

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	LISINOPRIL-20
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta
<b>Fortaleza:</b>	20 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por un frasco de PEAD con 30 tabletas. Estuche por 25 frascos de PEAD con 30 tabletas cada uno. (Provisional)
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL, La Habana, Cuba.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es) , país (es):</b>	EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL, La Habana, Cuba. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) NOVATEC. Planta NOVATEC.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-21-043-C09
<b>Fecha de Inscripción:</b>	3 de agosto de 2021
<b>Composición:</b>	
Cada tableta contiene:	
Lisinopril (eq. a 21,78 mg de dihidrato de lisinopril)	20,0 mg
Lactosa monohidratada	240,95 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses

### Indicaciones terapéuticas:

El lisinopril está indicado en la hipertensión arterial (esencial y renovascular) en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva no controlada adecuadamente con digital y/o diuréticos, y en el tratamiento de pacientes hemodinámicamente estables dentro de las 24 horas siguientes a un infarto agudo de miocardio, para prevenir el desarrollo posterior de disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardiaca y mejorar la supervivencia.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a lisinopril o a otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antecedentes de angioedema asociado a tratamiento previo con IECA, angioedema hereditario o idiopático.

Embarazo.

Uso concomitante con aliskireno en pacientes con diabetes mellitus

Insuficiencia Renal. de moderada a grave.

### Precauciones:

Se deben hacer consideraciones similares en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en los que una disminución excesiva de la presión podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Si se produce hipotensión

el paciente será colocado en decúbito supino y, si es necesario, recibirá una infusión intravenosa de suero fisiológico. Una respuesta hipotensora transitoria no es contraindicación para ulteriores dosis que pueden administrarse usualmente sin dificultad una vez que la presión arterial aumenta tras la expansión de volumen.

En algunos pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, con tensión arterial normal o baja, puede ocurrir un adicional descenso de la tensión arterial con lisinopril. Este efecto es esperado y no es usualmente una razón para suspender el tratamiento. Si la hipotensión se torna sintomática, puede ser necesaria una reducción de la dosis o la suspensión de lisinopril.

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

Alteración de la función renal: algunos hipertensos sin aparente enfermedad vasculorrenal preexistente han desarrollado incrementos en la urea y creatinina séricas, cuando el lisinopril se suministró junto a un diurético. Esto es más probable en pacientes con alteración renal previa. Una reducción de la dosis y/o discontinuación del diurético y/o del lisinopril pueden ser necesarias.

En infarto agudo de miocardio, no se deberá iniciar el tratamiento con lisinopril en pacientes con evidencia de disfunción renal. Si dicha disfunción renal se desarrolla durante el tratamiento con lisinopril, se deberá considerar la retirada de éste.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón solitario, que han sido tratados con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, se han visto incrementos en la urea y creatinina séricas reversibles con el cese del tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva: la hipotensión subsiguiente al inicio del tratamiento con los inhibidores de la ECA puede conducir a un mayor deterioro de la función renal. En esta situación se ha descrito insuficiencia renal aguda, usualmente reversible.

Pacientes en hemodiálisis: se han comunicado reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a ciertos procedimientos de hemodiálisis y tratados con un IECA. Emplear un tipo diferente de membrana de diálisis o diferente clase de antihipertensivo.

Hipersensibilidad y edema angioneurótico: en pacientes con historia de angioedema no relacionado con la terapia con IECAs, el riesgo de angioedema puede aumentarse al administrarles un IECA. Se han descrito en raras ocasiones edema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con IECAs. En estos casos, el lisinopril debe suspenderse rápidamente y un adecuado control debe ser establecido hasta asegurarse de la completa resolución de los síntomas. El edema angioneurótico asociado con edema laríngeo puede ser mortal. Cuando hay afectación de la lengua, glotis o laringe, que pueda causar obstrucción de la vía aérea, se debe administrar con rapidez 0,3-0,5 ml de solución 1:1.000 de adrenalina por vía subcutánea.

Cirugía y anestesia: en pacientes sometidos a cirugía mayor durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, el lisinopril puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. Si se produce hipotensión debida a este mecanismo, puede corregirse con expansión de volumen.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

En pacientes hipertensos que toman lisinopril, la hipotensión es más probable si el paciente está decadente de volumen, por ejemplo, por terapia diurética, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. En estos pacientes, el tratamiento debe ser iniciado bajo control médico y se seguirá de cerca a los pacientes cuando se ajuste la dosis de lisinopril y/o los diuréticos.

**Efectos indeseables:**

Los efectos indeseables más frecuentes fueron: mareos, cefalea, diarrea, fatiga y náuseas. Ha sido reportada tos. La tos inducida por IECAs debe ser considerada parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Otros efectos indeseables menos frecuentes fueron: efectos ortostáticos, erupción cutánea y astenia.

Efectos indeseables que aparecieron raramente incluyen:

Cardiovasculares: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, palpitaciones y taquicardia.

Digestivos: dolor abdominal, sequedad de boca, hepatitis-ictericia hepatocelular o colestática.

Sistema nervioso: alteraciones del humor, confusión mental.

Respiratorios: broncoespasmo. Cutáneos: urticaria, diaforesis.

Urogenitales: uremia, oliguria y anuria, disfunción renal, insuficiencia renal aguda, impotencia.

Hipersensibilidad y edema angioneurótico: se ha descrito en raras ocasiones edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe.

Otros: ha sido reportado un complejo sintomático que puede incluir fiebre, vasculitis, mialgia, artralgia o artrosis, test de anticuerpos antinucleares positivo, velocidad de sedimentación elevada, eosinofilia y leucocitosis. Hallazgos de laboratorio: raramente aumentos de la urea, creatinina sérica, enzimas hepáticas y bilirrubina sérica, usualmente reversibles al suspender el tratamiento. Ha ocurrido hipercaliemia e hiponatremia.

Intoxicación, síntomas, tratamiento de urgencia y antídotos:

**Posología y modo de administración:**

Puede administrarse antes, durante o después de las comidas. Se administrará en una sola toma diaria.

Hipertensión esencial:

La dosis recomendada es de 10 mg. La dosis efectiva de mantenimiento es 20 mg, en una sola toma diaria. La dosis se debe ajustar según la respuesta de la tensión arterial. La dosis máxima es 80 mg/día. En presencia de afectación renal se requiere una dosis inicial menor, lo mismo que en pacientes en los que el tratamiento con diuréticos no puede ser suspendido, en los enfermos deplecionados de volumen y/o sal por alguna razón, y en pacientes con hipertensión renovascular.

Pacientes tratados con diuréticos: puede ocurrir hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento; esto es más probable en pacientes tratados a la vez con diuréticos. Se recomienda precaución, pues estos pacientes pueden estar deplecionados de sal y/o volumen. El diurético debe suspenderse 2 a 3 días antes de comenzar el tratamiento con lisinopril s. En los hipertensos en los que no puede suspenderse el diurético se debe iniciar el tratamiento con una dosis de 5 mg. La subsiguiente posología se ajustará de acuerdo a la respuesta de la tensión arterial.

Ajuste de la dosis en la insuficiencia renal: se debe basar en el aclaramiento de creatinina.

Aclaramiento de creatinina: Dosis inicial  $<70 > 30$  ml/min. 5-10 mg/día  $<30 > 10$  ml/min. 2,5-5 mg/día  $< 10$  ml/min. (incluyendo pacientes en diálisis) 2,5 mg/día La dosis y/o frecuencia de administración se ajustará según la respuesta de la presión arterial. La dosis puede ser aumentada hasta conseguir el control de la tensión arterial o hasta un máximo de 40 mg/día.

Hipertensión renovascular: algunos pacientes con hipertensión renovascular, especialmente con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria de un riñón solitario, pueden desarrollar una respuesta exagerada a la primera dosis de lisinopril. Se recomienda una dosis inicial más baja, de 2,5 ó 5 mg. Después la dosis se ajustará según la respuesta de la presión arterial.

Insuficiencia cardíaca congestiva: en pacientes no controlados adecuadamente con digital y/o diuréticos, EL lisinopril puede ser añadido en una dosis inicial de 2,5 mg en una toma diaria. La dosis efectiva usual va desde 5 a 20 mg al día, en una sola toma diaria. En pacientes con alto riesgo de hipotensión sintomática, se deben corregir estos problemas previamente a la administración de lisinopril, si ello es posible. El efecto de la dosis inicial sobre la presión arterial debe ser monitorizado cuidadosamente.

Puede administrarse antes, durante o después de las comidas. Se administrará en una sola toma diaria.

Hipertensión esencial: la dosis recomendada es de 10 mg. La dosis efectiva de mantenimiento es 20 mg, en una sola toma diaria. La dosis se debe ajustar según la respuesta de la tensión arterial. La dosis máxima es 80 mg/día. En presencia de afectación renal se requiere una dosis inicial menor, lo mismo que en pacientes en los que el tratamiento con diuréticos no puede ser suspendido, en los enfermos deplecionados de volumen y/o sal por alguna razón, y en pacientes con hipertensión renovascular.

Pacientes tratados con diuréticos: puede ocurrir hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento; esto es más probable en pacientes tratados a la vez con diuréticos. Se recomienda precaución, pues estos pacientes pueden estar deplecionados de sal y/o volumen. El diurético debe suspenderse 2 a 3 días antes de comenzar el tratamiento con lisinopril s. En los hipertensos en los que no puede suspenderse el diurético se debe iniciar el tratamiento con una dosis de 5 mg. La subsiguiente posología se ajustará de acuerdo a la respuesta de la tensión arterial.

Ajuste de la dosis en la insuficiencia renal: se debe basar en el aclaramiento de creatinina.

Aclaramiento de creatinina: Dosis inicial  $<70 > 30$  ml/min. 5-10 mg/día  $<30 > 10$  ml/min. 2,5-5 mg/día  $< 10$  ml/min. (incluyendo pacientes en diálisis) 2,5 mg/día La dosis y/o frecuencia de administración se ajustará según la respuesta de la presión arterial. La dosis puede ser aumentada hasta conseguir el control de la tensión arterial o hasta un máximo de 40 mg/día.

Hipertensión renovascular: algunos pacientes con hipertensión renovascular, especialmente con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria de un riñón solitario, pueden desarrollar una respuesta exagerada a la primera dosis de lisinopril. Se recomienda una dosis inicial más baja, de 2,5 ó 5 mg. Después la dosis se ajustará según la respuesta de la presión arterial.

Insuficiencia cardíaca congestiva: en pacientes no controlados adecuadamente con digital

No hay datos sobre los síntomas de una intoxicación aguda. La manifestación más probable sería la hipotensión, siendo su tratamiento habitual la infusión intravenosa de suero fisiológico. Lisinopril puede ser extraído de la circulación general por hemodiálisis.

Infarto agudo de miocardio: el tratamiento puede iniciarse dentro de las primeras 24 horas de la aparición de los síntomas. La dosis inicial es de 5 mg administrada por vía oral, seguida de 5 mg después de 24 horas, 10 mg a las 48 horas y, posteriormente, 10 mg diarios. En pacientes con baja presión arterial sistólica al inicio del tratamiento o durante los 3 primeros días después del infarto, se deberá administrar una dosis más baja, 2,5 mg, por vía oral. Si se produce hipotensión podrá administrarse una dosis diaria de mantenimiento de 5 mg con reducciones temporales a 2,5 mg si fuera necesario. Si se produce hipotensión prolongada deberá procederse a la retirada del lisinopril. El tratamiento deberá continuar durante 6 semanas. Es compatible con nitroglicerina intravenosa o transdérmica.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Antihipertensivos: los efectos del lisinopril son aditivos con los de otros fármacos antihipertensivos, incluyendo los diuréticos. Estos efectos pueden ser ventajosos, pero también pueden ocasionar hipotensiones, por lo que las dosis deberán reajustadas convenientemente. La hiponatremia y la hipovolemia predisponen a los pacientes a desarrollar una insuficiencia renal cuando se administra lisinopril y diuréticos concomitantemente.

Diuréticos: cuando se añade un diurético a un paciente que toma lisinopril, el efecto antihipertensivo se suele adicionar. En los pacientes que ya tomaban diuréticos, se puede producir ocasionalmente una excesiva reducción de la tensión arterial al añadir lisinopril. Se puede minimizar la probabilidad de hipotensión sintomática suspendiendo el diurético antes de dar lisinopril.

Potasio sérico: ha ocurrido hipercalemia en algunos casos. Son factores de riesgo la insuficiencia renal, diabetes mellitus, y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio. Si se considera apropiado el uso conjunto de lisinopril y los agentes antes mencionados, se deben usar con cuidado y con frecuentes controles de potasio sérico. Si el lisinopril se da junto a un diurético no ahorrador de potasio se puede disminuir la hipocaliemia inducida por el diurético.

Litio: posiblemente el enalapril reduce la excreción de sales de litio y aumenta el riesgo de efectos cardiotoxicos y neurotóxicos por litio.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) indometacina y otros AINES: prever una atenuación del efecto de lisinopril. En algunos pacientes con insuficiencia renal tratados con AINES, la administración concomitante de inhibidores de la ECA (por ejemplo lisinopril o enalapril) puede aumentar el deterioro de la función renal. Estos efectos suelen ser reversibles. Por lo tanto, la presión arterial debe ser vigilada si se administran antiinflamatorios a pacientes tratados con lisinopril. La aspirina puede reducir la eficacia vasodilatadora de los inhibidores de la ECA al inhibir la síntesis de prostaglandinas. Esta interacción está bien documentada en pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la aspirina es beneficiosa en combinación con un inhibidor de la ECA en casos de enfermedad coronaria isquémica y disfunción del ventrículo izquierdo. Por este motivo, los pacientes que reciban salicilatos y un inhibidor de la ECA deberá ser vigilados para comprobar una adecuada respuesta antihipertensiva.

Ciclosporina: se han observado algunos casos de insuficiencia renal aguda cuando se añadió fosinopril a pacientes transplantados tratados con ciclosporina. El efecto vasoconstrictor aferente renal de la ciclosporina y a la hipoperfusión renal producida por este fármaco, requiere de una respuesta por parte de la angiotensina II para mantener la velocidad de filtración glomerular. La inhibición de la enzima de conversión puede reducir la función renal. Hay que vigilar estrechamente la función renal en los pacientes que reciben ciclosporina e inhibidores de la ECA simultáneamente.

Azatioprina: el uso de inhibidores de la ECA en pacientes hipertensos tratados con azatioprina ha mostrado inducir anemia y leucopenia severa. Debe evitarse el uso de esta combinación siempre que sea posible, Cuando es necesario un tratamiento con azatioprina y ramipril, el paciente deberá ser vigilado cuidadosamente para detectar la posible aparición de la mielosupresión.

Investigaciones preliminares han puesto de manifiesto que se producen pérdidas de zinc significativas en pacientes tratados con captopril. Aunque no se conocen los detalles con exactitud, el tratamiento a largo plazo con el captopril (y con otros inhibidores de la ECA) podría ocasionar una deficiencia en zinc. Deberá considerarse la posibilidad de añadir un suplemento multimineral a los pacientes tratados con inhibidores de la ECA de forma crónica.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo: Contraindicado

Lactancia

Debido a que no hay información disponible sobre el uso de lisinopril durante la lactancia, no se recomienda el uso de lisinopril, siendo preferibles otros tratamientos con perfiles de seguridad mejor establecidos, especialmente cuando se dé el pecho a un recién nacido o prematuro.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Cuando se conduzcan vehículos o se maneje maquinaria, deberá tenerse en cuenta que puede aparecer ocasionalmente sensación de mareo o cansancio.

### **Sobredosis:**

En humanos se dispone de datos limitados de sobredosis. Los síntomas asociados a sobredosis de los IECA pueden ser hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado de la sobredosis es la perfusión intravenosa de suero fisiológico. Si se produce hipotensión, deberá colocarse al paciente en posición de shock. En caso de estar disponible, también puede considerarse el tratamiento con una perfusión de angiotensina II y/o catecolaminas intravenosas. Si la administración es reciente, se tomarán medidas para eliminar lisinopril (p. ej., inducción de vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico). Puede retirarse lisinopril de la circulación general mediante hemodiálisis (ver sección 4.4). En caso de bradicardia resistente al tratamiento está indicada la utilización de un marcapasos. Deberán controlarse con frecuencia las constantes vitales y las concentraciones séricas de electrolitos y creatinina.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: C09AA03

Grupo farmacoterapéutico: Sistema cardiovascular, Agentes que actúan sobre el sistema renina angiotensina, Inhibidores de la ECA, Monodrogas,

El lisinopril es un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) activo por vía oral para el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto postmiocárdico y la nefropatía o retinopatía diabética. Químicamente, es el ester del enalaprilato con la lisina. En la mayor parte de los pacientes el enalapril y el lisinopril son equivalentes. Las propiedades farmacodinámicas del lisinopril son similares a las de otros inhibidores de la ECA. A diferencia del enalapril, el lisinopril no es un profármaco sino que es activo como tal. El lisinopril tiene un comienzo del efecto antihipertensivo más lento y una duración más larga que el enalapril y que el captopril y, por tanto, puede usarse con

dosis únicas al día. Además, el lisinopril carece del grupo SH al que se ha atribuido parte de las reacciones adversas del captopril.

**Mecanismo de Acción:** El lisinopril compite con la angiotensina I, sustrato de la enzima de conversión de la angiotensina, bloqueando su conversión a angiotensina II. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor y mediador de la actividad de la renina, La reducción de los niveles plasmáticos de angiotensina ocasiona una reducción de la presión arterial y un aumento de la renina plasmática. También se cree que los inhibidores de la ECA bloquean la producción de la kininasa II, con una estructura parecida. Dado que la kininasa II degrada la bradikinina, un potente vasodilatador, su inhibición aumenta los niveles plasmáticos de bradikinina, con el correspondiente reducción de la presión arterial. Este mecanismo puede contribuir a la inducción de edema angioneurótico que tiene lugar en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA.

Los fármacos inhibidores de la ECA pueden actuar localmente reduciendo el tono vascular disminuyendo la actividad simpática vasoconstrictora inducida por la angiotensina II. También inhiben la liberación presináptica de la norepinefrina y la actividad del receptor postsináptico adrenérgico, reduciendo de esta manera la sensibilidad vascular a la actividad vasopresora.

La disminución de los niveles plasmáticos de angiotensina II también reduce la secreción de aldosterona con la subsiguiente reducción de la retención de agua y sodio y con aumento del potasio. Como antihipertensivo, los inhibidores de la ECA no empeoran la resistencia a la insulina, no alteran el perfil lipoproteico ni ocasionan disfunción sexual. El lisinopril ocasiona una dilatación arterial reduciendo la resistencia vascular periférica. En los sujetos hipertensos, el lisinopril reduce la presión arterial sin alterar la frecuencia cardíaca, el volumen-latido o el gasto cardíaco. Después de la administración del lisinopril, se reducen tanto la presión sistólica como la diastólica. La hipotensión sintomática es poco frecuente y se observa sólo en pacientes hipovolémicos e hiponatremicos.

Los efectos beneficiosos del lisinopril después de un infarto de miocardio se deben a la reducción de resistencia vascular periférica, al aumento de la perfusión y a una acción directa sobre el miocardio. El tratamiento precoz (en las primeras 24 horas) de un infarto de miocardio atenúa la dilatación del ventrículo izquierdo y mejora la perfusión del miocardio, reduciendo la postcarga e inhibiendo la producción de colágeno.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

El lisinopril se absorbe mal después de su administración oral (sólo el 25%). Después de una dosis oral, se observan los primeros efectos al cabo de una hora, siendo estos máximos a las 6 horas. El fármaco se distribuye ampliamente por el organismo, y sólo cruza la barrera hematoencefálica en cantidades mínimas. El lisinopril no se metaboliza y la mayor parte de la dosis absorbida se elimina en la orina, y por lo tanto la semivida plasmática depende de la función renal. En los pacientes con la función renal normal, la semi-vida de eliminación es de 12 horas.

El lisinopril es eliminado por hemodiálisis.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de julio de 2022.

