

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tonolysin 5 mg comprimate  
Tonolysin 10 mg comprimate  
Tonolysin 20 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*Tonolysin 5 mg comprimate*

Fiecare comprimat conține lisinopril 5 mg sub formă de lisinopril dihidrat 5,44 mg.

*Tonolysin 10 mg comprimate*

Fiecare comprimat conține lisinopril 10 mg sub formă de lisinopril dihidrat 10,89 mg.

*Tonolysin 20 mg comprimate*

Fiecare comprimat conține lisinopril 20 mg sub formă de lisinopril dihidrat 21,77 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

*Tonolysin 5 mg comprimate*

Comprimate rotunde, plate, cu margini rotunjite, de culoare albă până la aproape albă, prevăzute cu o linie mediană pe o față și inscripționate cu „5” pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

*Tonolysin 10 mg comprimate*

Comprimate cu formă tetragonală, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, prevăzute cu o linie mediană pe o față și inscripționate cu „10” pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

*Tonolysin 20 mg comprimate*

Comprimate cu formă pentagonală, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, prevăzute cu o linie mediană pe o față și inscripționate cu „20” pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială

Tratamentul hipertensiunii arteriale.

### Insuficiență cardiacă

Tratamentul insuficienței cardiace simptomatice.

### Infarct miocardic acut

Tratamentul de scurtă durată (6 săptămâni) la pacienți stabili hemodinamic, în primele 24 ore de la un infarct miocardic acut.

### Complicații renale ale diabetului zaharat

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

## **4.2 Doze și mod de administrare**

### Doze

Stabilirea dozei se face individual, în concordanță cu starea clinică a pacientului și cu răspunsul tensiunii arteriale la tratament (vezi pct. 4.4).

### Hipertensiune arterială

Tonolysin poate fi utilizat în 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 uzuală recomandată este de 10 mg. Administrarea dozei inițiale la pacienții cu un sistem renină-angiotensină-aldosteron cu activitate crescută (în special, hipertensiune renovasculară, depleție de sodiu și/sau volemică, decompensare cardiacă sau hipertensiune arterială severă) poate determina o scădere marcată a tensiunii arteriale. La acești pacienți, este recomandată o doză inițială de 2,5-5 mg iar inițierea tratamentului trebuie să se efectueze sub supraveghere medicală. În caz de insuficiență renală este necesară o doză inițială mai mică (vezi Tabelul 1 de mai jos).

### *Doza de întreținere*

Doza uzuală de întreținere eficace este de 20 mg, administrată în doză unică zilnică. În general, dacă efectul terapeutic dorit nu se poate obține într-o perioadă de 2 până la 4 săptămâni, la un anumit nivel al dozajului, doza poate fi crescută ulterior. Doza maximă utilizată în studiile clinice controlate de lungă durată a fost de 80 mg pe zi.

### *Pacienți tratați cu diuretice*

După inițierea tratamentului cu lisinopril poate să apară hipotensiune arterială simptomatică. Probabilitatea ca aceasta să apară este mai mare la pacienții tratați în mod curent cu diuretice. Ca urmare, se recomandă precauție, deoarece acești pacienți pot prezenta depleție sodică și/sau volemică. Dacă este posibil, utilizarea diureticului trebuie întreruptă cu 2-3 zile înaintea începerii tratamentului cu lisinopril. La pacienții hipertensivi la care utilizarea diureticului nu poate fi întreruptă, tratamentul cu lisinopril trebuie inițiat cu o doză de 5 mg. Trebuie monitorizate funcția renală și potasemia. Dozele ulterioare de lisinopril trebuie ajustate în concordanță cu răspunsul tensiunii arteriale la tratament. Dacă este necesar, tratamentul cu diuretice poate fi reluat (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

### *Ajustarea dozelor în caz de insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală, doza se stabilește în funcție de clearance-ul creatininei, conform recomandărilor din Tabelul 1 de mai jos.

*Tabelul 1 Ajustarea dozelor în caz de insuficiență renală*

<i>Clearance-ul creatininei (ml/min)</i>	<i>Doza inițială (mg/zi)</i>
Mai puțin de 10 ml/min (incluzând pacienții tratați prin 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 la tratament.

Dozele pot fi crescute gradat, până când tensiunea arterială este sub control sau până la un maxim de 40 mg zilnic.

#### *Copii și adolescenți hipertensivi cu vârste între 6-16 ani*

Doza inițială recomandată este de 2,5 mg o dată pe zi la pacienții cu greutatea între 20 și <50 kg și de 5 mg o dată pe zi la pacienții  $\geq 50$  kg. Doza trebuie ajustată individual până la un maximum de 20 mg pe zi la pacienții cu greutatea între 20 și <50 kg și de 40 mg la pacienții  $\geq 50$  kg. Nu au fost făcute studii privind administrarea dozelor peste 0,61 mg/kg (sau care depășesc 40 mg) 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 trebuie utilizat ca terapie adjuvantă la tratamentul cu diuretice și, acolo unde este cazul, la tratamentul cu digitalice sau beta-blocante. Tratamentul cu lisinopril poate fi inițiat cu o doză inițială de 2,5 mg o dată pe zi, care trebuie administrată sub supraveghere medicală pentru determinarea efectului inițial asupra tensiunii arteriale. Doza de lisinopril trebuie mărită:

- Prin creșteri de cel mult 10 mg;
- La intervale de cel puțin 2 săptămâni;
- Până la cea mai mare doză tolerată de către pacient, maximum 35 mg o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie să se bazeze pe răspunsul clinic individual al pacientului.

La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, de exemplu, pacienți cu depleție sodică cu sau fără hiponatremie, pacienții cu hipovolemie sau pacienții care au primit tratament diuretic intensiv, aceste stări trebuie corectate, dacă este posibil, înainte de începerea tratamentului cu lisinopril. Funcția renală și potasemia trebuie monitorizate (vezi pct. 4.4).

#### Infarct miocardic acut

Pacienții trebuie să primească, după caz, tratamentul standard recomandat, de exemplu medicamente trombolitice, aspirină și beta-blocante. Nitroglicerina administrată intravenos sau transdermic poate fi utilizată concomitent cu lisinopril.

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

Tratamentul cu lisinopril poate fi inițiat în primele 24 ore de la instalarea simptomelor. Tratamentul nu trebuie început dacă tensiunea arterială sistolică este mai mică de 100 mmHg. Prima doză de lisinopril este de 5 mg, administrată oral, urmată de o altă doză de 5 mg după 24 ore, 10 mg după 48 ore și ulterior 10 mg o dată pe zi. Pacienților cu tensiune arterială sistolică mică (120 mmHg sau mai puțin), la inițierea tratamentului sau în primele 3 zile după infarct, trebuie să li se administreze o doză mai mică – 2,5 mg lisinopril administrată oral (vezi pct. 4.4).

În caz de insuficiență renală (clearance-ul creatininei <80 ml/min), doza inițială de lisinopril trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi Tabelul 1).

#### *Doza de întreținere*

Doza de întreținere este de 10 mg o dată pe zi. Dacă apare hipotensiunea arterială (tensiune arterială sistolică mai mică sau egală cu 100 mmHg), poate fi administrată o doză de întreținere de 5 mg pe zi, cu reduceri temporare până la 2,5 mg pe zi, dacă este necesar. Dacă apare hipotensiune arterială prelungită (tensiune arterială sistolică mai mică de 90 mmHg, pentru mai mult de o oră), utilizarea lisinoprilului trebuie întreruptă.

Tratamentul trebuie continuat timp de 6 săptămâni, iar apoi pacientul trebuie reevaluat. Tratamentul cu lisinopril trebuie continuat la pacienții la care apar simptome de insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.2).

#### Complicații renale ale diabetului zaharat

La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat tip 2 și nefropatie incipientă, doza de lisinopril este de 10 mg o dată pe zi, aceasta putând fi crescută, dacă este necesar, la 20 mg o dată pe zi, pentru a obține o tensiune arterială diastolică cu valori sub 90 mmHg, în poziție șezândă.

În caz de insuficiență renală (clearance-ul creatininei <80 ml/min), doza inițială de lisinopril va trebui ajustată în funcție de clearance-ul creatininei pacientului (vezi Tabelul 1).

#### Copii și adolescenți

Există o experiență limitată privind eficiența și siguranța la copii hipertensivi cu vârsta >6 ani, dar nu există nicio experiență privind alte indicații (vezi pct. 5.1). Lisinoprilul nu este recomandat copiilor pentru alte indicații decât hipertensiunea arterială.

Lisinoprilul 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).

#### Vârșnici

În studiile clinice, nu a existat nicio modificare corelată cu vârsta a profilului de eficacitate sau siguranță al medicamentului. Totuși, când vârsta înaintată este asociată cu diminuarea funcției renale, trebuie utilizat setul de recomandări prezentat în Tabelul 1, pentru a stabili doza inițială de lisinopril. Ulterior, doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale.

#### Pacienți cu transplant renal

Nu există experiență privind administrarea Tonolysin la pacienții cu transplant renal recent. În consecință, tratamentul cu Tonolysin nu este recomandat.

#### Mod de administrare

Tonolysin se administrează oral, în doză unică zilnică. Similar tuturor celorlalte medicamente administrate o dată pe zi, Tonolysin trebuie administrat aproximativ la aceeași oră în fiecare zi. Absorbția Tonolysin comprimate nu este influențată de alimente.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau oricare alt inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA);
- Antecedente de edem angioneurotic asociat unui tratament anterior cu inhibitori ai ECA;
- Edem angioneurotic ereditar sau idiopatic;
- Trimestrele doi și trei de sarcină (vezi pct.4.4 și 4.6);
- Administrarea concomitentă a Tonolysin cu medicamente 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);
- Administrarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Tonolysin nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).

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

#### Hipotensiune arterială simptomatică

Hipotensiunea arterială simptomatică apare rareori la pacienții hipertensivi, fără complicații. La pacienții hipertensivi tratați cu lisinopril, probabilitatea ca hipotensiunea arterială să apară este mai mare dacă pacientul are depleție volemică, de exemplu prin tratament diuretic, dietă hiposodată, dializă, diaree sau vărsături sau are hipertensiune arterială dependentă de renină (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8). Hipotensiunea arterială simptomatică a fost observată la pacienții cu insuficiență cardiacă asociată sau nu cu insuficiență renală.

Probabilitatea ca aceasta să apară este mai mare la acei pacienți cu grade mai severe de insuficiență cardiacă, după cum este reflectat de utilizarea dozelor mari de diuretice de ansă, hiponatremie sau deteriorarea funcției renale. La pacienții cu risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale simptomatice, inițierea tratamentului și ajustarea dozelor trebuie strict monitorizate. O abordare terapeutică similară trebuie aplicată și pacienților cu cardiopatie sau boală cerebrovasculară ischemică, la care o scădere marcată a tensiunii arteriale ar putea determina un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral.

În cazul în care apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism și, dacă este necesar, se administrează perfuzii cu soluție salină izotonică. Hipotensiunea arterială tranzitorie, ca răspuns la tratament, nu reprezintă o contraindicație pentru administrarea dozelor următoare, care, în mod obișnuit, se pot administra fără complicații, după ce tensiunea arterială a crescut în urma creșterii volemiei.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă, care au tensiune arterială normală sau mică, în timpul tratamentului cu lisinopril poate să apară o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistemice. Acest efect este anticipat și nu reprezintă, de obicei, un motiv pentru întreruperea tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, pot fi necesare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu lisinopril.

#### Hipotensiune arterială în caz de infarct miocardic acut

Tratamentul cu lisinopril nu trebuie inițiat în cazul pacienților cu infarct miocardic acut care prezintă riscul unei viitoare deteriorări grave a hemodinamicii, după tratamentul cu un vasodilatator. Aceștia sunt pacienții cu tensiune arterială sistolică mai mică sau egală cu 100 mmHg sau în șoc cardiogen. În primele 3 zile după infarct, doza trebuie redusă dacă tensiunea arterială sistolică este mai mică sau egală cu 120 mmHg. Dozele de întreținere trebuie reduse la 5 mg sau temporar, la 2,5 mg dacă tensiunea arterială sistolică este mai mică sau egală cu 100 mmHg. Dacă hipotensiunea arterială persistă (tensiunea arterială sistolică este mai mică de 90 mmHg, pentru mai mult de 1 oră), tratamentul cu lisinopril trebuie întrerupt.

#### Stenoză a valvei aortice și mitrale/cardiomiopatie hipertrofică

Similar altor inhibitori ai ECA, lisinoprilul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu stenoză a valvei mitrale și obstrucție a eiecției din ventriculul stâng, cum sunt stenoza aortică sau cardiomiopatia hipertrofică.

#### Insuficiență renală

În caz de insuficiență renală (clearance-ul creatininei <80 ml/min), doza inițială de lisinopril trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei pacientului (vezi Tabelul 1 la pct. 4.2) și ulterior, în funcție de răspunsul pacientului la tratament. La acești pacienți, monitorizarea regulată a potasemiei și creatininemiei face parte din practica medicală normală.

La pacienții cu insuficiență cardiacă, hipotensiunea arterială apărută după inițierea tratamentului cu inhibitori ai ECA poate determina o oarecare degradare, ulterioară, a funcției renale. În aceste cazuri s-a raportat insuficiență renală acută, în general, reversibilă.

În cazul unor pacienți cu stenoză bilaterală a arterei renale sau cu stenoză a arterei renale pe rinichi unic, care au fost tratați cu inhibitori ai ECA, s-a semnalat creșterea concentrației plasmatice a ureei și creatininei, de obicei, reversibile după întreruperea tratamentului. Probabilitatea acestei situații este mai mare la pacienții cu insuficiență renală. Dacă este prezentă și hipertensiunea renovasculară, există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală, cu doze mici și o cu o creștere gradată atentă a acestora. Deoarece tratamentul cu diuretice poate fi un factor determinant al situațiilor de mai sus, acestea trebuie întrerupte, iar funcția renală trebuie monitorizată în timpul primelor săptămâni de tratament cu lisinopril.

La unii pacienți hipertensivi, aparent fără boli vasculare renale preexistente, s-a produs creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei, în general, ușoare și tranzitorii, în special când

lisinoprilul a fost administrat concomitent cu un diuretic. Acest lucru este de așteptat să apară mai ales la pacienții cu insuficiență renală preexistentă. Poate fi necesară reducerea dozelor și/sau întreruperea tratamentului cu diuretic și/sau lisinopril.

În caz de infarct miocardic acut, tratamentul cu lisinopril nu trebuie inițiat la pacienții cu disfuncție renală confirmată, definită de o creatininemie peste 177 micromol/l și/sau proteinurie peste 500 mg/24 ore. Dacă disfuncția renală apare în timpul tratamentului cu lisinopril (creatininemia depășește 265 micromol/l sau se dublează comparativ cu valorile dinaintea tratamentului), medicul trebuie să ia în considerare întreruperea tratamentului cu lisinopril.

#### Hipersensibilitate/Edem angioneurotic

Edemul angioneurotic al feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui a fost rar raportat la pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, incluzând lisinopril. Acest lucru poate să apară în orice moment al tratamentului. În aceste cazuri, tratamentul cu lisinopril trebuie întrerupt imediat și trebuie instituite tratament și monitorizare adecvate pentru a asigura dispariția completă a simptomelor, înaintea externării pacientului.

Chiar și în cazurile în care este implicat numai edemul limbii, fără probleme respiratorii, poate fi necesară ținerea pacienților sub observație îndelungată, deoarece tratamentul cu antihistaminice și corticosteroizi poate fi insuficient.

Foarte rar, au fost raportate cazuri letale datorate edemului angioneurotic asociat cu edem laringian sau edem al limbii. Pacienții care prezintă edeme ale limbii, glotei sau laringelui pot prezenta obstrucții ale căilor respiratorii, mai ales cei cu antecedente de intervenții chirurgicale la nivelul căilor respiratorii. În astfel de cazuri trebuie instituit rapid tratamentul de urgență. Acesta poate include administrarea de adrenalina și/sau menținerea căilor respiratorii permeabile. Pacientul trebuie menținut sub supraveghere medicală strictă, până la dispariția completă și susținută a simptomelor.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei determină apariția edemului angioneurotic la pacienții de rasă neagră cu o rată mai mare comparativ cu pacienții de altă rasă.

Pacienții cu antecedente de edem angioneurotic, fără legătură cu tratamentul cu inhibitori ai ECA, pot prezenta un risc crescut de a dezvolta aceste reacții la administrarea de inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.3).

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

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu, umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii), (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea racecadotrilului, inhibitorilor mTOR și vildagliptin la un pacient care deja ia un inhibitor ECA.

#### *Utilizarea concomitentă a inhibitorilor activării factorului-țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR) (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

Pacienții tratați concomitent cu inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) pot prezenta un risc crescut de angioedem (de exemplu, edem al căilor respiratorii sau al limbii, cu sau fără afectare respiratorie) (vezi pct. 4.5).

#### Reacții anafilactoide la pacienții hemodializați

La pacienții tratați prin hemodializă în cadrul căreia se utilizează membrane cu flux mare (de exemplu AN 69), tratați concomitent cu inhibitori ai ECA, au fost raportate reacții anafilactoide. În cazul acestor pacienți trebuie luată în considerare efectuarea dializei cu alt tip de membrane sau tratamentul cu alte clase de medicamente antihipertensive.

#### Reacții anafilactoide în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL)

Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) cu sulfat de dextran au prezentat, rar, reacții anafilactice care pot pune viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitor al ECA înaintea fiecărei proceduri de afereză.

#### Desensibilizare

Pacienții cărora li s-au administrat inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare (de exemplu, cu venin de himenoptere) au prezentat reacții anafilactoide susținute. La aceiași pacienți, aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai ECA, dar au reapărut la readministrarea accidentală a medicamentului.

#### Insuficiență hepatică

Foarte rar, administrarea de inhibitori ai ECA a fost asociată cu un sindrom care debutează prin icter colestatic și evoluează până la necroză fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul acestui sindrom nu este elucidat. La pacienții cărora li se administrează lisinopril și dezvoltă icter sau valorile serice ale enzimelor hepatice cresc marcat, tratamentul cu lisinopril trebuie întrerupt și se va institui supraveghere medicală adecvată.

#### Neutropenie/Agranulocitoză

La pacienți tratați cu inhibitori ai ECA au fost raportate neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie. Neutropenia este rară la pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori de risc. Neutropenia și agranulocitoza sunt reversibile după întreruperea tratamentului cu inhibitor al ECA. Lisinoprilul trebuie administrat cu deosebită precauție la pacienții cu boli vasculare de colagen, la pacienții tratați cu imunosupresoare, alopurinol sau procainamidă sau la pacienții care prezintă o combinație a acestor factori de risc, mai ales în cazul unei insuficiențe renale pre-existente. La unii dintre acești pacienți au apărut infecții grave, care, în câteva cazuri, nu au răspuns la terapia intensivă cu antibiotice. Dacă la acești pacienți este administrat lisinoprilul, se recomandă monitorizarea regulată a numărului de leucocite, iar pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn al unei infecții.

#### Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică (vezi pct. 4.3).

#### Rasă

Inhibitorii ECA determină o frecvență mai mare de producere a edemului angioneurotic la pacienții de rasă neagră decât la pacienții din celelalte rase.

Similar altor inhibitori ai ECA, lisinoprilul poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienții de rasă neagră decât la celelalte rase, posibil datorită prevalenței mai mari a valorilor mici de renină la populația hipertensivă de rasă neagră.

#### Tuse

S-a raportat tuse în cazul utilizării inhibitorilor ECA. Caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispăre după întreruperea tratamentului. Tusea indusă de către inhibitorul ECA trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial al tusei.

#### Intervenții chirurgicale/anestezie

La pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu medicamente care determină hipotensiune arterială, lisinoprilul poate bloca formarea de angiotensină II, consecutivă

eliberării compensatorii de renină. Dacă apare hipotensiunea arterială și se consideră că este consecința acestui mecanism, poate fi corectată prin expansiune volemică.

#### Hiperpotasemie

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. 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 tratați cu suplimente de potasiu (inclusiv înlocuitori de sare), diuretice care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), sau pacienții tratați cu alte medicamente asociate cu creșterea potasemiei (de exemplu, heparină, trimetoprim sau combinația trimetoprim/sulfametoxazol cunoscută și sub denumirea de cotrimoxazol) și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocante ale receptorilor de angiotensină, poate apărea hiperkaliemie. Dacă tratamentul concomitent cu medicamentele menționate anterior este considerat adecvat, se recomandă monitorizarea regulată a potasemiei și a funcției renale (vezi pct. 4.5).

#### Pacienți cu diabet zaharat

În cazul pacienților cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau cu insulină, trebuie monitorizată strict glicemia în timpul primei luni de tratament cu inhibitor al ECA (vezi pct. 4.5).

#### Litiu

În general, nu este recomandată asocierea litiului și lisinoprilului (vezi pct. 4.5).

#### Sarcina

Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

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

#### Medicamente antihipertensive

Atunci când lisinoprilul este administrat concomitent cu alte medicamente antihipertensive (de exemplu trinitrat de gliceril și alți nitrați sau alte vasodilatatoare), pot apare scăderi suplimentare ale tensiunii arteriale.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

#### Medicamente care pot crește riscul de apariție a angioedemului

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

Administrarea inhibitorilor ECA concomitent cu inhibitori ai activării factorului-țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR) (de exemplu sirolimus, everolimus, temsirolimus) sau inhibitori ai endopeptidazei neutre (NEP), (de exemplu racecadotril) sau activator tisular al plasminogenului sau vildagliptin pot determina creșterea riscului de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.4).

#### Diuretice

Când se adaugă un diuretic la schema terapeutică a unui pacient tratat cu lisinopril, de regulă, efectul antihipertensiv este aditiv.

Pacienții tratați deja cu diuretice, în special cei la care tratamentul cu diuretic s-a instituit recent, pot prezenta, ocazional, o scădere excesivă a tensiunii arteriale atunci când se adaugă lisinopril.

Posibilitatea apariției hipotensiunii arteriale simptomatice induse de lisinopril poate fi mult redusă prin

întreruperea administrării diureticului înainte de inițierea tratamentului cu lisinopril (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiul sau înlocuitori de sare care conțin potasiu și alte medicamente care pot crește concentrațiile serice ale potasiului

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu lisinopril poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot duce la creșteri semnificative ale potasiului seric, mai ales la pacienții cu insuficiență renală. De asemenea, trebuie avut grijă când lisinoprilul este administrat concomitent cu alți agenți care cresc potasiul seric, cum ar fi trimetoprimul și cotrimoxazolul (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiu, cum ar fi amiloridul. Prin urmare, nu se recomandă combinarea lisinoprilului cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizare frecventă a potasiului seric (vezi pct. 4.4).

Ciclosporină

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporină, pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu.

Heparină

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu heparină, pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu.

Dacă lisinoprilul este administrat cu un diuretic care elimină potasiul, hipopotasemia indusă de diuretic poate fi ameliorată.

Litiu

Creșterea reversibilă a concentrației plasmatice a litiului și a toxicității acestuia au fost raportate la administrarea concomitentă a litiului cu inhibitori ai ECA. Administrarea concomitentă a diureticelor tiazidice poate crește riscul toxicității litiului și accentua toxicitatea deja crescută a litiului indusă de către inhibitorii ECA. Administrarea lisinoprilului cu litiul nu este recomandată, dar dacă această asociere se dovedește a fi necesară, concentrațiile plasmatice ale litiului trebuie atent monitorizate (vezi pct. 4.4).

Medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), incluzând acid acetilsalicilic  $\geq 3$  g pe zi

Atunci când inhibitorii ECA sunt administrați concomitent cu medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (adică acid acetilsalicilic administrat în doze antiinflamatorii, inhibitori ai COX-2 și AINS neselective) poate apare atenuarea efectului antihipertensiv. Administrarea de inhibitori ECA concomitent cu AINS poate determina un risc crescut de agravare a funcției renale, inclusiv insuficiență renală acută posibilă, și o creștere a potasemiei, mai ales la pacienții cu funcție renală redusă preexistentă. De obicei, aceste efecte sunt reversibile. Combinația trebuie administrată cu precauție, mai ales la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale după inițierea tratamentului concomitent și apoi periodic.

Săruri de aur

După administrarea de săruri de aur injectabile (de exemplu aurotiomalat de sodiu) au fost raportate reacții nitritoide (simptome ale vasodilatației, incluzând bufeuri, grețuri, amețeli și hipotensiune arterială, care poate fi foarte severă), mai frecvent la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA.

Antidepresive triciclice/Antipsihotice/Anestezice

Administrarea concomitentă a anumitor anestezice, antidepresive triciclice și antipsihotice cu inhibitori ai ECA poate determina reducerea suplimentară a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

Simpatomimetice

Simpatomimeticele pot reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

### Antidiabetice

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu medicamente antidiabetice (insuline, antidiabetice orale) poate determina creșterea efectului de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. S-a observat că este mult mai probabil ca acest fenomen să apară în primele săptămâni de tratament asociat și la pacienții cu insuficiență renală.

### Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA tratați concomitent cu cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot prezenta un risc crescut de hiperkaliemie (vezi pct. 4.4).

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

Lisinoprilul poate fi administrat concomitent cu acidul acetilsalicilic (în dozele recomandate în bolile cardiovasculare), tromboliticele, beta-blocantele și/sau nitrații.

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

### Sarcina

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

Dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu IECA în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie), (vezi pct. 5.3). Dacă expunerea la inhibitori ai ECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Copiii ai căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

### Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea lisinoprilului în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea de Tonolysin și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

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

Când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje trebuie să se ia în considerare că, ocazional, pot să apară amețeli sau oboseală.

## **4.8 Reacții adverse**

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

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatic</b>				supresie medulară anemie trombocitopenie leucopenie neutropenie agranulocitoză (vezi pct. 4.4) anemie hemolitică limfadenopatie	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>				boală autoimună	reacție anafilactică/anafilactoidă
<b>Tulburări endocrine</b>			sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)		
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>				hipoglicemie	
<b>Tulburări psihice</b>		modificări ale dispoziției tulburări de somn halucinații	confuzie mentală		simptome depresive
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	amețeli cefalee	parestezie vertij modificări ale gustului	parosmie (tulburări olfactive)		sincopă
<b>Tulburări cardiace</b>		infarct miocardic, posibil ca urmare a hipotensiunii arteriale marcate la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4) palpitații tahicardie			
<b>Tulburări vasculare</b>	efecte ortostatice (incluzând hipotensiune arterială)	accident cerebrovascular, posibil ca urmare a hipotensiunii arteriale marcate la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4) fenomen Raynaud			

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	tuse	rinită		bronhospasm sinuzită alveolită alergică pneumonie eozinofilică	
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	diaree vărsături	grețuri dureri abdominale indigestie	xerostomie	pancreatită edem angioneurotic intestinal	
<b>Tulburări hepatobiliare</b>				hepatită – fie hepatocelulară, fie colestatică icter insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4)	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*</b>		erupție cutanată tranzitorie prurit	urticarie alopecie psoriazis hipersensibilitate/ edem angioneurotic: edem angioneurotic al feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4)	transpirații pemfigus necroliză epidermică toxică sindrom Stevens- Johnson eritem polimorf pseudolinfom cutanat	
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	disfuncție renală		uremie insuficiență renală	oligurie / anurie	
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>		impotență	ginecomastie		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		fatigabilitate astenie			
<b>Investigații diagnostice</b>		valori crescute ale uremiei valori crescute ale creatininemie valori crescute ale enzimelor hepatice hiperpotasemie	valori scăzute ale hematocritului valori scăzute ale hemoglobinei valori crescute ale bilirubinemie hiponatremie		

\*A fost raportat un complex de simptome care poate include una sau mai multe dintre următoarele: febră, vasculită, mialgie, artralgie/artrită, testul pentru depistarea anticorpilor antinucleari (ANA) pozitiv, viteză crescută de sedimentare a hematiilor (VSH), eozinofilie și leucocitoză, erupții cutanate tranzitorii, fotosensibilitate sau alte manifestări dermatologice.

### Copii și adolescenți

Datele provenite din studii clinice privind siguranța sugerează că, în general, lisinoprilul este bine tolerat de pacienții copii și adolescenți hipertensivi, și că profilul de siguranță la această grupă de vârstă este comparabil celui 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

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Sunt disponibile date limitate privind supradozajul la om. Simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ai ECA pot include hipotensiunea arterială, șoc circulator, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse.

Tratamentul recomandat pentru supradozaj este administrarea de soluție salină izotonică în perfuzie intravenoasă. Dacă apare hipotensiunea arterială, pacientul trebuie așezat în poziție de șoc. Dacă sunt disponibile, pot fi luate în considerare tratamentul cu angiotensină II perfuzabil și/sau administrarea intravenoasă de catecolamine. Dacă ingestia este recentă, trebuie luate măsuri pentru eliminarea lisinoprilului (de exemplu, inducerea vărsăturii, lavaj gastric, administrare de adsorbant și sulfat de sodiu). Lisinoprilul poate fi îndepărtat din circulația generală prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Pentru bradicardia rezistentă la tratament este indicată utilizarea pacemaker-ului. Semnele vitale, electrolitemia și creatininemia trebuie monitorizate frecvent.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

*Grupa farmacoterapeutică:* Agenți care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, inhibitori ECA, simpli; codul ATC: C09AA03

#### Mecanism de acțiune

Lisinoprilul este un inhibitor de peptidil-dipeptidază. Inhibă enzima de conversie a angiotensinei (ECA) care catalizează conversia angiotensinei I la peptida vasoconstrictoare, angiotensina II. Angiotensina II stimulează și secreția de aldosteron de către glanda corticosuprarenală. Inhibarea ECA determină concentrații scăzute de angiotensină II, având ca rezultat acțiune vasopresoare redusă și secreție redusă de aldosteron. Scăderea acesteia din urmă poate atrage după sine o creștere a potasemiei.

#### Efecte farmacodinamice

În timp ce se crede că mecanismul prin care lisinoprilul scade tensiunea arterială este inhibarea principală a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, lisinoprilul este antihipertensiv chiar și în cazul pacienților hipertensivi care au o valoare mică a reninei. ECA este identică cu kininaza II, o enzimă care degradează bradikinină. Rămâne de elucidat dacă valorile crescute de bradikinină, o peptidă puternic vasodilatatoare, joacă un rol în efectul terapeutic al lisinoprilului.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Efectul lisinoprilului asupra mortalității și morbidității prin insuficiență 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 realizat pe 3.164 de pacienți, cu o perioadă mediană de urmărire a pacienților supraviețuitori de 46 de luni, lisinoprilul administrat în doze mari a produs o reducere cu 12% a riscului criteriului final de evaluare combinat pentru mortalitatea generală și spitalizarea generală ( $p=0,002$ ) și o reducere cu 8% a riscului mortalității generale și spitalizării din cauze cardiovasculare ( $p=0,036$ ), comparativ cu dozele mici. Au fost observate scăderi ale riscului mortalității generale (8%;  $p=0,128$ ) și mortalității cardiovasculare (10%;  $p=0,073$ ).

Într-o analiză ulterioară, numărul de spitalizări datorate insuficienței cardiace s-a redus cu 24% ( $p=0,002$ ) la pacienții tratați cu doze mari de lisinopril, comparativ cu cei tratați cu doze mici. Beneficiile simptomatice au fost similare la pacienții tratați cu doze mari și la cei tratați cu doze mici de lisinopril.

Rezultatele studiului au arătat că profilurile generale ale evenimentelor adverse la pacienții tratați cu doze mari sau mici de lisinopril au fost similare atât ca tip, cât și ca număr. Evenimentele previzibile rezultate din inhibarea ECA, cum sunt hipotensiunea arterială sau alterarea funcției renale, au fost controlabile și, rareori, au condus la întreruperea tratamentului. Tusea a fost mai puțin frecventă la pacienții tratați cu doze mari de lisinopril comparativ cu dozele mici.

În cadrul studiului GISSI-3, care a utilizat un model factorial 2x2 pentru a compara efectele lisinoprilului și a trinitratului de gliceril administrate în monoterapie sau în terapie asociată timp de 6 săptămâni, față de control, la 19.394 pacienți cărora li s-a administrat tratamentul în cel mult 24 ore de la un infarct miocardic acut, lisinoprilul a produs o reducere statistic semnificativă a riscului de mortalitate cu 11% față de control ( $2p=0,03$ ). Reducerea riscului determinată de trinitratul de gliceril nu a fost semnificativă, dar combinația de lisinopril și trinitrat de gliceril a determinat o reducere semnificativă a riscului de mortalitate cu 17%, față de grupurile de control ( $2p=0,02$ ). La sub-grupurile de pacienți vârstnici (cu vârsta >70 de ani) și de femei, predefiniți ca pacienți cu risc crescut de mortalitate, beneficii semnificative au fost observate în ceea ce privește criteriul final de evaluare combinat pentru mortalitate și funcția cardiacă. Criteriul final de evaluare combinat pentru toți pacienții, precum și pentru sub-grupurile cu risc crescut, a arătat și la 6 luni beneficii semnificative pentru cei tratați cu lisinopril sau cu lisinopril și trinitrat de gliceril timp de 6 săptămâni, indicând un efect preventiv al lisinoprilului. După cum este de așteptat de la orice tratament vasodilatator, incidențele crescute de apariție a hipotensiunii arteriale și a disfuncției renale au fost asociate cu tratamentul cu lisinopril, dar nu au fost asociate cu o creștere proporțională a mortalității.

Într-un studiu dublu-orb, randomizat, multicentric care a comparat lisinoprilul cu un blocant al canalelor de calciu la 335 subiecți cu hipertensiune arterială, diabet zaharat de tip 2 și nefropatie incipientă caracterizată prin microalbuminurie, lisinoprilul administrat o dată pe zi, în doze de 10 mg până la 20 mg, timp de 12 luni, a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 13/10 mmHg și rata de excreție a albuminei prin urină cu 40%. Făcând comparație cu pacienții tratați cu un blocant al canalelor de calciu, care generează o reducere similară a tensiunii arteriale, pacienții tratați cu lisinopril au prezentat o reducere semnificativ mai mare a ratei de excreție urinare a albuminei, dovedind că acțiunea inhibitorie a lisinoprilului asupra ECA a redus microalbuminuria printr-un mecanism direct asupra țesuturilor renale, suplimentar față de efectul său de scădere a tensiunii arteriale.

Tratamentul cu lisinopril nu afectează controlul glicemic, după cum arată absența unui efect semnificativ asupra valorilor hemoglobinei glicozilate ( $HbA_{1c}$ ).

#### *Agenți care acționează asupra sistemului renină-angiotensină (SRA)*

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

#### Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu clinic care a inclus 115 pacienți copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârste cuprinse între 6-16 ani, pacienții cu greutatea corporală sub 50 kg au primit 0,625 mg, 2,5 mg sau 20 mg lisinopril o dată pe zi, iar pacienții cu greutatea corporală de 50 kg sau mai mult au primit 1,25 mg, 5 mg sau 40 mg lisinopril o dată pe zi. La sfârșitul a 2 săptămâni de tratament, lisinoprilul administrat o dată pe zi a determinat reducerea dependentă de doză a tensiunii arteriale, cu o eficiență antihipertensivă consecventă demonstrată la doze mai mari de 1,25 mg.

Acest efect a fost confirmat într-o fază de retragere, în care tensiunea arterială diastolică a crescut cu aproximativ 9 mmHg mai mult la pacienții randomizați la placebo, comparativ cu pacienții care au fost randomizați să rămână cu dozele medii și mari de lisinopril. Efectul antihipertensiv dependent de doză al lisinoprilului a fost similar în câteva subgrupuri demografice: vârstă, stadiu Tanner, sex și rasă.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Lisinoprilul este un inhibitor activ al ECA, cu administrare orală, care nu conține grupări sulfhidril.

#### Absorbție

După administrarea orală a lisinoprilului, concentrația plasmatică maximă este atinsă după aproximativ 7 ore, deși a existat tendința unei mici întârzieri în timpul necesar atingerii concentrației plasmatică maxime la pacienții cu infarct miocardic acut. Conform dozării urinare, valoarea medie a absorbției lisinoprilului este de aproximativ 25% cu o variabilitate între pacienți de 6-60%, la intervalul dozelor studiate (5-80 mg). Biodisponibilitatea absolută este redusă cu aproximativ 16% la pacienții cu insuficiență cardiacă. Absorbția lisinoprilului nu este afectată de prezența alimentelor.

#### Distribuție

Aparent, lisinoprilul nu se leagă de proteinele plasmatică, altele decât enzima de conversie a angiotensinei circulantă. Studiile la șobolani au indicat că lisinoprilul traversează în mică măsură bariera hemato-encefalică.

#### Eliminare

Lisinoprilul nu este metabolizat și este excretat complet nemodificat prin urină. În cazul administrării de doze repetate, lisinoprilul are un timp de înjumătățire eficient pentru acumulare de 12,6 ore. Clearance-ul lisinoprilului la subiecții sănătoși este de aproximativ 50 ml/min. Scăderea concentrațiilor plasmatică prezintă o fază finală prelungită, care nu contribuie la acumularea medicamentului. Probabil că această fază finală reprezintă legarea saturabilă de enzima de conversie a angiotensinei și nu este proporțională cu doza.

### Insuficiență hepatică

Deteriorarea funcției hepatice la pacienții cu ciroză a determinat o scădere a absorbției lisinoprilului (aproximativ 30%, după cum a fost determinat prin dozare urinară), dar o creștere a expunerii (aproximativ 50%) comparativ cu subiecții sănătoși, datorită clearance-ului scăzut.

### Insuficiență renală

Deteriorarea funcției renale scade eliminarea lisinoprilului, care este excretat prin rinichi, dar această scădere devine importantă din punct de vedere clinic doar când rata de filtrare glomerulară este sub 30 ml/min. În caz de insuficiență renală ușoară spre moderată (clearance-ul creatininei 30-80 ml/min), ASC medie a crescut cu doar 13%, în timp ce, în cazul insuficienței renale severe (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), a fost observată o creștere a ASC medii de 4,5 ori.

Lisinoprilul poate fi eliminat prin dializă. În decursul a 4 ore de hemodializă, concentrațiile plasmatice ale lisinoprilului scad în medie cu 60%, cu un clearance prin dializă între 40 și 55 ml/min.

### Insuficiență cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă au o expunere mai mare la lisinopril decât subiecții sănătoși (o creștere a ASC în medie de 125%), dar conform dozării urinare a lisinoprilului, există o absorbție redusă, de aproximativ 16%, comparativ cu subiecții sănătoși.

### Copii și adolescenți

Profilul farmacocinetic al lisinoprilului a fost studiat la 29 pacienți copii și adolescenți hipertensivi, cu vârste cuprinse 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, concentrații plasmatice maxime în platou de lisinopril au apărut după 6 ore, iar rata absorbției conform dozării urinare a fost de aproximativ 28%.

Aceste valori sunt similare celor obținute anterior la adulți.

Valorile ASC și C<sub>max</sub> la copiii din acest studiu au fost similare celor observate la adulți.

### Vârstnici

Pacienții vârstnici prezintă concentrații plasmatice și valori ale ariei de sub curba concentrației plasmatice în timp mai mari (cu circa 60%) comparativ cu pacienții mai tineri.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu evidențiază niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind farmacologia generală, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea. S-a demonstrat că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, ca și clasă, induc reacții adverse asupra dezvoltării fetale târzii, având ca rezultat deces fetal și malformații congenitale, care afectează în special craniul. De asemenea, au fost raportate fetotoxicitate, întârzierea dezvoltării intrauterine și persistența canalului arterial. Se crede că aceste anomalii de dezvoltare sunt datorate, în parte, unei acțiuni directe a inhibitorilor ECA asupra sistemului renină-angiotensină fetal și, în parte, ischemiei generate de hipotensiunea arterială maternă și de scăderile fluxului sanguin fetoplacental și ale aportului de oxigen/nutrienți la nivelul fătului.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Stearat de magneziu

Talc

Manitol

Amidon de porumb

Hidrogenofosfat de calciu dihidrat.

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25 °C, în ambalajul original.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 14 comprimate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

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

Gedeon Richter România S.A.  
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105, 540306 Târgu-Mureș, România

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

Tonolysin 5 mg comprimate: 485/2007/01  
Tonolysin 10 mg comprimate: 486/2007/01  
Tonolysin 20 mg comprimate: 487/2007/01

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2007

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.