

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ranolip 5 mg comprimate

Ranolip 10 mg comprimate

Ranolip 20 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

*Ranolip 5 mg comprimate*

Un comprimat conține lisinopril 5 mg sub formă de lisinopril dihidrat.

*Ranolip 10 mg comprimate*

Un comprimat conține lisinopril 10 mg sub formă de lisinopril dihidrat.

*Ranolip 20 mg comprimate*

Un comprimat conține lisinopril 20 mg sub formă de lisinopril dihidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

*Comprimate*

Ranolip 5 mg : comprimate rotunde de culoare galben deschis, prevăzute cu o linie mediană de rupere pe una din fețe și având imprimată cifra "5" pe cealaltă față.

Ranolip 10 mg : comprimate rotunde de culoare galben deschis, prevăzute cu o linie mediană de rupere pe una din fețe și având imprimată cifra "10" pe cealaltă față.

Ranolip 20 mg : comprimate rotunde de culoare portocaliu deschis, prevăzute cu o linie mediană de rupere pe una din fețe și având imprimată cifra "20" pe cealaltă față.

### 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) al pacienților stabili din punct de vedere hemodinamic în primele 24 de ore de la un infarct miocardic acut.

## **Complicații renale ale diabetului zaharat**

Tratamentul afecțiunii renale la pacienții cu hipertensiune arterială cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie incipientă (vezi pct. 5.1).

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

Lisinoprilul trebuie administrat pe cale orală în doză unică zilnică. Ca toate celelalte medicamente administrate o dată pe zi, lisinoprilul trebuie administrat la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

Absorbția de lisinopril comprimate nu este afectată de alimente.

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

#### Hipertensiune arterială

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

#### Doza recomandată inițial

La pacienții cu hipertensiune arterială, doza uzuală recomandată inițial este de 10 mg.

După administrarea dozei inițiale, pacienții cu un sistem renin-angiotensină-aldosteron puternic activat (în special, hipertensiune arterială renovasculară, depleție de sare și/sau volemică, decompensare cardiacă sau hipertensiune arterială severă) pot prezenta o scădere marcată a tensiunii arteriale. Se recomandă la astfel de pacienți o doză inițială de 2,5-5 mg și inițierea tratamentului trebuie să aibă loc sub supraveghere medicală. O doză inițială mai mică este necesară în prezența insuficienței renale (vezi tabelul 1 de mai jos).

#### Doza de întreținere

Doza uzuală de întreținere este de 20 mg administrată într-o doză zilnică unică.

În general, dacă efectul terapeutic dorit nu poate fi realizat într-o perioadă de 2 până la 4 săptămâni la o anumită doză, doza poate fi ulterior mărită.

Doza maximă utilizată pe termen lung, în studiile clinice controlate a fost de 80 mg/zi.

#### Pacienții tratați cu diuretice

Hipotensiunea arterială simptomatică poate să apară după inițierea tratamentului cu lisinopril. Acest lucru este mult mai probabil la pacienții care sunt tratați în prezent cu diuretice. Prin urmare, se recomandă prudență, deoarece acești pacienți pot avea depleție de sare și/sau volemică. Dacă este posibil, diureticul trebuie întrerupt cu 2 - 3 zile înainte de începerea tratamentului cu lisinopril.

La pacienții hipertensivi la care diureticul nu poate fi întrerupt, tratamentul cu lisinopril trebuie inițiat cu o doză de 5 mg. Funcția renală și potasiul seric trebuie monitorizate. Doza ulterioară de lisinopril trebuie ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale. Dacă este necesar, terapia cu diuretice poate fi reluată (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

#### Ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală

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

Tabelul 1 Ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală

<b>Clearance-ul creatininei (ml/min)</b>	<b>Doza inițială (mg/zi)</b>
Mai mic de 10 ml/min (inclusiv pacienții cu dializă)	2,5 mg*

10 - 30 ml/min	2,5-5 mg
31 - 80 ml/min	5-10 mg

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

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

#### Utilizarea la copii și adolescenți hipertensivi cu vârstă cuprinsă între 6-16 ani

Doza inițială recomandată este de 2,5 mg o dată pe zi la pacienții între 20 și < 50 kg și 5 mg o dată pe zi la pacienții ≥ 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 ≥ 50 kg. Doze mai mari de 0,61 mg/kg (sau mai mari de 40 mg) nu au fost studiate la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1).

La copiii cu funcție renală redusă, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică sau creșterea intervalului dintre administrări.

#### Insuficiență cardiacă

La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, lisinoprilul este utilizat în asociere cu diuretice și, dacă este cazul, digitale sau beta-blocante. Doza recomandată inițial este de 2,5 mg pe zi și trebuie administrată sub supraveghere medicală atentă pentru a supraveghea efectul inițial de scădere a tensiunii arteriale.

Doza de lisinopril trebuie crescută:

- prin creșteri dar nu mai mult de 10 mg
- la intervale de cel puțin de 2 săptămâni
- cea mai mare doză tolerată de pacient până la un maximum de 35 mg o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie să se bazeze pe răspunsul clinic al fiecărui pacient.

La pacienții cu risc mare de hipotensiune simptomatică (de exemplu pacienți cu depleție de sodiu cu sau fără hiponatremie, pacienți cu hipovolemie sau care au fost tratați cu tratament diuretic în doze mari), tulburarea trebuie corectată, dacă este posibil, înainte de începerea tratamentului cu lisinopril.

Funcția renală și potasiul seric trebuie monitorizate (vezi pct. 4.4).

#### Infarct miocardic acut

Pacienții trebuie să primească, după caz, tratamentele standard recomandate, cum sunt trombolitice, acid acetilsalicilic și beta-blocante. Poate fi utilizat împreună cu lisinopril nitroglicerina administrată intravenos sau transdermic.

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

Tratamentul cu lisinopril poate fi început în primele 24 ore de la debutul simptomelor. Tratamentul nu trebuie început dacă tensiunea arterială sistolică este mai mică de 100 mm Hg.

Tratamentul se începe cu o doză de 5 mg lisinopril administrată oral, se continuă cu 5 mg lisinopril după 24 ore, 10 mg după 48 ore, ulterior se administrează 10 mg lisinopril pe zi în priză unică.

Pacienților cu o tensiune arterială sistolică scăzută (120 mm Hg sau mai puțin), la începutul tratamentului sau în primele 3 zile după infarctul miocardic acut trebuie să li se administreze o doză mai mică - 2,5 mg oral (vezi pct. 4.4).

În cazurile 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 administrată într-o doză zilnică unică.

În caz de hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolică  $\leq 100$  mmHg), se recomandă o doză de întreținere de 5 mg lisinopril pe zi, care poate fi redusă, dacă este necesar, la 2,5 mg lisinopril pe zi. În caz de hipotensiune arterială prelungită (tensiune arterială sistolică  $< 90$  mmHg mai mult de o oră), tratamentul cu lisinopril trebuie întrerupt.

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

### Complicații renale ale diabetului zaharat

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

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

### Copii și adolescenți

Există o experiență limitată privind siguranța și eficacitatea administrării lisinoprilului la copii cu hipertensiune arterială cu vârsta  $> 6$  ani, dar nu există experiență pentru alte indicații (vezi pct. 5.1). Lisinopril nu este recomandat la copii în alte indicații decât hipertensiune arterială.

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

### Vârșnici

În studiile clinice, nu a existat nici o modificare legată de vârstă în profilul de eficacitate sau siguranță a medicamentului. Atunci când vârsta înaintată este asociată cu o scădere a funcției renale, liniile directoare stabilite în tabelul 1 trebuie utilizate pentru a stabili doza de pornire cu lisinopril.

Ulterior, doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale.

### Utilizarea la pacienții cu transplant renal

Nu există experiență privind administrarea de lisinopril la pacienții cu transplant renal recent. Prin urmare, tratamentul cu lisinopril nu este recomandat.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la lisinopril sau la oricare alt inhibitor al enzimei de conversie sau la oricare dintre excipienții medicamentului enumerați la pct.6.1.

Edem angioneurotic determinat de un inhibitor al enzimei de conversie, în antecedente.

Edem angioneurotic ereditar sau idiopatic.

Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Administrarea concomitentă a Ranolip 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. Lisinoprilul 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 a fost rar întâlnită la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată. Este mai probabil ca hipotensiunea arterială să apară la pacienții hipertensivi tratați cu

lisinopril dacă aceștia prezintă hipovolemie, de exemplu, prin tratament diuretic, regim hiposodat, dializă, diaree sau vărsături sau au hipertensiune arterială severă dependentă de renină (vezi punctele 4.5 și 4.8). La pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, s-a observat apariția hipotensiunii arteriale simptomatice. Aceasta este mai probabilă în cazul pacienților cu grade severe de insuficiență cardiacă, reflectată de utilizarea de doze mari de diuretice de ansă, hiponatremie sau insuficiență renală funcțională. La pacienții cu risc crescut de hipertensiune arterială simptomatică începerea tratamentului și creșterea dozei trebuie atent monitorizată.

Este necesară o supraveghere atentă și în cazul pacienților cu cardiopatie ischemică sau afecțiuni cerebrovasculare, la care o scădere exagerată a tensiunii arteriale poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Dacă apare hipotensiunea arterială, pacientul trebuie așezat în poziție de clinostatism și, dacă este necesar, se va administra o perfuzie intravenoasă cu soluție salină izotonă. Un răspuns hipotensiv tranzitor nu constituie o contraindicație pentru continuarea tratamentului, care se poate face de obicei fără dificultate imediat ce tensiunea arterială a crescut prin corectarea volemiei.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă care au tensiune arterială normală sau scăzută, lisinoprilul poate determina o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistemice. Acest efect este previzibil și de obicei nu reprezintă un motiv de întrerupere a tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară reducerea dozei și/sau întreruperea tratamentului cu lisinopril.

#### ***Hipotensiunea arterială din infarctul miocardic acut***

Tratamentul cu lisinopril nu trebuie inițiat la pacienții cu infarct miocardic acut care au risc de deteriorare hemodinamică gravă în urma unui tratament cu un vasodilatator. Aceștia sunt pacienții cu tensiune arterială sistolică de 100 mm Hg sau mai mică, sau cei în stare de șoc cardiogen.

În primele 3 zile după infarct, doza trebuie redusă în cazul în care tensiunea arterială sistolică este de 120 mm Hg sau mai mică. Dozele de întreținere trebuie reduse la 5 mg sau temporar la 2,5 mg în cazul în care tensiunea arterială sistolică este de 100 mm Hg sau mai mică. În cazul în care hipotensiunea arterială persistă (tensiunea arterială sistolică mai mică de 90 mm Hg pentru mai mult de o oră), atunci lisinoprilul trebuie întrerupt.

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

Ca și în cazul altor inhibitori ai ECA (enzimei de conversie a angiotensinei), lisinoprilul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu stenoză de valvă mitrală și obstrucție la nivelul ventriculului stâng, cum este stenoza aortică sau cardiomiopatia hipertrofică.

#### ***Insuficiența renală***

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 de la pct. 4.2) și apoi în funcție de răspunsul pacientului la tratament. Monitorizarea de rutină a potasiului și a creatininei este o parte a practicii medicale obișnuite pentru acești pacienți.

La pacienții cu insuficiență cardiacă, apariția hipotensiunii arteriale după inițierea tratamentului cu inhibitori ai ECA poate duce la deprecierea în continuare a funcției renale. Insuficiența renală acută din această situație, a fost de obicei reversibilă.

La unii pacienți cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau cu stenoza arterei renale pe rinichi unic, care au fost tratați cu inhibitorii ECA, s-au văzut creșteri ale ureei sanguine și creatininei serice, de obicei reversibile la întreruperea tratamentului. Acest lucru apare în special la pacienții cu insuficiență renală.

Dacă hipertensiunea renovasculară este de asemenea prezentă, 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 cu creștere atentă a dozei. Deoarece tratamentul cu diuretice poate fi un factor care contribuie la cele de mai sus, acesta trebuie întrerupt și funcția renală trebuie monitorizată în primele săptămâni de tratament cu lisinopril.

Unii pacienți hipertensivi fără boală vasculară renală pre-existentă au dezvoltat creșteri ale ureei

sanguine și ale creatininei serice, de obicei minore și tranzitorii, în special atunci când lisinopril a fost administrat concomitent cu un diuretic. Acest lucru este mult mai probabil la pacienții cu insuficiență renală pre-existentă. Reducerea dozelor și/sau întreruperea tratamentului cu diuretic și/sau lisinopril pot fi necesare.

În infarctul miocardic acut, tratamentul cu lisinopril nu trebuie inițiat la pacienții cu dovezi de disfuncție renală, definită ca o concentrație a creatininei serice mai mare de 177 micromol/l și/sau proteinurie peste 500 mg/24 h. Dacă disfuncția renală apare în timpul tratamentului cu lisinopril (concentrația creatininei serice mai mare de 265 micromol/l sau o dublare față de valoarea de pre-tratament), atunci 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 raportat rareori 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 ținare 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 adrenalina și/sau menținerea permeabilității căilor respiratorii. Pacientul trebuie să fie sub supraveghere medicală atentă până la dispariția completă și susținută a simptomelor.

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).

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 (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin la un pacient la care se administrează deja un inhibitor ECA.

#### ***Reacții anafilactoide la pacienții hemodializați***

Reacțiile anafilactoide 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 anafilactoide 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 care primesc inhibitori ECA în timpul tratamentului de desensibilizare (de exemplu venin de himenoptere) au suferit reacții anafilactoide. La acești pacienți, aceste reacții au fost evitate prin oprirea temporară a terapiei cu inhibitori ECA, dar au reapărut la re-administrarea accidentală a inhibitorilor ECA.

### ***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) la 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 tratamentului cu inhibitori ai ECA.

Lisinoprilul trebuie utilizat cu maximă prudență la pacienții cu boală vasculară de colagen, tratament imunosupresiv, tratament cu alopurinol sau procainamidă, sau cu 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 lisinoprilul este utilizat la acești pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de leucocite, iar pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție.

### ***Blocada 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, a valorilor electroliților și a tensiunii arteriale.

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

### ***Rasă***

Inhibitorii ECA determina o frecvență mai mare a edemului angioneurotic la pacienții de rasă neagră decât la ceilalți pacienți.

Similar altor inhibitori ai ECA, este posibil ca lisinoprilul 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, lisinoprilul 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.

### ***Potasiiu seric***

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 și/sau la pacienții tratați cu suplimente de potasiu (inclusiv înlocuitori de sare), diuretice care

economisesc potasiul, trimetoprim sau cotrimoxazol cunoscute și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol, alte medicamente asociate cu creșteri ale potasiului seric (de exemplu, heparină) și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocanților receptorilor de angiotensină, poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiul și blocantele receptorilor pentru angiotensină-ar trebui utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ECA, iar monitorizarea nivelului de potasiu și funcția renală serică (vezi pct. 4.5).

#### ***Pacienți cu diabet zaharat***

La pacienții cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau insulină, controlul glicemic trebuie să fie monitorizat atent în timpul primei luni de tratament cu un inhibitor ECA (vezi pct. 4.5).

#### ***Litiu***

Nu este recomandată în general combinația de litiu și lisinopril (vezi pct. 4.5).

#### ***Sarcina***

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

### **4.5 Interacțiuni cu alte produse medicamentoase și alte forme de interacțiune**

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

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

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Tratamentul concomitent cu activatori de plasminogen tisular poate crește riscul de angioedem.

#### ***Medicamente antihipertensive***

Când lisinopril este combinat cu alte medicamente antihipertensive (de exemplu trinitrat de gliceril și alți nitrați sau alte vasodilatatoare), poate să apară o reducere aditivă a 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, 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***

Atunci când un diuretic este adăugat la terapia unui pacient cu lisinopril efectul antihipertensiv este de obicei aditiv.

Pacienții care au déjà tratament diuretic și în special când terapia cu diuretice a fost recent instituită, pot experimenta, ocazional, o reducere excesivă a tensiunii arteriale atunci când se adaugă lisinopril.

Efectele hipotensive ale tratamentului cu lisinopril pot fi reduse prin întreruperea tratamentului cu diuretice înainte de inițierea tratamentului cu lisinopril (vezi pct. 4.4 și pct. 4.2).

#### ***Suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiu sau înlocuitori de sare cu conținut de potasiu***

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, triamterenă sau amiloridă), suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot duce la creșteri semnificative ale potasiului seric. 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.

#### ***Ciclosporină***

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

#### ***Heparina***

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

#### ***Litiu***

În cazul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai ECA au fost raportate creșteri reversibile ale toxicității și ale concentrațiilor plasmatice 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. Utilizarea lisinopril cu litiu nu este recomandată, însă dacă asocierea este absolut necesară, concentrația plasmatică a litiului trebuie atent monitorizată (vezi pct. 4.4).

#### ***Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv acid acetilsalicilic $\geq 3$ g / zi***

Atunci când inhibitorii ECA sunt administrați simultan cu antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori COX-2 și AINS neselective), poate să apară atenuarea efectului antihipertensiv. Utilizarea concomitentă de inhibitori ECA și AINS poate duce la un risc crescut de deteriorare a funcției renale, inclusiv o posibilă insuficiență renală acută și o creștere a potasiului seric, în special la pacienții cu afectare prealabilă a funcției renale. Aceste efecte sunt de obicei reversibile. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici.

Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

#### ***Aur***

Reacții nitritoide (simptome de vasodilatație, inclusiv înroșirea feței, greață, amețeli și hipotensiune arterială, care poate fi foarte severă) în urma tratamentului cu aur injectabil (de exemplu, aurothiomalate de sodiu) au fost raportate mai frecvent la pacienții care primesc tratament cu inhibitori ECA.

#### ***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 reduce efectul antihipertensiv al 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.

#### ***Co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)***

Pacienții care au tratament concomitent cu co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot avea risc crescut de hiperkaliemie (vezi pct. 4.4).

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

Lisinoprilul poate fi utilizat în siguranță 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 primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea inhibitorilor ECA 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 enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu inhibitori ECA este considerată absolut necesară, la pacientele care planifică o sarcină tratamentul trebuie schimbat cu un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu inhibitori ai ECA 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.

Nou născuții și sugarii 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 lisinopril în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea lisinoprilului și sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special în timpul alăptării unui copil nou-născut sau născut prematur.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

În cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie avut în vedere faptul că pot apărea ocazional amețeli sau oboseală.

## 4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu lisinopril și alți inhibitori ECA, 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 (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

### Tulburări hematologice și limfatice

*Rare:* scăderi ale hemoglobinei, scăderea hematocritului

*Foarte rare:* depresia măduvei osoase, anemie, trombocitopenie, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză (vezi pct. 4.4), anemie hemolitică, limfadenopatie, boli autoimune.

### Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: reacții anafilactice/anafilactoide.

### Tulburări endocrine

*Rare:* secreție inadecvată a hormonului antidiuretic.

### Tulburări metabolice și de nutriție

*Foarte rare:* hipoglicemie.

### Tulburări psihice și ale sistemului nervos

*Frecvente:* amețeli, cefalee

*Mai puțin frecvente:* modificări de dispoziție, parestezii, vertij, disgeuzie, tulburări de somn, halucinații.

*Rare:* confuzie mintală, tulburări olfactive  
*Cu frecvență necunoscută:* simptome depresive, sincopă.

#### Tulburări cardiace și vasculare

*Frecvente:* efecte ortostatice (inclusiv hipotensiune arterială)

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

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

*Frecvent:* tuse

*Mai puțin frecvente:* rinită

*Foarte rare:* bronhospasm, sinuzită, alveolită alergică/pneumonie eozinofilică

#### Tulburări gastrointestinale

*Frecvente:* diaree, vărsături

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

*Rare:* xerostomie

*Foarte rare:* pancreatită, angioedem intestinal

#### Tulburări hepatobiliare

*Foarte rare:* hepatita - hepatocelulară sau colestatică, icter și insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

*Mai puțin frecvente:* erupții cutanate, prurit

*Rare:* urticarie, alopecie, psoriazis, hipersensibilitate/edem angioneurotic: edem angioneurotic al feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau a laringelui (vezi pct. 4.4)

*Foarte rare:* transpirații, pemfigus, necroliza epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, pseudolinfom cutanat.

Un complex de simptome au fost raportate, care pot include una sau mai multe din următoarele: febră, vasculită, mialgii, artralgi/artrită, anticorpi antinucleari pozitivi (AAN), creșterea vitezei de sedimentare (VSH) a eritrocitelor din sânge, eozinofilia și leucocitoză, erupție cutanată, fotosensibilitate sau pot să apară 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 ale sânului

*Mai puțin frecvente:* impotență

*Rare:* ginecomastie

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

*Mai puțin frecvente:* oboseală, astenie

#### Investigații diagnostice

*Mai puțin frecvente:* creșteri ale ureei sanguine, creșteri ale creatininei serice, creșteri ale valorilor enzimelor hepatice, hiperpotasemie.

*Rare:* creșteri ale bilirubinei serice, hiponatremie.

#### Copii și adolescenți

Date din studiile clinice privind siguranța administrării sugerează că lisinoprilul este în general bine tolerat la pacienții copii și adolescenți cu hipertensiune arterială și că profilul de siguranță la acest grup de vârstă este comparabil cu cel observat la adulți.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată 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

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

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj este perfuzia intravenoasă de soluție salină normală. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în poziție de clinostatism. 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 iau măsurile care vizează eliminarea lisinoprilului (de exemplu vărsături, lavaj gastric, administrare de absorbant și sulfat de sodiu). Lisinoprilul se poate elimina din circulația generală prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Stimulatorul cardiac este indicat pentru tratamentul bradicardiei rezistente la tratament. Trebuie monitorizate frecvent semnele vitale, electroliții și concentrațiile serice de creatinină.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

*Grupa farmacoterapeutică:* inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.  
Cod ATC: C09A A03.

##### Mecanism de acțiune

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.

##### Efecte farmacodinamice

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.

##### Eficacitate clinică și siguranță

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, lisinopril 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 lisinopril cu un blocant al canalelor de calciu la 335 pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie incipientă caracterizată prin microalbuminurie, lisinopril 10 mg până la 20 mg, administrat o dată pe zi timp de 12 luni, a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 13/10 mm Hg și microalbuminuria cu 40%. Comparativ cu blocantul canalelor de calciu, care a determinat o scădere similară a tensiunii arteriale, persoanele tratate cu lisinopril au arătat o scădere semnificativ mai mare a microalbuminuriei, aceasta fiind dovada că acțiunea inhibitoare 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 lisinopril nu afectează controlul glicemiei, fapt evidențiat prin lipsa efectului asupra concentrațiilor hemoglobinei glicozilate ( $HbA_{1c}$ ).

#### *Sistemul renină - angiotensină - aldosteron (SRAA)*

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

Într-un studiu clinic care a inclus 115 pacienți copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6-16 ani, pacienților cu greutate corporală mai mică de 50 kg li s-a administrat 0,625 mg, 2,5 mg sau 20 mg lisinopril o dată pe zi, iar pacienților cu greutate corporală de 50 kg sau mai mare li s-a administrat 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 redus tensiunea arterială într-un mod dependent de doză, cu o eficacitate antihipertensivă consecvent demonstrată la doze mai mari de 1,25 mg.

Acest efect a fost confirmat printr-o fază de retragere, în care tensiunea arterială diastolică a crescut cu aproximativ 9 mm Hg la pacienții randomizați cu placebo, comparativ cu pacienții care au fost randomizați pentru a fi menținuți cu doze medii și mari de lisinopril. Efectul antihipertensiv dependent de doză al lisinoprilului a fost constant la mai multe subgrupuri demografice: vârstă, stadiul Tanner, sex și rasă.

## **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 de pacienți copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, cu o RFG peste 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. După administrarea de doze cuprinse între 0,1 – 0,2 mg / kg, concentrațiile plasmatice maxime ale lisinoprilului la starea de echilibru s-au atins în decurs de 6 ore, iar gradul absorbției bazat pe regăsirea urinară a fost de aproximativ 28%. Aceste valori sunt similare cu cele obținute anterior la adulți.

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

### Vârstnici

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 fetoplacental și alimentării fătului cu oxigen/substanțe nutritive.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Ranolip 5 mg*

Manitol (E 421)

Hidrogenofosfat de calciu anhidru

Amidon de porumb

Amidon de porumb pregelatinizat

Oxid galben de fer (E 172)

Stearat de magneziu

*Ranolip 10 mg*

Manitol (E 421)

Hidrogenofosfat de calciu anhidru

Amidon de porumb

Amidon de porumb pregelatinizat

Oxid galben de fer (E 172)

Stearat de magneziu

Ranolip 20 mg

Manitol (E 421)

Hidrogenofosfat de calciu anhidru

Amidon de porumb

Amidon de porumb pregelatinizat

Oxid galben de fer (E 172)

Oxid roșu de fer (E 172)

Stearat de magneziu

## **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 3 blistere 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**

TERAPIA S.A.

Str. Fabricii, Nr. 124, Cluj Napoca, Jud. Cluj, România

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

Ranolip 5 mg comprimate: 9548/2016/01

Ranolip 10 mg comprimate: 9549/2016/01

Ranolip 20 mg comprimate: 9550/2016/01

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

Autorizare, Aprilie 2003

Data reînnoirii autorizației: Decembrie 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2022