

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lisinopril Medo 5 mg comprimate  
Lisinopril Medo 10 mg comprimate  
Lisinopril Medo 20 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Lisinopril Medo 5 mg comprimate  
1 comprimat conține lisinopril (sub formă de lisinopril dihidrat), 5 mg

Lisinopril Medo 10 mg comprimate  
1 comprimat conține lisinopril (sub formă de lisinopril dihidrat), 10 mg

Lisinopril Medo 20 mg comprimate  
1 comprimat conține lisinopril (sub formă de lisinopril dihidrat), 20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Lisinopril Medo 5 mg comprimate  
Comprimate rotunde, convexe, de culoare roz, cu diametrul de 6 mm.

Lisinopril Medo 10 mg comprimate  
Comprimate rotunde, convexe, de culoare roz, cu diametrul de 7 mm.

Lisinopril Medo 20 mg comprimate  
Comprimate rotunde, convexe, de culoare roz, cu diametrul de 8 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### *Hipertensiune*

Tratamentul hipertensiunii arteriale (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

##### *Insuficiență cardiacă*

Tratamentul simptomatic al insuficienței cardiace (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

##### *Infarct miocardic acut*

Tratamentul de scurtă durată (6 săptămâni) al pacienților stabili din punct de vedere hemodinamic în primele 24 de ore de la un infarct miocardic acut. (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

#### *Complicații renale ale diabetului zaharat*

Tratamentul afecțiunii renale la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie incipientă (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

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

### Doze

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

#### *Hipertensiune arterială*

Lisinopril Medo poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu alte clase de medicamente antihipertensive.

#### *Doza inițială*

La pacienții cu hipertensiune arterială, doza inițială recomandată uzual este de 10 mg. Pacienții cu stimularea puternică a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (mai ales hipertensiune renovasculară, depleție de sare și/sau volum, decompensare cardiacă sau hipertensiune arterială severă) pot prezenta o scădere marcată a tensiunii arteriale după doza inițială. La acești pacienți, este recomandată o doză inițială de 2,5-5 mg iar inițierea tratamentului trebuie realizată sub supraveghere medicală. În prezența insuficienței renale este nevoie de o doză inițială mai mică (a se vedea 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 obține într-un interval de 2 până la 4 săptămâni la un anumit nivel al dozei, doza poate fi apoi crescută. Doza maximă utilizată în cadrul studiilor clinice controlate, de lungă durată, a fost de 80 mg pe zi.

(vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

#### *Pacienți tratați cu diuretice*

După inițierea tratamentului cu Lisinopril Medo poate să apară hipotensiunea arterială simptomatică. Aceasta poate să apară mai ales la pacienții tratați în mod curent cu diuretice. Prin urmare, se recomandă prudență deoarece acești pacienți pot avea depleție de volum și/sau de sare. Dacă este posibil, administrarea diureticului trebuie întreruptă cu 2-3 zile înainte de inițierea tratamentului cu Lisinopril Medo. La pacienții hipertensivi la care tratamentul cu diuretice nu poate fi întrerupt, tratamentul cu Lisinopril Medo trebuie inițiat cu o doză de 5 mg. Se recomandă monitorizarea funcției renale și a concentrației plasmatice de potasiu. Doza ulterioară de Lisinopril Medo trebuie ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale. Dacă este necesar, se poate relua tratamentul cu diuretic (vezi pct. 4.4 și 4.5).

#### *Ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală, doza trebuie calculată în funcție de clearance-ul creatininei, conform Tabelului 1 de mai jos.

*Tabelul 1 Ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală*

<b>Clearance-ul creatininei (ml/min)</b>	<b>Doză inițială (mg pe zi)</b>
Sub 10 ml/min (inclusiv pacienții dializați)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

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

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

#### *Utilizarea la pacienții hipertensivi copii și adolescenți în vârstă de 6-16 ani*

Doza inițială recomandată este de 2,5 mg o dată pe zi la pacienții de la 20 la 50 kg, și de 5 mg o dată pe zi la pacienții cu greutate  $\geq 50$  kg. Doza trebuie ajustată individual la un maxim de 20 mg pe zi la pacienții cu greutate de la 20 la 50 kg, și 40 mg la pacienții cu greutate  $\geq 50$  kg. Doze mai mari de 0.61 mg/kg (sau mai mare de 40 mg) nu au fost studiate la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1).

La copiii care au funcția renală scăzută, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică sau creșterea intervalului dintre doze.

#### *Insuficiență cardiacă*

La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, Lisinopril Medo trebuie utilizat ca tratament adjuvant la tratamentul cu diuretice și, dacă se consideră necesar, la tratamentul cu digitale sau beta-blocante. Tratamentul cu Lisinopril Medo poate fi început cu o doză inițială de 2,5 mg o dată pe zi, care se administrează sub supraveghere medicală pentru stabilirea efectului inițial asupra tensiunii arteriale. Doza de Lisinopril Medo trebuie crescută:

- prin creșteri care să nu fie mai mari de 10 mg
- la intervale de cel puțin 2 săptămâni
- până la cea mai mare doză tolerată de către pacient, dar până la un maxim de 35 mg o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie realizată în funcție de răspunsul clinic al fiecărui pacient.

La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, de exemplu pacienții cu depleție de sare, cu sau fără hiponatremie, pacienții cu hipovolemie sau cei tratați intensiv cu diuretice anterior inițierii tratamentului cu Lisinopril Medo, dacă este posibil, trebuie corectate aceste situații. Funcția renală și concentrația plasmatică de potasiu trebuie monitorizate (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

#### *Infarct miocardic acut*

Pacienții trebuie tratați, în mod corespunzător, cu tratamente standard recomandate, cum sunt trombolitice, acid acetilsalicilic și beta-blocante. În asociere cu Lisinopril Medo poate fi utilizată nitroglicerina, administrată transdermic sau intravenos.

#### *Doza inițială (primele 3 zile post-infarct miocardic)*

Tratamentul cu Lisinopril poate fi inițiat în primele 24 ore de la instalarea simptomelor. Tratamentul nu trebuie inițiat dacă tensiunea arterială sistolică este mai mică de 100 mm Hg. Prima doză de Lisinopril este 5 mg administrată oral, apoi 5 mg la 24 de ore, 10 mg la 48 ore și 10 mg o dată pe zi. La pacienții cu tensiune arterială sistolică scăzută (120 mm Hg sau mai puțin), la inițierea tratamentului sau în timpul primelor 3 zile post-infarct, trebuie administrată o doză mică – 2,5 mg pe cale orală (vezi punctul 4.4).

În caz de insuficiență renală (clearance-ul creatininei  $< 80$  ml/min), doza inițială de Lisinopril Medo trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei pacientului (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 mm Hg) poate fi administrată o doză zilnică de întreținere de 5 mg cu scăderi temporare la 2,5 mg, dacă este necesar. Dacă apare hipotensiunea arterială prelungită (tensiune arterială sistolică mai mică de 90 mm Hg timp de peste o oră), tratamentul cu Lisinopril Medo trebuie întrerupt.

Tratamentul trebuie continuat timp de 6 săptămâni și apoi pacientul trebuie reevaluat. Pacienții care dezvoltă simptome de insuficiență cardiacă trebuie să continue tratamentul cu Lisinopril Medo (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

#### *Complicații renale ale diabetului zaharat*

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

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

#### *Copii și adolescenți*

Pentru copiii hipertensivi > 6 ani, eficacitatea și siguranța sunt limitate de asemenea și pentru alte indicații (vezi pct. 5.1). Lisinopril Medo nu este recomandat la copii în alte indicații decât hipertensiunea arterială. Lisinopril Medo nu este recomandat la copii sub vârsta de 6, sau la copiii cu insuficiență renală severă (RFG <30ml/min/1.73m<sup>2</sup>) (vezi pct. 5.2).

#### *Utilizarea la vârstnici*

În cadrul studiilor clinice, nu au fost evidențiate modificări legate de vârstă în ceea ce privește eficacitatea și profilul de siguranță al medicamentului. Totuși, atunci când vârsta înaintată este asociată cu scăderea funcției renale, pentru a se stabili doza inițială de Lisinopril Medo trebuie utilizate recomandările prezentate în Tabelul 1. Ulterior, doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale.

#### *Utilizarea la pacienți cu transplant renal*

Nu există experiență privind administrarea Lisinopril Medo la pacienții cu transplant renal recent. De aceea, tratamentul cu Lisinopril Medo nu este recomandat.

#### Mod de administrare

Lisinopril trebuie administrat oral, în doză zilnică unică. Similar altor medicamente administrate în doză unică, lisinopril trebuie administrat în fiecare zi, la aproximativ aceeași oră. Absorbția comprimatelor de lisinopril nu este influențată de alimente.

### **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la lisinopril, la oricare dintre excipienți sau la alți inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA).
- edem angioneurotic în antecedente, asociat cu un tratament anterior cu un inhibitor al ECA.
- edem angioneurotic ereditar sau idiopatic.
- trimestrele 2 și 3 de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- administrarea concomitentă a captoprilului cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60ml/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 cu hipertensiune arterială necomplicată. La pacienții hipertensivi tratați cu Lisinopril, hipotensiune arterială poate să apară mai ales dacă pacientul a prezentat hipovolemie, de exemplu prin tratament diuretic, dietă hiposodată, dializă, diaree sau vărsături sau are hipertensiune arterială severă dependentă de renină (vezi pct. 4.5 și 4.8). La pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, a fost observată hipotensiunea arterială simptomatică. Este mai probabil ca aceasta să apară la pacienții cu un grad mai avansat de insuficiență cardiacă, evidențiată prin utilizarea unor doze mari de diuretice de ansă, hiponatremie sau insuficiență renală funcțională. La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, inițierea tratamentului și ajustarea dozei trebuie atent monitorizate. Aceasta se aplică și în cazul pacienților cu afecțiuni cardiace ischemice sau cerebrovasculare, la care o scădere excesivă a tensiunii arteriale poate determina infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în poziție de clinostatism și, dacă este necesar, i se administrează în perfuzie soluție salină izotonă. Un răspuns hipotensiv tranzitoriu nu reprezintă o contraindicație pentru dozele ulterioare, care pot fi administrate în mod obișnuit fără dificultate, odată ce tensiunea arterială a crescut după creșterea volemiei.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă și tensiune arterială normală sau scăzută poate să apară o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistemice la administrarea de Lisinopril. Acest efect este anticipat și, de regulă, nu constituie un motiv de întrerupere a tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară o scădere a dozei sau întreruperea tratamentului cu Lisinopril.

### *Hipotensiunea arterială în infarctul miocardic acut*

Tratamentul cu Lisinopril nu trebuie inițiat la pacienții cu infarct miocardic acut care prezintă risc de decompensare hemodinamică gravă după tratamentul cu un vasodilatator. Aceștia sunt pacienți cu tensiunea arterială sistolică de 100 mm Hg sau mai mică sau cei cu șoc cardiogen. În primele 3 zile după infarct, doza trebuie scăzută dacă tensiunea arterială sistolică este de 120 mm Hg sau mai mică. Dozele de întreținere trebuie scăzute 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 sub 90 mm Hg timp de peste o oră), atunci tratamentul cu Lisinopril trebuie întrerupt.

### *Stenoză aortică și de valvă mitrală/cardiomiopatie hipertrofică*

Similar altor inhibitori ai ECA, lisinoprilul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu stenoză de valvă mitrală și obstrucție a căii de eiecție a ventriculului 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 de la punctul 4.2) și apoi în funcție de răspunsul pacientului la tratament. Monitorizarea regulată a potasiului și creatininei este o procedură de rutină la acești pacienți.

La pacienții cu insuficiență cardiacă, hipotensiunea arterială apărută după inițierea tratamentului cu inhibitori ai ECA poate determina unele afectări suplimentare ale funcției renale. În această situație a fost raportată insuficiența renală acută, de obicei reversibilă.

La unii 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 uremiei și ale concentrațiilor plasmatice de creatinină, de obicei reversibile odată cu întreruperea tratamentului. Acestea este posibil să apară mai probabil la pacienții cu insuficiență renală. Dacă este prezentă și hipertensiunea arterială renovasculară, există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală atentă, cu doze mici și stabilirea treptată a dozei, efectuată cu atenție. Deoarece tratamentul cu diuretice poate fi un factor favorizant al celor de mai sus, acesta trebuie întrerupt și funcția renală trebuie monitorizată pe parcursul primelor săptămâni de tratament cu Lisinopril.

Unii pacienți hipertensivi fără afecțiuni vasculare renale preexistente evidente au prezentat creșteri ale uremiei și ale concentrațiilor plasmatice de creatinină, de obicei minore și tranzitorii, în special atunci când Lisinopril a fost administrat concomitent cu un diuretic. Acest fapt este posibil să apară mai ales la pacienții cu insuficiență renală preexistentă. Poate fi necesară scăderea dozei și/sau întreruperea administrării diureticului și/sau a Lisinopril.

În infarctul miocardic acut, tratamentul cu Lisinopril nu trebuie inițiat la pacienții cu disfuncție renală dovedită, definită ca o creștere a concentrației plasmatice a creatininei care depășește 177 micromol/l și/sau proteinurie peste 500 mg/24 ore. Dacă disfuncția renală apare în timpul tratamentului cu Lisinopril (concentrația plasmatică a creatininei depășește 265 micromol/l sau se dublează față de valoarea anterioară tratamentului), medicul trebuie să aibă în vedere întreruperea tratamentului cu Lisinopril.

### *Hipersensibilitate/edem angioneurotic*

Edemul angioneurotic al feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui a fost raportat mai puțin frecvent la pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, inclusiv Lisinopril. Acesta poate să apară oricând pe parcursul tratamentului. În astfel de cazuri, tratamentul cu Lisinopril trebuie întrerupt imediat și trebuie instituite atât tratamentul adecvat cât și monitorizarea pentru a se asigura remisia completă a simptomelor, anterior externării pacienților. Chiar și în cazurile în care a apărut numai edemul limbii, fără detresă respiratorie, pacienții pot necesita o perioadă de ținere sub observație prelungită, deoarece este posibil ca tratamentul cu antihistaminice și corticosteroizi să nu fie suficient.

Foarte rar, au fost raportate cazuri letale provocate de edemul angioneurotic asociat cu edem laringian sau edem al limbii. Există posibilitate mai mare ca pacienții cu interesare linguală, glotică sau laringiană să prezinte obstrucție a căilor respiratorii, mai ales cei cu antecedente de intervenții chirurgicale la nivelul căilor respiratorii. În astfel de cazuri trebuie instituită prompt terapia de urgență. Aceasta poate include administrarea de adrenalină și/sau menținerea permeabilității căilor respiratorii. Pacientul trebuie să fie ținut sub supraveghere medicală atentă, până la remiterea completă și susținută a simptomelor care au apărut.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei determină o incidență mai mare a edemului angioneurotic la pacienții de rasă neagră decât la cei de alte rase.

Pacienții cu antecedente de edem angioneurotic fără legătură cu tratamentul cu un inhibitor al ECA pot prezenta un risc crescut de edem angioneurotic în timpul tratamentului cu un inhibitor al ECA (vezi pct. 4.3 Contra-indicații)

#### *Reacții de tip anafilactic la pacienții hemodializați*

Reacțiile de tip anafilactic au fost raportate la pacienții supuși dializei cu membrane cu permeabilitate mare (de exemplu AN 69) și tratați concomitent cu un inhibitor al ECA. La acești pacienți, se va lua în considerare utilizarea unui tip diferit de membrană de dializă sau a unui medicament antihipertensiv din altă clasă.

#### *Reacții de tip anafilactic în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL)*

Rareori, pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) cu sulfat de dextran au prezentat reacții de tip anafilactic care pot pune viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitor al ECA înainte de fiecare afereză.

#### *Desensibilizare*

Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare (de exemplu venin de insecte) pot prezenta reacții de tip anafilactic susținute. La unii pacienți, aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a inhibitorilor ECA, dar au reapărut la readministrarea inadecvată a medicamentului.

#### *Insuficiență hepatică*

Foarte rar, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează cu icter colestatic și progresează până la necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul acestui sindrom nu este cunoscut. Pacienții tratați cu Lisinopril, care prezintă icter sau creșteri semnificative ale enzimelor hepatice, trebuie să întrerupă tratamentul cu Lisinopril și să fie supravegheați adecvat din punct de vedere medical.

#### *Neutropenie/agranulocitoză*

Neutropenia/agranulocitoza, trombocitopenia și anemia au fost raportate la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori de risc, neutropenia apare rar. Neutropenia și agranulocitoza sunt reversibile după întreruperea administrării inhibitorului ECA. Lisinopril trebuie utilizat cu maximă prudență la pacienții cu boli autoimune sistemice, tratament imunosupresiv, tratament cu alopurinol sau procainamidă, sau o combinație a acestor factori de risc, mai ales dacă este prezentă și o disfuncție renală preexistentă. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave, care în câteva situații nu au răspuns la tratamentul intensiv cu antibiotice.

Dacă Lisinopril este utilizat la acești pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de leucocite, iar pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție.

#### *Rasă*

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei determină o incidență mai mare a edemului angioneurotic la pacienții de rasă neagră decât la cei de alte rase.

Similar altor inhibitori ai ECA, este posibil ca Lisinopril să fie mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienții de rasă neagră decât la cei din celelalte rase, probabil corelată cu o prevalență mai mare a statusului hiporeninemic la populația hipertensivă de rasă neagră.

#### *Tuse*

Tusea a fost raportată în timpul utilizării inhibitorilor ECA. În mod caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și se remite după întreruperea tratamentului. Tusea indusă de inhibitorii ECA trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial al tusei.

#### *Intervenție chirurgicală/anestezie*

La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore sau anesteziați cu medicamente care induc hipotensiune arterială, Lisinopril poate bloca angiotensina II care se formează consecutiv eliberării de renină. Dacă apare hipotensiune arterială și se consideră că este cauzată de acest mecanism, ea poate fi corectată prin expansiune volemică.

#### *Hiperkaliemie*

La pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv Lisinopril, s-au observat creșteri ale concentrației plasmatică de potasiu. Pacienții cu risc de apariție a hiperkaliemiei includ pacienți cu insuficiență renală, diabet zaharat sau pacienți tratați concomitent cu diuretice care economisesc potasiu, suplimente cu potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu ori pacienții care utilizează alte medicamente asociate cu creșteri ale concentrației plasmatică de potasiu (de exemplu heparină). Dacă se consideră necesară administrarea concomitentă a produselor menționate mai sus este recomandată monitorizarea periodică a potasiului seric (vezi punctul 4.5).

#### *Pacienți cu diabet zaharat*

La pacienții cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau insulină, glicemia trebuie atent monitorizată pe parcursul primei luni de tratament cu un inhibitor al ECA (vezi punctul 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune).

#### *Litiu*

În general, asocierea de litiu cu Lisinopril nu este recomandată (vezi punctul 4.5).

#### *Sarcina și alăptarea*

Inhibitorii ECA nu trebuie utilizați în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care tratamentul cu inhibitori ai ECA este considerat esențial, pentru femeile care doresc să rămână gravide, tratamentul trebuie schimbat cu tratamente antihipertensive alternative care prezintă un profil al siguranței în utilizare bine stabilit în timpul sarcinii. Atunci când sarcina este diagnosticată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă se consideră necesar, trebuie inițiat un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Utilizarea de Lisinopril nu este recomandată în timpul alăptării.

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui 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, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (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, a valorilor electroliților și a tensiunii arteriale.

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

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

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

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, a 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).

#### *Diuretice*

În cazul în care se asociază un diuretic la tratamentul pacienților tratați cu Lisinopril de obicei efectul antihipertensiv este aditiv.

Pacienții deja tratați cu diuretice, în special cei la care tratamentul diuretic a fost inițiat recent, pot prezenta ocazional o scădere marcată a tensiunii arteriale după asocierea Lisinopril. Posibilitatea de apariție a hipotensiunii arteriale simptomatice după administrarea Lisinopril poate fi minimalizată prin întreruperea diureticului anterior inițierii tratamentului cu Lisinopril (vezi pct. 4.4 și 4.2).

*Suplimente cu potasiu, diuretice care economisesc potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu*

Deși în cadrul studiilor clinice, concentrația plasmatică a potasiului s-a menținut, de regulă, în limitele normale, la unii pacienți a apărut hiperkaliemia. Factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ insuficiența renală, diabetul zaharat și utilizarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiu (de exemplu spironolactonă, triamteren sau amilorid), suplimente cu potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu. Utilizarea suplimentelor cu potasiu, diureticelor care economisesc potasiu sau a substituenților de sare care conțin potasiu poate determina, mai ales la pacienții cu disfuncție renală, creșterea semnificativă a concentrației plasmatică de potasiu.

Dacă Lisinopril este administrat concomitent cu un diuretic care economisește potasiu, hipokaliemia indusă de diuretic poate fi ameliorată.

#### *Litiu*

În cazul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai ECA au fost raportate creșteri reversibile ale toxicității și ale concentrațiilor plasmatică de litiu. Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice poate crește riscul de toxicitate a litiului și poate accentua toxicitatea litiului care este deja crescută în urma utilizării inhibitorilor ECA. Folosirea Lisinopril cu litiu nu este recomandată, însă dacă asocierea este absolut necesară, concentrația plasmatică a litiului trebuie atent monitorizată (vezi pct. 4.4).

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

Administrarea cronică de AINS poate scădea efectul antihipertensiv al unui inhibitor al ECA. AINS și inhibitorii ECA exercită un efect aditiv asupra creșterii concentrației plasmatică a potasiului și pot produce o deteriorare a funcției renale. Aceste efecte sunt de regulă reversibile. Rareori, poate să apară insuficiența renală acută, mai ales la pacienții cu funcție renală compromisă cum sunt persoanele vârstnice sau deshidratate.

#### *Săruri de aur*

După administrarea injectabilă de săruri de aur (de exemplu, aurotiomalat de sodiu), la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, au fost raportate mai frecvent reacții similare celor din intoxicația cu nitriți (simptome de vasodilatație inclusiv eritem facial, greață, amețeli și hipotensiune arterială care pot fi severe).

#### *Alte medicamente antihipertensive*

Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale Lisinopril. Utilizarea concomitentă de nitroglicerină și alți nitrați sau alte vasodilatatoare poate scădea și mai mult tensiunea arterială.

#### *Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice*

Utilizarea concomitentă a anumitor medicamente anestezice, antidepresive triciclice și antipsihotice cu inhibitorii ECA poate determina scăderea suplimentară a tensiunii arteriale (vezi punctul 4.4).

#### *Simpatomimetice*

Simpatomimeticele pot diminua efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA.

#### *Antidiabetice*

Studiile epidemiologice au arătat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu medicamente antidiabetice (insuline, antidiabetice orale) poate determina o scădere marcată a glicemiei sanguine cu risc de hipoglicemie. Apariția acestui fenomen pare a fi mai probabilă în timpul primelor săptămâni de tratament asociat și la pacienții cu insuficiență renală.

#### *Vildagliptin*

O incidență crescută de incidență edem angioneurotic a fost gasit la pacienții care iau inhibitori ACE-și vildagliptin. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare în severitate și au dispărut cu tratamentul cu vildagliptin.

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

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

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



### *Sarcina*

Utilizarea inhibitorilor ECA nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi punctul 4.4). Utilizarea inhibitorilor ECA este contraindicată în timpul trimestrelor 2 și 3 de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4)

Studiile epidemiologice privind riscul de teratogenitate după expunerea la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost relevante; totuși, nu poate fi exclusă o ușoară creștere a potențialului teratogen. Dacă tratamentul cu inhibitori ai ECA este considerat esențial, la femeile care doresc să rămână gravide, tratamentul trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative care prezintă un profil al siguranței în utilizare bine stabilit în cursul sarcinii. Atunci când sarcina este diagnosticată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă se consideră necesar, trebuie inițiat un tratament alternativ.

Este cunoscut faptul că expunerea la inhibitori ai ECA în timpul trimestrelor doi și trei de sarcină induce fetotoxicitate umană (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi și punctul 5.3). În cazul expunerii la un inhibitor al ECA din trimestrul 2 de sarcină, este recomandată examinarea ecografică a funcției renale și a structurii craniene a produsului de concepție.

Copiii mamelor tratate cu inhibitori ai ECA trebuie atent supravegheați în ceea ce privește hipotensiunea arterială (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

### *Alăptarea*

Nu se cunoaște dacă Lisinopril se excretă în laptele matern, la om. Lisinoprilul se excretă în laptele femelelor de șobolan. Utilizarea Lisinopril nu este recomandată la femeile care alăptează.

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

Nu există studii despre efectul lisinopril asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii vehiculelor și folosirii utilajelor este bine să se ia în considerare ca pot apărea ocazional amețeli sau oboseală.

## **4.8 Reacții adverse**

Următoarele reacții adverse au fost observate în tratamentul cu IECA:

Următoarea convenție a fost utilizată pentru a clasifica incidența reacțiilor adverse: 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).

### *Tulburări hematologice și limfatice*

*Rare:* scăderea hemoglobinei, scăderea hematocritului.

*Foarte rare:* supresia măduvei osoase, anemie, trombocitopenie, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză (vezi punctul 4.4), anemie hemolitică, limfadenopatie, boală autoimună.

Cazuri rare de edem angioneurotic, au fost raportate pentru vildagliptin, într-un procent similar de control. O proporție mai mare de cazuri au fost raportate atunci când vildagliptin a fost administrat în asociere cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor ECA). Majoritatea evenimentelor au fost ușoare în severitate și au dispărut cu tratamentul cu vildagliptin.

### *Tulburări ale sistemului imunitar*

*Mai puțin frecvente:* hipersensibilitate (inclusiv edem angioneurotic).

### *Tulburări endocrine*

*Rare:* Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)

### *Tulburări metabolice și de nutriție*

*Foarte rare:* hipoglicemie.

### *Tulburări psihice*

*Mai puțin frecvente:* schimbări ale stării de dispoziție

*Rare:* confuzie mintală

*Cu frecvență necunoscută:* simptome de depresie.

*Tulburări ale sistemului nervos*

*Frecvente:* amețeli, cefalee.

*Mai puțin frecvente:* parestezie, vertij, tulburări ale gustului, tulburări de somn

*Frecvență necunoscută:* sincopă.

*Tulburări cardiace*

*Mai puțin frecvente:* infarct miocardic posibil secundar hipotensiunii arteriale marcate la pacienții cu risc crescut (vezi punctul 4.4), palpitații, tahicardie.

*Tulburări vasculare*

*Frecvente:* efecte ortostatice (inclusiv hipotensiune arterială).

*Mai puțin frecvente:* sindrom Raynaud.

*Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

*Frecvente:* tuse

*Mai puțin frecvente:* rinită

*Foarte rare:* bronhospasm, sinuzită, pneumonie alergică alveolară/eozinofilică.

*Tulburări gastro-intestinale*

*Frecvente:* diaree, vărsături.

*Mai puțin frecvente:* greață, dureri abdominale și indigestie.

*Rare:* xerostomie.

*Foarte rare:* pancreatită, edem angioneurotic intestinal, hepatită – hepatocelulară sau colestatică, icter și insuficiență hepatică (vezi punctul 4.4).

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

*Mai puțin frecvente:* erupții cutanate tranzitorii, prurit, edem angioneurotic: edem angioneurotic al feței, extremităților, al buzelor, al limbii, glotei și/sau laringelui (vezi punctul 4.4).

*Rare:* urticarie, alopecie, psoriazis.

*Foarte rare:* diaforeză, pemfigus, necroză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnsons, eritem polimorf, pseudolinfom cutanat.

A fost raportat un sindrom complex care poate include una sau mai multe din următoarele reacții: febră, vasculită, mialgie, artralgie/artrită, anticorpi antinucleari pozitivi (ANA), viteză de sedimentare a hematiilor crescută (VSH), eozinofilie și leucocitoză, erupții cutanate tranzitorii, fotosensibilitate sau alte manifestări dermatologice.

*Tulburări renale și ale căilor urinare*

*Frecvente:* disfuncție renală.

*Rare:* uremie, insuficiență renală acută.

*Foarte rare:* oligurie/anurie.

*Tulburări ale aparatului genital și sânului*

*Mai puțin frecvente:* impotență.

*Rare:* ginecomastie.

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

*Mai puțin frecvente:* oboseala, astenie.

*Investigații diagnostice*

*Mai puțin frecvente:* creșteri ale uremiei, creșterea creatininei plasmatice, creșterea concentrației plasmatice a enzimelor hepatice, hiperkaliemie.

*Rare:* creșterea concentrației plasmatice a bilirubinei, hiponatremie.

#### 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

### **4.9 Supradozaj**

Există date limitate privind supradozajul la om. Simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ai ECA pot include hipotensiune arterială, șoc circulator, dezechilibru electrolitic, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse.

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj este administrarea prin perfuzie intravenoasă de soluție salină izotonă. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în poziție de șoc. De asemenea, dacă se consideră necesar se poate lua în considerare tratamentul cu perfuzie de angiotensină II și/sau catecolamine administrate intravenos. Dacă ingestia este recentă, se instituie măsuri de eliminare a lisinopril (de exemplu vărsături, lavaj gastric, administrarea de adsorbante și sulfat de sodiu). Lisinoprilul poate fi eliminat din circulația generală prin hemodializă (vezi punctul 4.4). Tratamentul cu stimulator cardiac este indicat pentru bradicardia rezistentă la tratament. Semnele vitale, electroliții plasmatici și concentrația plasmatică de creatinină trebuie monitorizate frecvent.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

*Grupa farmacoterapeutică:* inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, Cod ATC: C09AA03

Lisinopril este un inhibitor al peptidil-dipeptidazei. Lisinopril inhibă enzima de conversie a angiotensinei (ECA), care catalizează conversia angiotensinei I în peptida vasoconstrictoare, angiotensina II. De asemenea, angiotensina II stimulează secreția de aldosteron de către cortexul suprarenal. Inhibarea ECA conduce la concentrații scăzute de angiotensină II, care determină diminuarea activității vasopresoare și scăderea secreției de aldosteron. Această din urmă scădere poate determina o creștere a concentrației plasmatică de potasiu.

În timp ce mecanismul prin care lisinoprilul scade tensiunea arterială se crede a fi în principal supresia sistemului renină-angiotensină-aldosteron, lisinoprilul acționează antihipertensiv chiar și la pacienții cu hipertensiune arterială hiporeninemică. ECA este identică cu kininaza II, o enzimă care degradează, bradikinină. Rămâne încă de elucidat dacă concentrațiile plasmatică crescute de bradikinină, o peptidă vasodilatatoare puternică, au un rol în efectele terapeutice ale lisinoprilului.

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). În cadrul unui studiu care a inclus 3164 de pacienți, cu o perioadă mediană de urmărire de 46 luni pentru pacienții supraviețuitori, doza mare de lisinopril a determinat o scădere cu 12% a riscului privind criteriul final combinat al mortalității de orice cauză și al spitalizărilor de orice cauză ( $p = 0,002$ ) și o scădere cu 8% a riscului de mortalitate de orice cauză și al spitalizărilor cardiovasculare ( $p = 0,036$ ), comparativ cu dozele mici. S-a observat scăderea riscului de mortalitate de orice cauză (8%;  $p = 0,128$ ) și de mortalitate cardiovasculară (10%;  $p = 0,073$ ). În cadrul unei analize retrospective, numărul de spitalizări pentru insuficiență cardiacă s-a redus cu 24% ( $p = 0,002$ ) la pacienții tratați cu doze mari de lisinopril, comparativ cu dozele mici. Avantajele simptomatice au fost similare la pacienții tratați cu lisinopril în doze mari, respectiv mici.

Rezultatele studiului au arătat că profilurile globale ale evenimentelor adverse pentru pacienții tratați cu lisinopril în doze mari sau mici au fost similare atât ca natură, cât și ca număr. Evenimentele adverse anticipate determinate de inhibarea ECA, cum sunt hipotensiunea arterială sau disfuncția renală, au putut fi rezolvate și au condus rareori la întreruperea tratamentului. Tusea a apărut mai puțin frecvent la pacienții tratați cu lisinopril în doze mari, comparativ cu dozele mici.

În cadrul studiului GISSI-3, conceput factorial 2x2 pentru a compara efectele lisinoprilului și ale nitroglicerinei administrate în monoterapie sau în asociere, timp de 6 săptămâni comparativ cu substanța de control la 19394 pacienți tratați în primele 24 de ore după un infarct miocardic acut, lisinoprilul a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a riscului de mortalitate de 11%, comparativ cu substanța de control (2p = 0,03). Scăderea riscului în cazul monoterapiei cu nitroglicerină nu a fost semnificativă, însă asocierea de lisinopril și nitroglicerină a determinat o scădere semnificativă a riscului de mortalitate de 17% comparativ cu substanța de control (2p = 0,02). În subgrupele de persoane vârstnice (vârsta peste 70 ani) și la femei, predefiniți ca pacienți cu risc crescut de mortalitate, au fost observate beneficii importante pentru criteriul de evaluare combinat de mortalitate și funcție cardiacă. Criteriul de evaluare combinat la 6 luni pentru toți pacienții, precum și pentru subgrupele cu risc crescut, a demonstrat beneficii semnificative pentru cei tratați cu lisinopril sau lisinopril plus nitroglicerină timp de 6 săptămâni, indicând un efect preventiv pentru lisinopril. Așa cum era de așteptat de la un tratament vasodilatator, incidența crescută a hipotensiunii arteriale și a disfuncției renale a fost asociată cu tratamentul cu lisinopril, dar acestea nu au fost asociate și cu o creștere proporțională a mortalității.

În cadrul unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb care a comparat lisinoprilul cu un blocant al canalelor de calciu la 335 pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie incipientă caracterizată prin microalbuminurie, lisinoprilul 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 microalbuminuria cu 40%. Comparativ cu blocantul canalelor de calciu, care a determinat o scădere similară a tensiunii arteriale, persoanele tratate cu lisinoprilul au arătat o scădere semnificativ mai mare a microalbuminuriei, aceasta fiind dovada că acțiunea inhibitorie ECA a Lisinoprilului a scăzut microalbuminuria printr-un mecanism direct care a acționat asupra țesuturilor renale, suplimentar față de efectul său de scădere a tensiunii arteriale.

Tratamentul cu lisinoprilul nu afectează controlul glicemiei, fapt evidențiat prin lipsa efectului asupra concentrațiilor hemoglobinei glicozilate (HbA1c).

Într-un studiu clinic care a inclus 115 pacienți copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, în vârstă de 6-16 ani, pacienții ce cântăresc mai puțin de 50 kg au primit sau 0.625 mg, 2,5 mg sau 20 mg lisinoprilul o dată pe zi, și pacienții care cântăresc 50 kg sau mai mult au primit sau 1,25 mg, 5 mg sau 40 mg Lisinoprilul o dată pe zi. La sfârșitul a 2 săptămâni, lisinoprilul administrat o dată pe zi a redus tensiunea arterială minimă într-o manieră dependentă de doză, cu o eficacitate antihipertensivă consecventă la doze mai mari de 1,25 mg. Acest efect a fost confirmat într-o fază de încetare a tratamentului, în cazul în care presiunea diastolică a crescut cu aproximativ 9 mm Hg mai mult la pacienții randomizați care au luat placebo, decât a făcut-o la pacienții care au fost aleși randomizat, să rămână pe doze mijlocii și mari de lisinopril. Efectul dependent de doză antihipertensiv al lisinoprilului a fost omogen în mai multe subgrupuri demografice: vârsta, stadiul Tanner, sex, și rasă.

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 hipertensiune 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.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Lisinoprilul este un inhibitor al ECA activ pe cale orală, care nu conține o grupare sulfhidril.

### *Absorbție*

După administrarea orală de lisinopril, concentrațiile plasmatice maxime apar în interval de aproximativ 7 ore, deși la pacienții cu infarct miocardic acut a existat o tendință de prelungire a acestui interval. Pe baza regăsirii urinare, absorbția medie a lisinoprilului este de aproximativ 25%, cu o variabilitate interindividuală în limitele a 6-60% în intervalul de doze studiat (5-80 mg). Biodisponibilitatea absolută scade cu aproximativ 16% la pacienții cu insuficiență cardiacă. Absorbția lisinoprilului nu este afectată de prezența alimentelor.

### *Distribuție*

Se pare că lisinoprilul nu se leagă de alte proteine plasmatice cu excepția enzimei de conversie a angiotensinei (ECA). Studiile efectuate la șobolan indică faptul că lisinoprilul traversează foarte puțin bariera hematoencefalică.

### *Eliminare*

Lisinoprilul nu este supus metabolizării și este excretat în întregime sub formă nemodificată prin urină. În cazul administrării multi-doză, lisinoprilul are un timp de înjumătățire plasmatică prin acumulare efectiv de 12,6 ore. Clearance-ul lisinoprilului la subiecții sănătoși este de aproximativ 50 ml/min. Scăderea concentrațiilor plasmatice evidențiază o fază terminală prelungită, care nu contribuie la acumularea medicamentului. Probabil că această fază terminală reprezintă legarea saturabilă de ECA și nu este proporțională cu doza.

### *Insuficiență hepatică*

Afectarea funcției hepatice la pacienții cu ciroză a determinat scăderea absorbției lisinoprilului (aproximativ 30% determinat prin regăsire urinară) și o creștere a expunerii (aproximativ 50%) comparativ cu subiecții sănătoși, datorită clearance-ului scăzut.

### *Insuficiență renală*

Insuficiența renală scade eliminarea lisinoprilului, care este excretat prin rinichi, însă această scădere devine importantă din punct de vedere clinic doar 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 (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) a crescut doar cu 13%, în timp ce în insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei 5-30 ml/min) a fost observată o creștere a ASC medie de 4,5 ori.

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

### *Insuficiență cardiacă*

Pacienții cu insuficiență cardiacă prezintă o expunere mai mare la lisinopril comparativ cu subiecții sănătoși (o creștere a ASC de 125% în medie), dar pe baza regăsirii urinare a lisinopril există o absorbție scăzută de aproximativ 16% în comparație 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/1.73m<sup>2</sup>. La doze de 0,1 până la 0,2 mg / kg, concentrațiile plasmatice maxime de echilibru de lisinopril au avut loc în decurs de 6 ore, iar gradul de absorbție pe baza recuperării urinare a fost de aproximativ 28%. Aceste valori sunt similare cu cele obținute

anterior la adulți.  
Valorile ASC și Cmax la copii, în acest studiu au fost în concordanță cu cele observate la adulți.

#### *Vârșnici*

Pacienții vârstnici prezintă concentrații plasmatice crescute și valori mai mari pentru ASC (creștere cu aproximativ 60%) comparativ cu subiecții tineri.

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

Studiile la animale nu au evidențiat anumite riscuri pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, 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 tardive, determinând moarte fetală și malformații congenitale, afectând mai ales structura craniană. De asemenea, au fost raportate reacții de fetotoxicitate, întârzierea creșterii intrauterine și neînchiderea canalului arterial. Se consideră că aceste anomalii de dezvoltare sunt determinate parțial de o acțiune directă a inhibitorilor ECA asupra sistemului renină-angiotensină fetal, parțial de ischemia rezultată din hipotensiunea arterială maternă, precum și de scăderile fluxului de sânge fetoplacentar și alimentării fătului cu oxigen/substanțe nutritive.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol (E421)  
Hidrogenofosfat de calciu dihidrat  
Oxid roșu de fer (E172)  
Amidon de porumb  
Amidon pregelatinizat  
Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Vezi pct 4.4 *Atenționări și precauții speciale* – reacții anafilacticoide la pacienții hemodializați.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

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

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

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

Lisinopril Medo 5 mg comprimate  
Cutie cu 3 blistere din Al/PVC a câte 10 comprimate.

Lisinopril Medo 10 mg comprimate  
Cutie cu 3 blistere din Al/PVC a câte 10 comprimate.

Lisinopril Medo 20 mg comprimate  
Cutie cu 2 blistere din PVDC/Al a câte 10 comprimate.

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

Fără cerințe speciale.

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

MEDOCHEMIE ROMÂNIA SRL,  
Str. Prof. Dr. I. Cantacuzino nr. 5,  
sector 1, București,  
România

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

8001/2015/01  
8002/2015/01  
8003/2015/01

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

Data reînnoire – August 2015

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2015