecanism de acțiune

Lisinopril este un inhibitor de peptidil dipeptidază. Inhibă enzima de conversie a angiotensinei (ECA) care catalizează conversia angiotensinei I în peptidul vasoconstrictor, angiotensină II. Angiotensina II stimulează, de asemenea, secreția de aldosteron de către cortexul suprarenal. Inhibarea ECA are ca rezultat scăderea concentrațiilor de angiotensină II, ceea ce are ca rezultat scăderea activității vasopresoare și reducerea secreției de aldosteron. Scăderea celui din urmă poate duce la o creștere a concentrației de potasiu seric.

#### Efecte farmacodinamice

În timp ce se consideră că mecanismul prin care lisinopril scade tensiunea arterială ar fi, în primul rând suprimarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, lisinopril este antihipertensiv chiar și la pacienți cu hipertensiune arterială cu renină scăzută. ECA este identică cu kininaza II, o enzimă care degradează bradikinină. Rămâne de demonstrat dacă nivelurile crescute de bradikinină, un peptid vasodilatator puternic, au vreun rol în efectele terapeutice ale lisinoprilului.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Efectul lisinoprilului asupra mortalității și morbidității în insuficiența cardiacă a fost studiat prin compararea unei doze mari (32,5 mg sau 35 mg o dată pe zi) cu o doză mică (2,5 mg sau 5 mg o dată pe zi). Într-un studiu pe 3164 pacienți, cu o perioadă mediană de urmărire de 46 luni pentru pacienții supraviețuitori, dozele mari de lisinopril au produs o reducere cu 12 % a riscului în obiectivul combinat al mortalității de toate cauzele și al spitalizării pentru toate cauzele ( $p=0,002$ ) și reducerea cu 8 % a riscului de mortalitate de orice cauză și spitalizare cardiovasculară ( $p=0,036$ ) comparativ cu doza mică. S-au observat reduceri de risc pentru mortalitatea de orice cauză (8 %;  $p=0,128$ ) și mortalitatea cardiovasculară (10%;  $p=0,073$ ). Într-o analiză post-hoc, numărul de spitalizări pentru insuficiență cardiacă a fost redus cu 24 % ( $p=0,002$ ) la pacienții tratați cu lisinopril în doză mare, comparativ cu pacienții tratați cu lisinopril în doză mică. Beneficiile simptomatice au fost similare la pacienții tratați cu doze mari și cât și la cei tratați cu doze mici de lisinopril.

Rezultatele studiului au arătat că profilurile generale ale reacțiilor adverse pentru pacienții tratați cu doze mari sau cu doze mici de lisinopril au fost similare atât ca natură, cât și ca frecvență. Reacțiile adverse previzibile rezultate ca urmare a inhibării ECA, cum ar fi hipotensiunea arterială sau alterarea funcției renale, au fost abordabile terapeutic și au condus rareori la întreruperea tratamentului. Tusea a fost mai puțin frecventă la pacienți tratați cu doze mari de lisinopril, comparativ cu pacienți tratați cu doze mici.

În studiul GISSI-3, care a folosit un design factorial 2x2 pentru a compara efectele lisinoprilului și trinitratului de gliceril administrate, individual sau în asociere, timp de 6 săptămâni, față de control, la 19394 de pacienți cărora li s-a administrat tratamentul în decurs de 24 ore de la un infarct miocardic acut, lisinoprilul a produs o reducere semnificativă statistic a riscului a mortalității de 11 % față de control ( $2p=0,03$ ). Reducerea riscului cu trinitrat de gliceril nu a fost semnificativă, dar combinația de lisinopril și trinitrat de gliceril a produs o reducere semnificativă a riscului de mortalitate de 17 % față de control ( $2p=0,02$ ). În subgrupurile de vârstnici (vârstă > 70 ani) și femei, predefinite ca pacienți cu risc crescut de mortalitate, s-au observat beneficii semnificative pentru un obiectiv combinat al mortalității și funcției cardiace. Criteriul final combinat pentru toți pacienții, precum și subgrupurile cu risc ridicat, la 6 luni, a arătat, de asemenea, beneficii semnificative pentru subiecții tratați cu lisinopril sau lisinopril plus trinitrat de gliceril timp de 6 săptămâni, indicând un efect de prevenție pentru

lisinopril. După cum ar fi de așteptat de la orice tratament vasodilatator, incidența crescută a hipotensiunii arteriale și a disfuncției renale au fost asociate cu tratamentul cu lisinopril, fără ca acestea să fi fost asociate cu o creștere proporțională a mortalității.

Într-un studiu dublu-orb, randomizat, multicentric, care a comparat lisinopril cu un blocant al canalelor de calciu la 335 de subiecți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 cu nefropatie incipientă caracterizată prin microalbuminurie, lisinopril 10 mg până la 20 mg administrat o dată pe zi timp de 12 luni, a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 13/10 mm Hg și rata de excreție urinară a albuminei cu 40 %. În comparație cu blocantul canalelor de calciu, care a produs o scădere similară a tensiunii arteriale, subiecții tratați cu lisinopril au prezentat o reducere semnificativ mai mare a ratei de excreție urinară a albuminei, oferind dovezi că acțiunea inhibitoare a lisinopril asupra ECA a redus microalbuminuria printr-un mecanism direct asupra țesuturilor renale. pe lângă efectul său de scădere a tensiunii arteriale.

Tratamentul cu lisinopril nu are efect asupra controlului glicemic, așa cum rezultă din absența oricărui efect semnificativ asupra nivelurilor de hemoglobină glicozilată (HbA<sub>1c</sub>).

#### *Medicamente care acționează pe sistemul renină-angiotensină (RAS).*

Două studii randomizate ample controlate (ONTARGET (Telmisartan în desfășurare în monoterapie și în asociere cu Ramipril Global Endpoint Trial) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) au examinat utilizarea asocierii unui inhibitor ECA cu un blocant al receptorilor de angiotensină II.

ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienți cu antecedente de boală cardiovasculară sau cerebrovasculară, sau diabet zaharat de tip 2 asociat cu semne de afectare a organelor țintă. VA NEPHRON-D a fost un studiu la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au arătat niciun efect benefic semnificativ asupra obiectivelor finale renale și/sau cardiovasculare și a mortalității, în timp ce a fost observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Având în vedere proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante și pentru alți inhibitori ai ECA și blocați ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitori ai ECA și blocați ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați în asociere la pacienți cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a fost un studiu conceput pentru a testa beneficiul adăugării de aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau cu un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală cronică renală, boală cardiovasculară, sau ambele. Studiul a fost încheiat devreme din cauza unui risc crescut de rezultate adverse. Decesul de cauză cardiovasculară și accidentul vascular cerebral au fost ambele mai frecvente numeric în grupul cu aliskiren decât în grupul placebo, iar evenimentele adverse și reacțiile adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală) au fost raportate mai frecvent în grupul cu aliskiren decât în grupul placebo.

#### *Copii și Adolescenți*

Într-un studiu clinic care a inclus 115 copii și adolescenți cu hipertensiune arterială cu vârsta cuprinsă între 6-16 ani, subiecții care cântăreau mai puțin de 50 kg au primit 0,625 mg, 2,5 mg sau 20 mg de lisinopril o dată pe zi în timp ce subiecții care cântăreau 50 kg sau mai mult au primit 1,25 mg, 5 mg sau 40 mg de lisinopril o dată pe zi. La finalul a 2 săptămâni, lisinopril administrat o dată pe zi a scăzut tensiunea arterială într-o manieră dependentă de doză, cu o eficacitate antihipertensivă uniformă demonstrată la doze mai mari de 1,25 mg.

Acest efect a fost confirmat într-o fază de întrerupere, în care tensiunea arterială diastolică a crescut cu aproximativ 9 mm Hg mai mult la pacienții randomizați la placebo comparativ cu pacienții care au fost randomizați să rămână pe doze medii și doze crescute de lisinopril. Efectul antihipertensiv dependent de doză al lisinopril a fost uniform în mai multe subgrupe demografice: vârstă, stadiul Tanner, sex și rasă.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Lisinopril este inhibitor al ECA care nu conține sulfidril, activ pe cale orală.

### Absorbție

După administrarea orală a lisinopril, concentrațiile plasmatice maxime apar în aproximativ 7 ore, deși a existat o tendință minoră de prelungire a timpului necesar pentru atingerea concentrațiilor serice de vârf la pacienți cu infarct miocardic acut. Bazându-se pe recuperarea urinară, gradul mediu de absorbție al lisinopril este de aproximativ 25 % cu o variabilitate inter-pacienți între 6-60 % peste intervalul de doză studiat (5-80 mg). Biodisponibilitatea absolută este redusă cu aproximativ 16 % la pacienți cu insuficiență cardiacă. Absorbția lisinopril nu este afectată de prezența alimentelor.

### Distributie

Lisinopril nu pare să se lege de alte proteine serice în afară de enzima de conversie a angiotensinei (ECA) circulantă. Studiile la șobolani indică faptul că lisinopril traversează slab bariera hemato-encefalică.

### Eliminare

Lisinopril nu este supus metabolizării și este excretat complet nemodificat în urină. La doze multiple, lisinoprilul are un timp de înjumătățire efectiv prin eliminare urinară de 12,6 ore. Clearance-ul lisinoprilului la subiecții sănătoși este de aproximativ 50 ml/min. Scăderea concentrațiilor serice prezintă o fază terminală prelungită, care nu contribuie la acumularea medicamentului. Această fază terminală reprezintă probabil depășirea capacității de legare de ECA și nu este proporțională cu doza.

### Insuficiență hepatică

Insuficiența funcției hepatice la pacienții cu ciroză a dus la o scădere a absorbției lisinopril (cu aproximativ 30 %, determinată prin recuperare urinară) în același timp cu o creștere a expunerii (cu aproximativ 50 %) comparativ cu subiecții sănătoși ca urmare a clearance-ului scăzut.

### Insuficiență renală

Insuficiența renală scade eliminarea lisinopril, care se excretă pe cale renală, însă această scădere devine semnificativă clinic numai dacă rata de filtrare glomerulară scade sub 30 ml/min. În insuficiența renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei 30-80 ml/min) ASC medie a crescut numai cu 13 %, în timp ce o creștere de 4,5 ori a ASC medie a fost observată în insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei 5-30 ml/min).

Lisinopril poate fi eliminat prin dializă. Pe parcursul a 4 ore de hemodializă, concentrațiile plasmatice de lisinopril au scăzut în medie cu 60 %, cu un clearance-ul de dializă cuprins între 40 și 55 ml/min.

### Insuficiență cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă au o expunere mai mare la lisinopril comparativ cu subiecți sănătoși (o creștere a ASC în medie cu 125 %), însă, pe baza recuperării urinare a lisinopril, s-a observat reducerea absorbției cu aproximativ 16 % la pacienții cardiaci comparativ cu subiecții sănătoși.

### Copii și adolescenți

Profilul farmacocinetic al lisinoprilului a fost studiat la 29 pacienți hipertensivi copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, cu o RFG peste 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. După doze de 0,1 până la 0,2 mg/kg, concentrațiile plasmatice maxime de lisinopril la starea de echilibru au apărut în decurs de 6 ore, iar gradul de absorbție bazat pe recuperarea urinară a fost de aproximativ 28 %. Aceste valori sunt similare cu cele obținute anterior la adulți.

Valorile ASC și C<sub>max</sub> la copii în acest studiu au fost în concordanță cu cele observate la adulți.

### Vârșnici

Vârșnicii au niveluri sanguine mai mari și valori mai mari pentru aria de sub curba de timp a concentrației plasmatice (creștere cu aproximativ 60 %) comparativ cu subiecții mai tineri.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de farmacologie generală, toxicitate după doze repetate, genotoxicitate și potențial carcinogen. S-a demonstrat că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, ca și clasă, induc efecte adverse asupra dezvoltării fetale tardive, conducând la decesul fătului și afectare congenitală, în particular a craniului. Au fost raportate, de asemenea, fetotoxicitate, retardul creșterii intrauterine și persistența de canal arterial. Se consideră că aceste anomalii de dezvoltare se datorează în parte unei acțiuni directe a inhibitorilor ECA asupra sistemului renină-angiotensină fetal și în parte ischemiei apărută ca urmare a hipotensiunii materne și scăderii atât a fluxului sanguin fetoplacentar și cât și a eliberării de oxigen/nutrienți la făt.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidrogen fosfat de calciu (E341)  
Amidon de porumb  
Manitol (E421)  
Crospovidonă (E1202)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)  
Stearat de magneziu (E572)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Lisinopril Grindeks comprimate de 5 mg:

18 luni

Lisinopril Grindeks comprimate de 10 mg și Lisinopril Grindeks comprimate de 20 mg:

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Lisinopril Grindeks comprimate de 5 mg:

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

Lisinopril Grindeks comprimate 10 mg și Lisinopril Grindeks comprimate de 20 mg:

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC/PVdC/Al.

Fiecare blister conține 10 sau 14 comprimate.

Fiecare cutie conține 14, 28, 30, 56, 60, 84 sau 98 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, LETONIA  
Tel: +371 67083205  
Fax: +371 67083505  
E-mail: grindeks@grindeks.lv

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14946/2023/01-07  
14947/2023/01-07  
14948/2023/01-07

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: martie 2023.

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2023.