

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Zestril® 20 mg (Lisinopril)
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	20 mg
Presentación:	Estuche por 1, 2 ó 4 blísteres de PVC/AL con 14 tabletas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	ASTRAZENECA UK LIMITED, Luton, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.
Fabricante, país:	ASTRAZENECA S.A. DE C.V., Ciudad de México, México.
Número de Registro Sanitario:	0913
Fecha de Inscripción:	9 de noviembre de 1996
Composición:	
Cada tableta contiene:	
lisinopril	20,0 mg
(eq. a 10,39 mg de lisinopril trihidratado)	
manitol	41,20 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Hipertensión
Tratamiento de la hipertensión.

Insuficiencia cardiaca
Tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática.

Infarto de miocardio agudo
Tratamiento a corto plazo (6 semanas) de pacientes con un estado hemodinámico estable,
en las 24 horas siguientes a un infarto de miocardio agudo.

Complicaciones renales de la diabetes
Tratamiento de afecciones renales en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y una
nefropatía incipiente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Zestril, a uno de los excipientes o a cualquier inhibidor de la enzima
convertidora de la angiotensina (ECA).
Antecedentes de edema angioneurótico asociado con el tratamiento anterior con un inhibidor
de la ECA.
Edema angioneurótico hereditario o idiopático.
Segundo y tercer trimestres del embarazo.

El uso concomitante de Zestril con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1.73 m²)

Precauciones:

Hipotensión sintomática

Se observa raramente hipotensión sintomática en los pacientes con hipertensión no complicada. En los pacientes hipertensos tratados con Zestril, es más probable que ocurra hipotensión si el paciente presenta depleción hidrosalina, por ejemplo debido a un tratamiento diurético, restricción del consumo de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómito, o si sufre de hipertensión grave reninodependiente. En los pacientes con insuficiencia cardíaca, acompañada o no de insuficiencia renal, se ha observado hipotensión sintomática. Es más probable que esto se produzca en los pacientes con insuficiencia cardíaca de mayor gravedad, esto es, los que reciben altas dosis de diuréticos de asa, y aquellos que padecen hiponatremia o disfunción renal. Los pacientes que presentan un alto riesgo de hipotensión sintomática deben ser objeto de una estricta supervisión médica al principio del tratamiento y durante el periodo de ajuste de la dosis. Se aplican recomendaciones similares a los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad vascular cerebral, dado que una disminución excesiva de la presión arterial podría conducir a un infarto de miocardio o un accidente vascular cerebral.

En caso de hipotensión, el paciente debe colocarse en posición supina y, de ser necesario, recibir una infusión intravenosa de solución fisiológica. Una respuesta hipotensiva pasajera no constituye una contraindicación para la prescripción de nuevas dosis, las cuales generalmente pueden administrarse sin dificultad una vez que se ha restaurado la presión arterial mediante una expansión de volumen.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca y una presión arterial normal o baja, con Zestril puede ocurrir una disminución adicional de la presión arterial sistémica. Este efecto es previsible y generalmente no constituye un motivo suficiente para suspender el tratamiento. Si la hipotensión se vuelve sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender la administración de Zestril.

Hipotensión en el infarto de miocardio agudo

No debe iniciarse el tratamiento con Zestril en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio agudo y que presentan un alto riesgo de deterioro hemodinámico grave después del tratamiento con un vasodilatador. Se trata de pacientes con una presión arterial sistólica inferior o igual a 100 mmHg o con shock cardiogénico. Durante los primeros 3 días después del infarto, la dosis debe reducirse si la presión arterial sistólica es inferior o igual a 120 mmHg. Si la presión arterial sistólica es inferior o igual a 100 mmHg, las dosis de mantenimiento deben reducirse a 5 mg, o temporalmente a 2.5 mg. Si persiste la hipotensión (presión arterial sistólica menor de 90 mmHg durante más de 1 hora), debe suspenderse la administración de Zestril.

Estenosis de la válvula mitral y aórtica / miocardiopatía hipertrófica

Al igual que otros inhibidores de la ECA, Zestril debe administrarse con precaución en pacientes con estenosis de la válvula mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, por ejemplo debido a estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

Disfunción renal

En caso de disfunción renal (depuración de creatinina < 80 ml/min), la dosis inicial de Zestril debe ajustarse en función de la depuración de creatinina del paciente y luego en función de la respuesta del paciente al tratamiento. En estos pacientes, la práctica médica normal incluye una vigilancia sistemática del potasio y de la creatinina.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la hipotensión que aparece al principio del tratamiento con inhibidores de la ECA puede conducir a un deterioro adicional de la función renal. En esta situación se han notificado casos de insuficiencia renal aguda, generalmente reversible.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o con estenosis de la arteria que irriga un riñón único, que recibieron un tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, se han observado elevaciones de la urea sanguínea y de la creatinina sérica, generalmente reversibles al suspender el tratamiento. Esta reacción es particularmente probable en pacientes con insuficiencia renal. En caso de hipertensión renovascular concomitante existe un mayor riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal. En tales pacientes, el tratamiento debe iniciarse bajo estricta supervisión médica, con dosis bajas y con un ajuste cuidadoso de la dosis. Ya que el tratamiento con diuréticos podría contribuir a los efectos anteriores, éstos deben suspenderse y la función renal vigilarse durante las primeras semanas del tratamiento con Zestril.

Algunos pacientes hipertensos sin nefropatía vascular preexistente aparente presentaron elevaciones de la urea sanguínea y de la creatinina sérica, generalmente leves y pasajeros, especialmente al coadministrar Zestril con un diurético. La probabilidad de que esto suceda es mayor en pacientes con disfunción renal preexistente. Puede ser necesario reducir la dosis y/o suspender el diurético y/o Zestril.

En el infarto de miocardio agudo, no debe iniciarse el tratamiento con Zestril en pacientes con signos de disfunción renal, es decir con una concentración sérica de creatinina mayor de 177 $\mu\text{mol/litro}$ y/o proteinuria mayor de 500 mg/24 horas. Si el paciente desarrolla una disfunción renal durante el tratamiento con Zestril (concentración sérica de creatinina mayor de 265 $\mu\text{mol/litro}$ o duplicación del valor registrado antes del tratamiento), el médico debe considerar la suspensión de Zestril.

Hipersensibilidad / Edema angioneurótico

Se han notificado raramente casos de edema angioneurótico de la cara, las extremidades, los labios, la lengua, la glotis y/o la laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, incluyendo Zestril. Esto puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento. En tales casos, deberá suspenderse rápidamente la administración de Zestril y emprenderse un tratamiento y una supervisión adecuados para garantizar la resolución completa de los síntomas antes de dar de alta al paciente. Aun cuando el edema se limite a la lengua y no se observe disnea, puede ser necesario mantener a los pacientes en observación prolongada ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticoides puede resultar insuficiente.

Muy raramente se han registrado casos mortales de edema angioneurótico acompañado de edema de la laringe o la lengua. Los pacientes con edema de la lengua, la glotis o la laringe pueden presentar una obstrucción de las vías respiratorias, sobre todo si tienen antecedentes de cirugía de las vías respiratorias. En tales casos debe administrarse rápidamente un tratamiento de emergencia, que puede incluir la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de vías respiratorias permeables. El paciente debe permanecer bajo estricta observación médica hasta la resolución completa y sostenida de los síntomas.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina provocan edema angioneurótico con mayor frecuencia en los pacientes de raza negra que en los pacientes de otras razas.

Los pacientes con antecedentes de edema angioneurótico sin relación con un inhibidor de la ECA pueden estar expuestos a un mayor riesgo de edema angioneurótico al recibir un inhibidor de la ECA.

Reacciones anafilactoides en pacientes hemodializados

Se han señalado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (por ejemplo, AN 69) y tratados concomitantemente con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes debe considerarse el uso de otro tipo de membrana de diálisis u otra clase de antihipertensivo.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL)

En raras ocasiones, pacientes tratados con inhibidores de la ECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano, presentaron reacciones anafilactoides potencialmente fatales. Estas reacciones pudieron evitarse suspendiendo temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

Desensibilización

Algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA durante un tratamiento de desensibilización (por ejemplo, veneno de himenópteros) sufrieron reacciones anafilactoides. En estos mismos pacientes, estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente la administración de inhibidores de la ECA, pero reaparecieron cuando se volvió a administrar accidentalmente el medicamento.

Insuficiencia hepática

Muy raramente, los inhibidores de la ECA se han asociado con un síndrome que empieza con ictericia colestásica y evoluciona a necrosis hepática fulminante y que (en algunas ocasiones) provoca la muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. Los pacientes tratados con Zestril que desarrollen ictericia o elevaciones pronunciadas de las enzimas hepáticas deben suspender el tratamiento con Zestril y ser objeto de una supervisión médica adecuada.

Neutropenia / Agranulocitosis

Se han notificado casos de neutropenia / agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. En pacientes con una función renal normal y sin otros factores de complicación, raramente se presenta neutropenia. La neutropenia y la agranulocitosis son reversibles después de suspender la administración del inhibidor de la ECA. Zestril debe emplearse con extrema precaución en caso de enfermedad vascular del colágeno, tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida o combinación de estos factores de complicación, especialmente en caso de disfunción renal preexistente. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves que, en algunos casos, no respondieron a un tratamiento antibiótico intensivo. Si se emplea Zestril en tales pacientes, se recomienda vigilar periódicamente los recuentos de leucocitos y dar instrucciones a los pacientes para que señalen cualquier signo de infección.

Raza

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina provocan edema angioneurótico más frecuentemente en los pacientes de raza negra que en los de otras razas.

Como otros inhibidores de la ECA, Zestril puede ser menos eficaz para reducir la presión arterial en los pacientes de raza negra que en los de otras razas, quizás por la mayor prevalencia de sujetos con bajos niveles de renina en la población hipertensa de raza negra.

Tos

Se ha señalado tos con el uso de inhibidores de la ECA. Normalmente se trata de una tos seca y persistente que desaparece después de la suspensión del tratamiento. La tos inducida por los inhibidores de la ECA debe formar parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía / Anestesia

En los pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, Zestril puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. La hipotensión debida al mecanismo anterior puede corregirse mediante expansión del plasma.

Hiperpotasemia

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido Zestril. Los pacientes expuestos a un alto riesgo de desarrollar hiperpotasemia son los que tienen insuficiencia renal, diabetes o los que utilizan en forma concomitante diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal a base de potasio, o los que toman medicamentos capaces de provocar elevaciones del potasio sérico (por ejemplo heparina la combinación de trimetoprim/sulfametoxazol, también conocido como co-trimoxazol)). Si se considera adecuada la coadministración de los productos anteriores, se recomienda vigilar regularmente el potasio sérico.

Pacientes diabéticos

En los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina, el control glucémico debe vigilarse estrictamente durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA.

Litio

Generalmente no se recomienda combinar el litio con Zestril.

Embarazo

No debe iniciarse un tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. Salvo si se considera fundamental continuar un tratamiento de este tipo, las pacientes que prevén embarazarse deben cambiar a antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad confirmado durante el embarazo. Si se detecta un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe suspenderse inmediatamente y empezar un tratamiento alternativo, cuando sea adecuado.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren.

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver precauciones.

Efectos indeseables:

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con Zestril y otros inhibidores de la ECA, con las siguientes frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$),

frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10000$) y de frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raros: Disminuciones de la hemoglobina, disminuciones del hematocrito.

Muy raros: Depresión medular, anemia, trombocitopenia, leucocitopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia hemolítica, linfadenopatía, enfermedad autoinmune.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raros: Hipoglucemia.

Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos

Frecuentes: Mareos, cefalea.

Poco frecuentes: Alteraciones del humor, parestesia, vértigo, disgeusia, trastornos del sueño, alucinaciones.

Raros: Confusión mental, trastornos olfativos

Frecuencia desconocida: Síntomas depresivos, síncope

Trastornos cardiacos y vasculares

Frecuentes: Efectos ortostáticos (incluida hipotensión).

Poco frecuentes: Infarto de miocardio o accidente vascular cerebral, posiblemente secundarios a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo, palpitaciones, taquicardia, fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Tos

Poco frecuentes: Rinitis

Muy raros: Broncoespasmo, sinusitis, alveolitis / neumonía eosinofílica alérgicas.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, vómito.

Poco frecuentes: Náuseas, dolor abdominal e indigestión.

Raros: Xerostomía.

Muy raros: Pancreatitis, edema angioneurótico intestinal, hepatitis hepatocelular o colestásica, ictericia e insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Exantema, prurito

Raros: Urticaria, alopecia, psoriasis, hipersensibilidad / edema angioneurótico: edema angioneurótico de cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe.

Muy raros: Diaforesis, pénfigo, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutáneo.

Se ha señalado un complejo que puede incluir uno o varios de los siguientes síntomas: fiebre, vasculitis, mialgia, artralgia / artritis, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, aumento de la velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSE), eosinofilia y leucocitosis. Pueden presentarse exantema, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Disfunción renal.

Raros: Uremia, insuficiencia renal aguda.

Muy raros: Oliguria / anuria.

Trastornos endocrinos

Raros: Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Impotencia

Raros: Ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Cansancio, astenia.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Elevaciones de la urea sanguínea, elevaciones de la creatinina sérica, elevaciones de las enzimas hepáticas, hiperpotasemia.

Raros: Elevaciones de la bilirrubina sérica, hiponatremia.

La información sobre la seguridad obtenida en los estudios clínicos indica que el lisinopril es bien tolerado por los pacientes pediátricos hipertensos y que su perfil de seguridad en este grupo de edad es comparable al observado en adultos.

Informe de sospecha de reacciones adversas

El informe de sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. El mismo permite una monitorización continua del equilibrio entre los beneficios y los riesgos del medicamento. Se solicita a los Profesionales de la Salud informar cualquier sospecha de reacciones adversas.

El informe de sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. El mismo permite una monitorización continua del equilibrio entre los beneficios y los riesgos del medicamento. Se solicita a los Profesionales de la Salud informar cualquier sospecha de reacciones adversas.

Posología y método de administración:

Dosis inicial

En los pacientes hipertensos, la dosis inicial recomendada normalmente es de 10 mg. Los pacientes con un sistema de renina-angiotensina-aldosterona extremadamente activo (especialmente aquellos con hipertensión renovascular, depleción hidrosalina, descompensación cardíaca o hipertensión grave) pueden presentar una disminución excesiva de la presión arterial después de la dosis inicial. En tales pacientes se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis de 2.5 – 5 mg, bajo supervisión médica. En caso de disfunción renal se requiere una dosis inicial más baja (véase la Tabla 1 a continuación).

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento eficaz suele ser de 20 mg en una sola toma al día. En general, si no se logra el efecto terapéutico deseado en un plazo de 2 a 4 semanas con una determinada dosis, ésta puede aumentarse. La máxima dosis empleada en estudios clínicos controlados a largo plazo fue de 80 mg al día.

Pacientes tratados con diuréticos

Puede ocurrir hipotensión sintomática después de empezar el tratamiento con Zestril, y es más probable que esto se produzca en pacientes que están recibiendo un tratamiento con diuréticos. Por lo tanto, se recomienda tener precaución ya que estos pacientes pueden presentar una depleción hidrosalina. De ser posible, el diurético debe suspenderse de 2 a 3 días antes de empezar el tratamiento con Zestril. En los pacientes hipertensos en quienes no pueda suspenderse el diurético, el tratamiento con Zestril debe comenzar con una dosis de 5 mg, vigilando la función renal y el potasio sérico. La dosis posterior de Zestril deberá ajustarse en función de la respuesta de la presión arterial. De ser necesario, puede reanudarse el tratamiento diurético.

Ajuste de la dosis en caso de disfunción renal

La dosis en pacientes con disfunción renal debe basarse en la depuración de creatinina, según indica la Tabla 1.

Tabla 1. Ajuste de la dosis en caso de disfunción renal

Depuración de creatinina (ml/minuto)	Dosis inicial (mg por día)
< 10 ml/minuto (incluye pacientes dializados)	2.5 mg*
10 – 30 ml/minuto	2.5 – 5 mg
31 – 80 ml/minuto	5 – 10 mg

* La dosis y/o la frecuencia de la administración deben ajustarse en función de la respuesta de la presión arterial.

La dosis puede aumentarse hasta controlar la presión arterial o hasta un máximo de 40 mg al día.

Uso en pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años

La dosis inicial recomendada es de 2.5 mg una vez al día en pacientes que pesan entre 20 y < 50 kg, y de 5 mg una vez al día en pacientes $\geq$ 50 kg. La posología debe ajustarse individualmente hasta un máximo de 20 mg diarios en pacientes entre 20 y < 50 kg, y hasta un máximo de 40 mg en pacientes $\geq$ 50 kg. No se han estudiado en pacientes pediátricos dosis superiores a 0.61 mg/kg (o superiores a 40 mg).

En niños con disfunción renal debe considerarse una reducción de la dosis inicial o un aumento del intervalo entre dosis.

Insuficiencia cardíaca

En los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, Zestril debe usarse como complemento de diuréticos y, cuando proceda, de digitálicos o betabloqueadores. El tratamiento puede iniciarse con una dosis de 2.5 mg una vez al día, que debe administrarse bajo supervisión médica para determinar el efecto inicial en la presión arterial. La dosis de Zestril puede aumentarse:

- por incrementos máximos de 10 mg
- en intervalos mínimos de 2 semanas
- hasta la máxima dosis que tolere el paciente, sin sobrepasar 35 mg una vez al día.

La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica individual de cada paciente. En aquellos expuestos a un alto riesgo de hipotensión sintomática, por ejemplo pacientes con depleción salina acompañada o no de hiponatremia, pacientes con hipovolemia o pacientes que han estado recibiendo un tratamiento diurético intensivo, estos estados deberán corregirse antes del tratamiento con Zestril, si es posible. Es necesario vigilar la función renal y el potasio sérico.

Infarto de miocardio agudo

Los pacientes deben recibir, según convenga, los tratamientos convencionales recomendados tales como trombolíticos, ácido acetilsalicílico y betabloqueadores. Es posible administrar trinitrato de glicerilo por vía intravenosa o transdérmica junto con Zestril.

Dosis inicial(3 primeros días después del infarto)

El tratamiento con Zestril puede iniciarse en las 24 horas siguientes a la aparición de los síntomas. El tratamiento no debe empezarse si la presión arterial sistólica es menor de 100 mmHg. La primera dosis de Zestril debe ser de 5 mg por vía oral, seguidos de 5 mg después de 24 horas, 10 mg después de 48 horas y, de ahí en adelante, 10 mg una vez al día. Los pacientes con una presión arterial sistólica baja (120 mmHg o menos) al principio del tratamiento o durante los primeros 3 días después del infarto deben recibir una dosis menor: 2.5 mg por vía oral

En caso de disfunción renal (depuración de creatinina < 80 ml/minuto), la dosis inicial de Zestril debe ajustarse en función de la depuración de creatinina del paciente.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento es de 10 mg una vez al día. En caso de hipotensión (presión arterial sistólica inferior o igual a 100 mmHg), puede administrarse una dosis de mantenimiento diaria de 5 mg, con reducciones temporales a 2.5 mg cuando sea necesario. En caso de hipotensión prolongada (presión arterial sistólica menor de 90 mmHg durante más de 1 hora), debe suspenderse la administración de Zestril.

Se efectuará una reevaluación del paciente después de 6 semanas de tratamiento continuo. Los pacientes que desarrollen síntomas de insuficiencia cardíaca deberán continuar el tratamiento con Zestril.

Complicaciones renales de la diabetes

En pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y con una nefropatía incipiente, la dosis de Zestril es de 10 mg una vez al día; de ser necesario, esta dosis puede aumentarse a 20 mg una vez al día hasta alcanzar una presión arterial diastólica inferior a 90 mmHg en posición sentada.

En caso de disfunción renal (depuración de creatinina < 80 ml/minuto), la dosis inicial de Zestril se ajustará en función de la depuración de creatinina del paciente.

Uso en pacientes pediátricos

Se dispone de escasa experiencia sobre la eficacia y la seguridad en niños hipertensos de más de 6 años, pero se carece totalmente de experiencia en otras indicaciones. No se recomienda el uso de Zestril en niños para indicaciones distintas de la hipertensión.

Zestril no se recomienda en niños menores de 6 años, ni en niños con disfunción renal grave (velocidad de filtración glomerular < 30 ml/min/1.73 m²).

Uso en pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos no han mostrado cambios del perfil de eficacia y seguridad del medicamento relacionados con la edad. Sin embargo, cuando la edad avanzada se acompaña de una disminución de la función renal, deben seguirse las recomendaciones de la Tabla 1 para determinar la dosis inicial de Zestril. Posteriormente, la dosis se ajustará en función de la respuesta de la presión arterial.

Uso en pacientes con trasplante renal

Se carece de experiencia sobre la administración de Zestril en pacientes con un trasplante renal reciente. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Zestril en esta situación.

Modo de administración

Zestril debe administrarse por vía oral en una sola dosis diaria. Como todos los medicamentos que se administran una vez al día, Zestril debe tomarse cada día aproximadamente a la misma hora. La ingesta de alimentos no afecta la absorción de las tabletas Zestril.

La dosis debe individualizarse en función del perfil del paciente y de la respuesta de la presión arterial.

Hipertensión

Zestril puede emplearse en monoterapia o combinarse con otras clases de tratamientos antihipertensivos.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Diuréticos

Cuando se añade un diurético al tratamiento con Zestril, el efecto antihipertensivo suele ser aditivo.

Los pacientes que ya están recibiendo diuréticos, y en particular aquellos que acaban de iniciar el tratamiento diurético, pueden experimentar ocasionalmente una reducción excesiva de la presión arterial al añadir Zestril. La posibilidad de hipotensión sintomática con Zestril puede minimizarse suspendiendo el diurético antes de comenzar el tratamiento con Zestril.

Suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de sal a base de potasio y otros medicamentos que puedan incrementar los niveles de potasio sérico. Aunque en los estudios clínicos el potasio sérico permaneció generalmente dentro de límites normales, sí ocurrió hiperpotasemia en algunos pacientes. El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de sal a base de potasio, y otros medicamentos que puedan incrementar los niveles de potasio sérico, especialmente en pacientes con disfunción renal, puede conducir a una elevación pronunciada del potasio sérico. La monitorización del potasio debe llevarse a cabo según cada caso. La coadministración de Zestril con un diurético que disminuye el potasio puede mejorar la hipopotasemia inducida por el diurético.

Litio

Se han notificado elevaciones reversibles del litio sérico así como toxicidad durante la coadministración de litio con inhibidores de la ECA. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede incrementar el riesgo de toxicidad por litio e intensificar la toxicidad por litio ya potenciada por los inhibidores de la ECA. No se recomienda combinar Zestril con litio pero si esta combinación es necesaria, deberán vigilarse cuidadosamente las concentraciones séricas de litio.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE), incluidas dosis de ácido acetilsalicílico ≥ 3 g al día

Cuando se coadministran inhibidores de la ECA y antiinflamatorios no esteroides (como por ejemplo, dosis antiinflamatorias de ácido acetilsalicílico, inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos), puede producirse una atenuación del efecto antihipersensitivo. El uso concomitante de inhibidores de la ECA y de AINE puede dar lugar a una elevación del riesgo de deterioro de la función renal, incluida una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento de la concentración sérica de potasio, especialmente en pacientes con una función renal comprometida. Estos efectos suelen ser reversibles. La combinación debe administrarse con cuidado, en particular en los ancianos. Los pacientes deben hidratarse adecuadamente y debe considerarse un control de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante, y luego de forma periódica.

Oro

Se han notificado reacciones nitritoides (síntomas de vasodilatación que incluyen sofocos, náuseas, mareos e hipotensión y que pueden llegar a ser graves) tras la administración de oro inyectable (por ejemplo, aurotiomalato sódico), y estas reacciones han sido más frecuentes en pacientes tratados con inhibidores de la ECA.

Otros antihipertensivos

Cuando Zestril es combinado con otros agentes antihipertensivos (por ej., trinitrato de glicerilo, otros nitratos, u otros vasodilatadores), se pueden presentar descensos adicionales en la presión arterial.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA

Antidepresores tricíclicos / Antipsicóticos / Anestésicos

La coadministración de algunos anestésicos, antidepresores tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la ECA puede provocar una mayor reducción de la presión arterial.

Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.

Antidiabéticos

Los estudios epidemiológicos han sugerido que la coadministración de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, hipoglucemiantes orales) puede potenciar el efecto hipoglucemiante y aumentar el riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno parece más probable durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en los pacientes con disfunción renal.

Activadores tisulares del plasminógeno

El tratamiento simultáneo con activadores tisulares del plasminógeno puede aumentar el riesgo de angioedema

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, betabloqueadores, nitratos

Zestril puede coadministrarse con ácido acetilsalicílico (dosis cardiológicas), trombolíticos, betabloqueadores y/o nitratos.

Uso en Embarazo y lactancia:

No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo. Los inhibidores de la ECA están contraindicados durante el segundo y tercer trimestres de embarazo.

No han sido concluyentes los datos epidemiológicos sobre el riesgo de efectos teratógenos tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo; sin embargo, no puede descartarse un pequeño aumento del riesgo. Salvo si se considera fundamental continuar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, las pacientes que prevén embarazarse deben cambiar a antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad confirmado durante el embarazo. Si se detecta un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe suspenderse inmediatamente y empezar un tratamiento alternativo, cuando sea adecuado.

Se sabe que la exposición a un inhibidor de la ECA durante el segundo y tercer trimestres de embarazo provoca fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia).

En caso de exposición a un inhibidor de la ECA desde el segundo trimestre de embarazo en adelante, se recomienda efectuar ecografías del sistema renal y del cráneo.

Los bebés de mujeres que han tomado un inhibidor de la ECA deben ser objeto de una estricta observación para detectar una posible hipotensión.

Lactancia

No se recomienda el uso de Zestril durante la lactancia dado que se carece de información al respecto; son preferibles tratamientos alternativos con un perfil de seguridad confirmado durante la lactancia, en particular si se trata de un recién nacido o de un bebé prematuro.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Al conducir un vehículo o utilizar máquinas, es preciso tener en cuenta que pueden presentarse ocasionalmente mareos o cansancio.

Sobredosis:

Sólo existen datos limitados sobre casos de sobredosis en seres humanos. Los síntomas de sobredosis de inhibidores de la ECA pueden abarcar hipotensión, choque circulatorio, trastornos electrolíticos, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado para una sobredosis consiste en la infusión intravenosa de solución fisiológica normal. En caso de hipotensión, el paciente debe colocarse en posición de choque. También puede considerarse un tratamiento con angiotensina II (por infusión) y/o catecolaminas (por vía intravenosa), si están disponibles. En caso de ingesta reciente, tomar medidas para favorecer la eliminación de Zestril (por ejemplo, emesis, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato de sodio). Zestril puede eliminarse de la circulación general por hemodiálisis. La colocación de un marcapasos está indicada en caso de bradicardia refractaria al tratamiento. Es preciso vigilar frecuentemente los signos vitales y las concentraciones séricas de electrolitos y de creatinina.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Código ATC: C09A A03

Mecanismo de Acción

Zestril es un inhibidor de la peptidildipeptidasa. Inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) que cataliza la conversión de la angiotensina I en el péptido vasoconstrictor, angiotensina II. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La inhibición de la ECA conduce a una disminución de las concentraciones de angiotensina II, lo que resulta en una menor actividad vasopresora y una reducción de la secreción de aldosterona. Esta última reducción puede conducir a un aumento de la concentración sérica de potasio.

Efectos farmacodinámicos

Se considera que el mecanismo principal por el que el lisinopril reduce la presión arterial es la supresión del sistema de renina-angiotensina-aldosterona; sin embargo, también ejerce efectos antihipertensivos en pacientes hipertensos con bajos niveles de renina. La ECA es idéntica a la cininasa II, una enzima que descompone la bradisinina. Falta determinar si el aumento de las concentraciones de bradisinina, un potente péptido vasodilatador, tiene algún papel en los efectos terapéuticos del lisinopril.

Eficacia clínica y seguridad

El efecto de Zestril sobre la morbimortalidad en la insuficiencia cardiaca se ha investigado comparando una dosis alta (32.5 mg o 35 mg una vez al día) con una dosis baja (2.5 mg o 5 mg una vez al día). En un estudio de 3164 pacientes, en el que la mediana del periodo de seguimiento fue de 46 meses en los pacientes sobrevivientes, la dosis alta de Zestril produjo, con respecto a la dosis baja, una reducción del 12% del riesgo combinado de mortalidad por cualquier causa y hospitalización por cualquier causa ($p = 0.002$), así como una reducción del 8% del riesgo combinado de mortalidad por cualquier causa y hospitalización por causas cardiovasculares ($p = 0.036$). Se observaron reducciones de los riesgos de mortalidad por cualquier causa (8%; $p = 0.128$) y de mortalidad cardiovascular (10%; $p = 0.073$). Un análisis retrospectivo reveló una disminución del 24% ($p = 0.002$) del número de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en los pacientes tratados con una dosis alta de Zestril, con respecto a una dosis baja. Los beneficios sintomáticos fueron similares en los pacientes tratados con dosis altas o bajas de Zestril.

Los resultados del estudio demostraron que los perfiles generales de reacciones adversas fueron similares en los pacientes tratados con dosis altas o bajas de Zestril, tanto por su naturaleza como por su frecuencia. Los acontecimientos previsibles por la inhibición de la ECA, como hipotensión o alteraciones renales, fueron controlables y rara vez condujeron a la suspensión del tratamiento. La tos fue menos frecuente con dosis altas de Zestril que con dosis bajas.

El ensayo clínico GISSI-3 utilizó un diseño factorial de 2x2 para comparar, con respecto a un control, los efectos de Zestril y del trinitrato de glicerilo administrados en forma independiente o combinados durante 6 semanas a 19394 pacientes en las 24 horas siguientes a un infarto de miocardio agudo. Zestril produjo una reducción estadísticamente significativa del riesgo de mortalidad (11% frente al control; $2p = 0.03$). Con el trinitrato de glicerilo, la reducción del riesgo no fue significativa pero la combinación de Zestril y trinitrato de glicerilo produjo una reducción significativa del 17% del riesgo de mortalidad frente al control ($2p = 0.02$). En los subgrupos de ancianos (> 70 años) y de mujeres, que se habían predefinido como poblaciones de pacientes con un alto riesgo de mortalidad, se observó un beneficio significativo en el criterio de valoración combinado de mortalidad y función cardíaca. A los 6 meses, el criterio de valoración combinado en todos los pacientes, así como en los subgrupos de alto riesgo, también reveló un beneficio estadísticamente significativo en los pacientes tratados con Zestril o con Zestril más trinitrato de glicerilo durante 6 semanas, lo cual indica que Zestril ejerce un efecto preventivo. Como se esperaría con cualquier tratamiento vasodilatador, Zestril produjo mayores incidencias de hipotensión y disfunción renal, pero sin aumentar proporcionalmente la mortalidad.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado y con un diseño doble ciego que comparó Zestril con un bloqueador de los canales de calcio en 335 sujetos hipertensos con diabetes tipo 2 y una nefropatía incipiente caracterizada por microalbuminuria, la administración de dosis de Zestril de 10 a 20 mg una vez al día durante 12 meses redujo 13/10 mmHg la presión arterial sistólica / diastólica y un 40% la excreción urinaria de albúmina. En comparación con el bloqueador de los canales de calcio, que redujo la presión arterial en un grado similar, Zestril produjo una reducción significativamente mayor de la excreción urinaria de albúmina, lo que demuestra que la acción inhibidora de la ECA de Zestril redujo la microalbuminuria mediante un mecanismo directo en los tejidos renales, además del efecto hipotensivo.

El tratamiento con el lisinopril no afecta el control glucémico, como muestra la ausencia de un efecto significativo en las concentraciones de hemoglobina glicada (HbA_{1c}).

Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad ni los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

Población pediátrica

En un estudio clínico en el que participaron 115 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años, los que pesaban menos de 50 kg recibieron 0.625 mg, 2.5 mg o 20 mg de Zestril una vez al día, mientras que los pacientes que pesaban 50 kg o más recibieron 1.25 mg, 5 mg o 40 mg de Zestril una vez al día. Al cabo de 2 semanas, la dosis de Zestril administrada una vez al día disminuyó la presión arterial mínima en función de la dosis, y la eficacia antihipertensiva fue constante con dosis superiores a 1.25 mg.

Este efecto se confirmó durante la fase de supresión del medicamento pues la presión arterial diastólica en los pacientes del grupo placebo subió unos 9 mm Hg más que en los pacientes que siguieron tomando las dosis intermedia y alta de Zestril. Se observó sistemáticamente un efecto antihipertensivo de Zestril en función de la dosis en todos los subgrupos demográficos definidos por la edad, el estadio de Tanner, el sexo y la raza.

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

El lisinopril es un inhibidor de la ECA activo por vía oral que no contiene un grupo sulfidrilo.

Absorción

Después de la administración oral del lisinopril, las concentraciones séricas máximas se alcanzan en un plazo de aproximadamente 7 horas, aunque en pacientes con un infarto de miocardio agudo se observó una tendencia a una ligera prolongación del tiempo necesario para alcanzar las concentraciones séricas máximas. Según la recuperación urinaria, la absorción media del lisinopril es de un 25%, con una variabilidad entre pacientes del 6 al 60% con las dosis examinadas (5-80 mg). La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente un 16% menor en los pacientes con insuficiencia cardíaca. La presencia de alimentos no afecta la absorción del lisinopril.

Distribución

El lisinopril no parece unirse a otras proteínas séricas aparte de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) circulante. Los estudios en ratas indican que el lisinopril atraviesa muy poco la barrera hematoencefálica.

Eliminación

El lisinopril no se metaboliza y el medicamento absorbido se excreta totalmente en forma intacta en la orina. Con la administración repetida, el lisinopril tiene una vida media de acumulación efectiva de 12.6 horas. La depuración del lisinopril en sujetos sanos es de aproximadamente 50 ml/minuto. La disminución de las concentraciones séricas pasa por

una fase terminal prolongada que no contribuye a la acumulación del medicamento. Esta fase terminal representa probablemente la unión saturable a la ECA y no es proporcional a la dosis.

Disfunción hepática

La disfunción hepática en pacientes cirróticos produjo una disminución de la absorción del lisinopril (alrededor del 30% según la recuperación urinaria), pero un aumento de la exposición (aproximadamente un 50%) con respecto a sujetos sanos debido a la disminución de la depuración.

Disfunción renal

En la disfunción renal disminuye la eliminación del lisinopril que se excreta por vía renal, pero esta disminución sólo cobra importancia clínica cuando la velocidad de filtración glomerular es menor de 30 ml/minuto. En la disfunción renal leve a moderada (depuración de creatinina de 30 a 80 ml/minuto), la media del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (ABC) aumentó sólo un 13%, mientras que se observó un aumento de 4.5 veces del ABC media en la disfunción renal grave (depuración de creatinina de 5 a 30 ml/minuto).

El lisinopril puede eliminarse por diálisis. Durante 4 horas de hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas de lisinopril disminuyeron un 60% en promedio, con una depuración dialítica de 40 a 55 ml/minuto.

Insuficiencia cardiaca

Los pacientes con insuficiencia cardiaca presentan una mayor exposición al lisinopril que los sujetos sanos (aumento medio del ABC del 125%), pero basándose en la recuperación urinaria de lisinopril, la absorción disminuye aproximadamente un 16% frente a sujetos sanos.

Población pediátrica

El perfil farmacocinético del lisinopril se estudió en 29 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años con una velocidad de filtración glomerular $> 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Después de la administración de dosis de 0.1 a 0.2 mg/kg, las concentraciones plasmáticas máximas del lisinopril en el estado de equilibrio se consiguieron en un plazo de 6 horas, y el grado de absorción basado en la recuperación urinaria fue de aproximadamente el 28%. Estos valores son similares a los obtenidos previamente en adultos.

En este estudio en niños, el ABC y la C_{max} concordaron con los valores observados en adultos

Personas de edad avanzada

Las personas de edad avanzada presentan mayores concentraciones sanguíneas y valores más elevados del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo que los sujetos jóvenes (aumento de aproximadamente un 60%).

Datos de toxicidad preclínica

Los datos preclínicos no revelan ningún peligro particular para el ser humano; esto se desprende de estudios convencionales de farmacología general, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad y potencial cancerígeno. Se ha demostrado que la clase de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) provoca reacciones adversas en el desarrollo fetal avanzado, causando la muerte del feto y defectos congénitos, que afectan particularmente el cráneo. También se han notificado casos de fetotoxicidad, retraso del crecimiento intrauterino o conducto arterial persistente. Se considera que estas anomalías del desarrollo se deben parcialmente a una acción directa de los inhibidores de la

ECA en el sistema de renina-angiotensina del feto y parcialmente a una isquemia provocada por una hipotensión materna y por disminuciones del flujo de sangre feto-placenta y del suministro de oxígeno/nutrientes al feto

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de marzo de 2018.