

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lisinopril Sandoz 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare roșie marmorată, cu suprafață netedă și cu șanț median pe una din fețe.

Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială

Tratamentul hipertensiunii arteriale.

Insuficiență cardiacă

Tratamentul insuficienței cardiace simptomatice.

Infarct miocardic acut

Tratament de scurtă durată (6 săptămâni) pentru pacienții stabili din punct de vedere hemodinamic în interval de 24 ore de la un infarct miocardic acut.

Complicații renale ale diabetului zaharat

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza trebuie individualizată conform profilului pacientului și a răspunsului tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

Hipertensiune arterială

Lisinopril se poate utiliza în monoterapie sau în asociere cu alte clase de medicamente antihipertensive.

Doza inițială

La pacienții cu hipertensiune arterială, doza inițială recomandată în mod obișnuit este de 10 mg lisinopril. Pacienții cu un sistem renin-angiotensină-aldosteron puternic activat (mai ales hipertensiune renovasculară, depleție de sare și/sau apă, decompensare cardiacă sau hipertensiune arterială severă) pot avea o scădere excesivă a tensiunii arteriale după doza inițială. La acești pacienți, se recomandă o doză inițială de 2,5 - 5 mg lisinopril, iar tratamentul trebuie început sub supraveghere medicală. Este necesară o doză inițială mai mică în prezența insuficienței renale (vezi Tabelul 1 de mai jos).

Doza de întreținere

Doza uzuală efectivă de întreținere este de 20 mg lisinopril, administrată în doză zilnică unică. În general, dacă efectul terapeutic dorit nu este atins într-o perioadă de 2-4 săptămâni la un anumit nivel de dozaj, doza poate fi crescută ulterior. Doza maximă utilizată în cadrul studiilor clinice controlate, pe termen lung, a fost de 80 mg lisinopril/zi.

Pacienți tratați cu diuretice

Poate să apară hipotensiune arterială simptomatică după inițierea tratamentului cu lisinopril. Acest lucru este mai probabil la pacienții tratați în mod obișnuit cu diuretice. Prin urmare, se recomandă prudență deoarece acești pacienți pot avea depleție de sare și/sau apă. Dacă este posibil, administrarea diureticelor se întrerupe cu 2-3 zile înainte de inițierea tratamentului cu lisinopril. La pacienții hipertensivi la care tratamentul cu diuretice nu poate fi întrerupt, tratamentul cu lisinopril trebuie inițiat cu o doză de 5 mg. Se recomandă monitorizarea funcției renale și a concentrației plasmatiche de potasiu. Doza ulterioară de lisinopril se ajustează în funcție de răspunsul tensiunii arteriale. Dacă este necesar, se poate relua tratamentul diuretic (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

Utilizarea pediatrică la pacienți hipertensivi cu vârsta între 6-16 ani

Doza inițială recomandată este de 2,5 mg lisinopril, administrată în doză zilnică unică, la pacienți cu greutatea corporală ≥ 50 kg. Doza trebuie ajustată individual până la o doză zilnică maximă de 20 mg lisinopril, la pacienți cu greutatea corporală între 20-50 kg și 40 mg lisinopril, la pacienți cu greutatea corporală ≥ 50 kg. În cadrul studiilor pediatrice efectuate nu au fost studiate doze peste 0,61 mg lisinopril/kg (sau în exces de 40 mg) (vezi pct. 5.1).

La copii cu funcție renală redusă trebuie avută în vedere scăderea dozei inițiale sau creșterea intervalului dintre doze.

Ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală

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

Tabelul 1 Ajustarea dozei în insuficiență renală

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

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

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

Insuficiență cardiacă

La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, lisinopril se utilizează ca tratament adjuvant la tratamentul cu diuretice și, dacă este cazul, la digitală sau beta-blocante. Tratamentul cu lisinopril poate fi început cu o doză inițială de 2,5 mg o dată pe zi, care se administrează sub supraveghere medicală pentru stabilirea efectului inițial asupra tensiunii arteriale. Doza de lisinopril se va crește:

- treptat, dar nu mai mult de 10 mg lisinopril
- la intervale de cel puțin 2 săptămâni
- până la cea mai mare doză tolerată de către pacient, dar până la maxim 35 mg lisinopril o dată pe zi.

Ajustarea dozei se va face în funcție de răspunsul clinic al fiecărui pacient. La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, de exemplu pacienții cu depleție de sare, cu sau fără hiponatremie, pacienții cu hipovolemie sau cei cărora li s-a administrat un tratament diuretic puternic, trebuie, dacă este posibil, să se corecteze aceste probleme înainte de începerea tratamentului cu lisinopril. Funcția renală și concentrația plasmatică de potasiu trebuie monitorizate (vezi pct. 4.4).

Infarct miocardic acut

Pacienților li se va administra, după caz, tratamentul standard recomandat, cum sunt trombolitice, aspirină și beta-blocante. Nitroglicerina administrată transdermic sau intravenos se poate utiliza concomitent cu lisinopril.

Doza inițială (primele 3 zile după infarct)

Tratamentul cu lisinopril poate fi inițiat în interval de 24 ore de la instalarea simptomelor. Tratamentul nu trebuie inițiat dacă tensiunea arterială sistolică este mai mică de 100 mm Hg. Prima doză de lisinopril este de 5 mg și se administrează oral, urmată de 5 mg după 24 ore, 10 mg după 48 ore și apoi 10 mg o dată pe zi. La pacienții cu tensiune arterială sistolică scăzută (120 mm Hg sau sub), când se inițiază tratamentul sau în timpul primelor 3 zile după infarct, se va administra o doză mică - 2,5 mg pe cale orală (vezi pct. 4.4). În caz de insuficiență renală (clearance-ul creatininei <80 ml/min), doza inițială de lisinopril se ajustează în funcție de clearance-ul creatininei pacientului (vezi Tabelul 1).

Doza de întreținere

Doza de întreținere este de 10 mg lisinopril o dată pe zi. Dacă apare hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolică mai mică sau egală cu 100 mm Hg), se poate administra o doză zilnică de întreținere de 5 mg lisinopril, cu scăderi temporare la 2,5 mg lisinopril, dacă este necesar. Dacă apare hipotensiune arterială prelungită (tensiune arterială sistolică mai mică de 90 mm Hg, timp de peste o oră), tratamentul cu lisinopril trebuie întrerupt.

Tratamentul trebuie continuat timp de 6 săptămâni, apoi pacientul trebuie reevaluat. Pacienții care dezvoltă 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 recomandată este de 10 mg lisinopril o dată pe zi și poate fi crescută la 20 mg lisinopril o dată pe zi, dacă este necesar, pentru atingerea unei tensiuni arteriale diastolice în poziție ortostatică, sub 90 mm Hg. În caz de insuficiență renală (clearance-ul creatininei <80 ml/min), doza inițială de lisinopril se ajustează în funcție de clearance-ul creatininei pacientului (vezi Tabelul 1).

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța utilizării la copii nu au fost bine stabilite. Prin urmare, utilizarea la copiii cu vârsta sub 6 ani nu este recomandată.

Utilizarea la vârstnici

În cadrul studiilor clinice, nu au fost evidențiate modificări legate de vârstă în ceea ce privește eficacitatea și siguranța medicamentului. Totuși, când vârsta înaintată este asociată cu scăderea funcției renale, se vor utiliza recomandările din Tabelul 1 pentru a stabili doza inițială de lisinopril. Ulterior, doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale.

Pacienți cu transplant renal

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

Mod de administrare

Lisinopril se administrează pe cale orală, în doză zilnică unică. Ca și în cazul altor medicamente care se administrează o dată pe zi, lisinopril trebuie administrat la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Absorbția comprimatelor de lisinopril nu este influențată de alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la alți inhibitorii enzimici de conversie ai angiotensinei (IECA) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Edem angioneurotic în antecedente, asociat cu un tratament anterior cu un IECA.
- Edem angioneurotic ereditar sau idiopatic.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Administrarea concomitentă a Lisinopril Sandoz cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).”

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială simptomatică

Hipotensiunea arterială simptomatică apare rareori la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații. La pacienții hipertensivi tratați cu lisinopril, este mai probabil să apară hipotensiune arterială dacă pacientul are hipovolemie, de exemplu prin tratament diuretic, dietă hiposodată, dializă, diaree sau vărsături sau are hipertensiune arterială severă dependentă de renină (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8). La pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, a fost observată hipotensiune arterială simptomatică. Aceasta este mai probabil să apară la pacienții cu insuficiență cardiacă mai severă, așa cum se reflectă din utilizarea unor doze mari de diuretice de ansă, hiponatremie sau insuficiență renală funcțională. La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, inițierea tratamentului și ajustarea dozei trebuie atent monitorizate. Aceasta este valabilă și pentru pacienții cu afecțiuni cardiace ischemice și cerebrovasculare, la care o scădere excesivă a tensiunii arteriale poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal și, dacă este necesar, i se face o perfuzie cu ser fiziologic. Un răspuns hipotensiv tranzitoriu nu reprezintă o contraindicație pentru dozele ulterioare, care de regulă pot fi administrate fără dificultate, odată ce tensiunea arterială a crescut după creșterea volemiei.

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

Hipotensiunea arterială în infarctul miocardic acut

Tratamentul cu lisinopril nu trebuie inițiat la pacienții cu infarct miocardic acut care prezintă risc de apariție a altor deteriorări hemodinamice grave după tratamentul cu un vasodilatator. Aceștia sunt pacienți cu tensiunea arterială sistolică de 100 mm Hg sau mai puțin sau cei cu șoc cardiogen. În primele 3 zile după infarct, doza trebuie scăzută dacă tensiunea arterială sistolică este de 120 mm Hg sau mai puțin. Dozele de întreținere trebuie scăzute la 5 mg lisinopril sau temporar la 2,5 mg lisinopril, dacă tensiunea arterială sistolică este de 100 mm Hg sau mai puțin. Dacă hipotensiunea arterială persistă (tensiune arterială sistolică sub 90 mm Hg timp de peste o oră), atunci tratamentul cu lisinopril trebuie întrerupt.

Stenoza aortică și a valvei mitrale/cardiomiopatie hipertrofică

Similar altor IECA, lisinopril trebuie administrat cu prudență la pacienții cu stenoza a valvei mitrale și obstrucție a căii de eiecție a ventriculului stâng, cum sunt stenoza aortică sau cardiomiopatia hipertrofică.

Insuficiență renală

În caz de insuficiență renală (clearance-ul creatininei <80 ml/min), doza inițială de lisinopril se ajustează în funcție de clearance-ul creatininei pacientului (vezi Tabelul 1 de la pct. 4.2) și apoi în funcție de răspunsul pacientului la tratament. Monitorizarea de rutină a potasiului și creatininei face parte din practica medicală normală pentru acești pacienți.

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

La unii pacienți cu stenoză bilaterală de arteră renală sau cu stenoză de arteră renală pe rinichi unic, care au fost tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei, au fost observate creșteri ale concentrațiilor plasmatiche de uree și creatinină, de obicei reversibile la întreruperea tratamentului. Acestea apar mai probabil la pacienții cu insuficiență renală. Dacă hipertensiunea arterială renovasculară este, de asemenea, prezentă, există un risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale severe și a insuficienței renale. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală atentă, cu doze mici și o creștere atentă a dozei. Având în vedere că tratamentul cu diuretice poate constitui un factor care contribuie la cele de mai sus, tratamentul cu diuretice trebuie întrerupt și funcția renală trebuie monitorizată pe parcursul primelor săptămâni de tratament cu lisinopril.

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

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

Hipersensibilitate/Angioedem

Mai puțin frecvent, la pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei, inclusiv lisinopril, a fost raportat edemul angioneurotic al feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui. Acesta poate să apară oricând în timpul tratamentului. În astfel de cazuri, tratamentul cu lisinopril trebuie întrerupt imediat și trebuie instituit tratamentul adecvat; de asemenea, trebuie instituită monitorizarea pentru a asigura rezolvarea completă a simptomelor, înainte de externarea pacienților. Chiar și în cazurile în care a apărut numai edemul limbii, fără detresă respiratorie, pacienții pot necesita o supraveghere prelungită, deoarece este posibil ca tratamentul cu antihistaminice și corticosteroizi să nu fie suficient.

Foarte rar, au fost raportate cazuri letale determinate de edemul angioneurotic asociat cu edem laringian sau al limbii. Este mai probabil ca pacienții la care este implicată limba, glota sau laringele să prezinte obstrucție a căilor respiratorii, mai ales cei cu antecedente de intervenții chirurgicale la nivelul căilor respiratorii. În astfel de situații trebuie instituită prompt terapia de urgență. Aceasta poate include administrarea de adrenalină și/sau menținerea permeabilității căilor respiratorii. Pacientul trebuie să se afle sub supraveghere medicală atentă, până la remiterea completă și susținută a simptomelor.

Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei determină o frecvență mai mare de apariție a edemului angioneurotic la pacienții de rasă neagră comparativ cu cei care aparțin altei rase.

Pacienții cu antecedente de edem angioneurotic fără legătură cu tratamentul cu un IECA pot avea un risc crescut de edem angioneurotic în timpul tratamentului cu un IECA (vezi pct. 4.3).

Reacții de tip anafilactic la pacienții hemodializați

Reacțiile de tip anafilactic au fost raportate la pacienții aflați sub dializă cu membrane cu permeabilitate mare (de exemplu AN 69) și tratați concomitent cu un IECA. La acești pacienți, se va acorda o atenție specială utilizării unui tip diferit de membrană de dializă sau unei clase diferite de medicamente antihipertensive.

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

Rareori, pacienții care primesc IECA în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) cu sulfat de dextran pot prezenta reacții de tip anafilactic potențial letale. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu IECA înainte de fiecare afereză.

Desensibilizare

Pacienții care primesc IECA în timpul tratamentului de desensibilizare (de exemplu venin de albine, viespi) pot prezenta reacții de tip anafilactic susținute. La aceeași pacienți, aceste reacții au fost evitate dacă administrarea IECA a fost întreruptă temporar, însă au reapărut la readministrarea inadecvată a medicamentului.

Insuficiență hepatică

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

Neutropenie/agranulocitoză

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

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

Rasa

Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei determină o incidență mai mare a edemului angioneurotic la pacienții de culoare decât la alte rase. Ca și în cazul altor IECA, este posibil ca lisinopril să fie mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienții negri decât la celelalte rase, posibil ca urmare a unei prevalențe mai mari de stări cu renină scăzută la populația hipertensivă de rasă neagră.

Tuse

A fost raportată tusea în timpul utilizării IECA. Caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare după întreruperea tratamentului. Tusea indusă de IECA trebuie considerată ca parte a diagnosticului diferențial al tusei.

Intervenție chirurgicală/anestezie

La pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu medicamente care determină hipotensiune arterială, lisinopril poate bloca formarea angiotensinei II secundar eliberării reninei compensatoare. Dacă apare hipotensiune arterială și se consideră că este cauzată de acest mecanism, ea poate fi corectată prin creșterea volemiei.

Hiperkaliemie

Creșterea concentrației plasmatice de potasiu a fost observată la unii pacienți tratați cu IECA, inclusiv lisinopril. Printre pacienții cu risc de apariție a hiperkaliemiei se numără cei cu insuficiență renală, diabet zaharat sau pacienții tratați concomitent cu diuretice care economisesc potasiu, suplimente cu potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu sau pacienții care utilizează medicamente asociate cu creșterea concentrației plasmatice de potasiu (de exemplu heparină). Dacă utilizarea concomitentă a produselor susmenționate este considerată necesară, se recomandă monitorizarea cu regularitate a potasiului plasmatic (vezi pct. 4.5).

Pacienții cu diabet zaharat

La pacienții diabetici tratați cu antidiabetice orale sau insulină, glicemia trebuie atent monitorizată pe parcursul primei luni de tratament cu un IECA (vezi pct. 4.5).

Litiu

În general, asocierea de litiu și lisinopril nu este recomandată (vezi pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune).

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocașilor 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, blocașilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

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

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

Sarcina:

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Medicamente antihipertensive

Când lisinopril este asociat cu alte medicamente antihipertensive (de exemplu gliceril trinitrat și alți nitrați sau alte vasodilatatoare) poate determina reduceri suplimentare ale tensiunii arteriale.

Diuretice

Dacă se adaugă un diuretic la tratamentul unui pacient căruia i se administrează lisinopril, de regulă efectul antihipertensiv se cumulează. Pacienții tratați deja cu diuretice și în special cei la care tratamentul diuretic a fost instituit recent, pot prezenta ocazional o scădere excesivă a tensiunii arteriale atunci când la tratament se adaugă lisinopril. Posibilitatea apariției hipotensiunii arteriale simptomatice la administrarea de lisinopril poate fi minimalizată prin întreruperea diureticului înainte de inițierea tratamentului cu lisinopril (vezi pct. 4.4 și pct. 4.2).

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

Deși în studiile clinice concentrația plasmatică a potasiului a rămas de regulă în limitele normale, la unii pacienți a apărut hiperkalemia. Factorii de risc pentru apariția hiperkalemiei includ insuficiența renală, diabetul zaharat și utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu (de exemplu spironolactonă, triamteren sau amilorid), suplimentele cu potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu. Utilizarea suplimentelor cu potasiu, diureticelor care economisesc potasiu sau a substituenților de sare care conțin potasiu poate determina, mai ales la pacienții cu afectare renală, creșterea semnificativă a concentrației plasmatică de potasiu.

Dacă lisinopril se administrează concomitent cu un diuretic care economisește potasiu, atunci hipokaliemia indusă de diuretic poate fi ameliorată.

Litiu

Au fost raportate creșteri reversibile ale concentrației plasmatice de litiu și a toxicității, în timpul administrării concomitente de litiu și IECA. Utilizarea concomitentă de diuretice tiazide poate crește riscul de toxicitate a litiului și potența toxicitatea litiului care este deja crescută în urma utilizării IECA. Administrarea concomitentă de lisinopril și litiu nu se recomandă, însă dacă asocierea este absolut necesară, concentrația plasmatică a litiului trebuie atent monitorizată (vezi pct. 4.4).

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv acid acetilsalicilic ≥ 3 g/zi

Când IECA sunt administrați concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu acid acetilsalicilic administrat în dozele terapeutice ale antiinflamatoarelor, inhibitori COX-2 și AINS neselective) poate să apară atenuarea efectului antihipertensiv. Utilizarea concomitentă a IECA cu AINS poate determina un risc crescut de deteriorare a funcției renale, inclusiv insuficiență renală acută, și o creștere a concentrației plasmatice de potasiu, în special la pacienții cu funcție renală compromisă. Asocierea trebuie efectuată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat, iar după inițierea tratamentului asociat trebuie monitorizată funcția renală și, ulterior, periodic.

Aur

Reacțiile nitritoide (simptome ale vasodilatației care includ bufeuri, greață, amețeli și hipotensiune arterială, care pot fi foarte severe) după administrarea de aur injectabil (de exemplu aurotiomalat de sodiu) au fost raportate mult mai frecvent la pacienții care primesc tratament cu inhibitori ECA.

Alte medicamente antihipertensive

Utilizarea concomitentă a acestor substanțe poate crește efectele hipotensive ale lisinopril. Utilizarea concomitentă de trinitrat de nitroglicerină și alți nitrați sau alte vasodilatatoare poate diminua și mai mult tensiunea arterială.

Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice

Utilizarea concomitentă a anumitor medicamente anestezice, antidepresive triciclice și antipsihotice cu IECA poate determina o scădere suplimentară a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

Simpatomimetice

Simpatomimeticele pot diminua efectele antihipertensive ale IECA.

Antidiabetice

Studiile epidemiologice sugerează că administrarea concomitentă de IECA și medicamente antidiabetice (insuline, antidiabetice orale) pot potența efectul de scădere a glucozei din sânge, cu risc de apariție a hipoglicemiei. Apariția acestui fenomen pare a fi mai probabilă în timpul primelor săptămâni de tratament asociat și la pacienții cu afectare renală.

Acid acetilsalicilic, trombolitice, beta-blocante, nitrați

Lisinopril poate fi utilizat concomitent cu acidul acetilsalicilic (în doze cardiologice), tromboliticele, beta-blocantele și/sau nitrați.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Enalapril este contraindicat pe parcursul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Inhibitorii ECA pot determina morbiditate fetală și neo-natală când sunt administrați la femeile gravide. Au fost raportate numeroase cazuri în literatura de specialitate.

Utilizarea inhibitorilor ECA pe parcursul trimestrului al 2-lea și al 3-lea de sarcină a fost asociată cu afectare fetală și neo-natală, incluzând hipotensiune arterială, hipoplazie craniană neo-natală, anurie, insuficiență renală reversibilă și ireversibilă și deces. S-a raportat de asemenea oligohidramnios posibil datorat funcției renale afectate; în aceste situații oligohidramniosul a fost asociat cu contracturi ale extremităților, deformare cranio-facială, plămân hipoplastic.

S-au raportat de asemenea prematuritate, retard de creștere intrauterină, duct arterial persistent, deși nu este clar dacă acestea se datorează expunerii la inhibitor ECA. Suplimentar, utilizarea inhibitorilor ECA pe parcursul primului trimestru a fost asociată cu un risc crescut pentru defecte la naștere.

Când diagnosticul de sarcină este cert, tratamentul cu inhibitori ECA trebuie întrerupt cât de curând posibil și dezvoltarea fetală ulterioară trebuie monitorizată constant. La femeile care plănuiesc să aibă o sarcină, inhibitorii ECA (incluzând enalapril) nu trebuie utilizați.

Femeile de vârstă fertilă trebuie avertizate cu privire la riscul potențial și inhibitorii ECA (incluzând enalapril) trebuie administrați numai după o evaluare atentă a riscurilor și a beneficiilor.

Alăptarea

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

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

Dacă urmează să fie conduse vehicule sau folosite utilaje, trebuie luat în considerare faptul că poate să apară ocazional amețea sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu lisinopril și cu alți IECA cu următoarele frecvențe: foarte frecvente ($\geq 10\%$), frecvente ($\geq 1\%$, $< 10\%$), mai puțin frecvente ($\geq 0,1$, $< 1\%$), rare ($\geq 0,01$, $< 0,1\%$), foarte rare ($< 0,01\%$), inclusiv raportări izolate.

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: scăderea hemoglobinei, scăderea hematocritului.

Foarte rare: mielosupresie, anemie, trombocitopenie, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare), anemie hemolitică, limfadenopatie, boală autoimună.

Tulburări endocrine

Rare: sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH).

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte rare: hipoglicemie.

Tulburări ale sistemului nervos și psihice

Frecvente: amețea, cefalee.

Mai puțin frecvente: tulburări ale stării de dispoziție, parestezii, vertij, tulburări ale gustului, tulburări ale somnului, halucinații.

Rare: confuzie mintală, tulburări ale mirosului.

Cu frecvență necunoscută: simptome depresive, sincope

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 crescut (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare), palpitații, tahicardie, fenomene Raynaud

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: tuse.

Mai puțin frecvente: rinită.

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

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: diaree, vărsături.

Mai puțin frecvente: greață, dureri abdominale și indigestie.

Rare: uscăciunea gurii.

Foarte rare: pancreatită, angioedem intestinal, hepatită – hepatocelulară sau colestatică, icter și insuficiență hepatică (vezi pct.4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: erupție cutanată tranzitorie, prurit.

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

Foarte rare: diaforeză, pemfigus, necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem multiform, pseudolinfom cutanat.

A fost raportat un complex de simptome, care poate include unul sau mai multe dintre următoarele: febră, vasculită, mialgie, artralgie/artrită, anticorpi antinucleari pozitivi (ANA), viteza de sedimentare a hematiilor crescută (VSH), eozinofilie și leucocitoză, erupție cutanată, fotosensibilitate sau alte manifestări dermatologice.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente: disfuncție renală.

Rare: uremie, insuficiență renală acută.

Foarte rare: oligurie/anurie.

Tulburări ale aparatului genital și 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: creșterea ureei serice, creșterea creatininei serice, creșterea concentrației plasmatice a enzimelor hepatice, hiperkaliemie.

Rare: creșterea concentrației serice a bilirubinei, hiponatremie.

Datele de siguranță din studiile clinice sugerează că lisinopril este, în general, bine tolerat de pacienții hipertensivi, iar profilul de siguranță la această grupă 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 doar informații limitate cu privire la supradozaj la om. Simptomele asociate cu supradozajul cu IECA pot include hipotensiune arterială, șoc circulator, dezechilibru electrolitic, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeală, anxietate și tuse. Tratamentul recomandat pentru supradozaj este perfuzia intravenoasă de ser fiziologic. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în poziție de șoc. Dacă este disponibil, se va lua în considerare tratamentul cu perfuzie de angiotensină II și/sau catecolamine administrate intravenos. Dacă ingestia este recentă, trebuie luate măsurile pentru eliminarea lisinopril (de exemplu vărsături, spălături gastrice, administrarea de absorbante și sulfat de sodiu). Lisinopril poate fi eliminat din circulația generală prin hemodializă (vezi pct.4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare). Tratamentul cu stimulator cardiac este indicat pentru bradicardia rezistentă la

tratament. Semnele vitale, electroliții plasmatici și concentrația plasmatică de creatinină trebuie monitorizate frecvent.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei.

Codul ATC: C09A A03.

Lisinopril este un inhibitor al peptidil dipeptidazei. Inhibă enzima de conversie a angiotensinei (ECA), care catalizează conversia angiotensinei I în peptida vasoconstrictoare, angiotensină II. De asemenea, angiotensina II stimulează secreția de aldosteron de către cortexul suprarenal. Inhibarea ECA determină concentrații scăzute de angiotensină II, care mai departe determină scăderea activității vasopresoare și scăderea secreției de aldosteron. Această din urmă scădere poate determina o creștere a concentrației plasmatică de potasiu. Considerându-se că mecanismul prin care lisinopril scade tensiunea arterială îl reprezintă în principal supresia sistemului renină-angiotensină-aldosteron, lisinopril are acțiune antihipertensivă chiar și la pacienții cu hipertensiune arterială cu nivel scăzut al reninei. ECA este identică cu kininaza II, o enzimă care degradează bradichinina. Rămâne de elucidat dacă concentrațiile plasmatică crescute de bradichinină, o peptidă vasodilatatoare puternică, au un rol în efectele terapeutice ale lisinoprilului.

Efectul lisinopril 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 la 3164 pacienți, cu o perioadă medie de urmărire de 46 luni pentru pacienții supraviețuitori, lisinopril în doze mari a determinat o scădere cu 12% a riscului în obiectivul final combinat al mortalității de orice cauză și al spitalizărilor de orice cauză ($p = 0,002$) și o scădere cu 8% a riscului de mortalitatea de orice cauză și a spitalizărilor cardiovasculare ($p = 0,036$) comparativ cu dozele mici. Au fost observate scăderi de risc pentru mortalitatea de orice cauză (8%; $p = 0,128$) și mortalitatea cardiovasculară (10%; $p = 0,073$). În cadrul unei analize post-hoc, 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 previzibile rezultate din inhibarea ECA, cum sunt hipotensiunea arterială sau disfuncția renală, au putut fi rezolvate și au determinat rareori 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, unde s-a utilizat un design factorial 2x2 pentru compararea efectelor lisinopril și nitroglicerinei administrate în monoterapie sau în asociere timp de 6 săptămâni, comparativ cu controlul a 19394 pacienți cărora li s-a administrat un tratament în interval de 24 ore de la un infarct miocardic acut, lisinopril a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a riscului de mortalitate la 11%, față de control ($2p = 0,03$). Scăderea riscului cu nitroglicerină nu a fost semnificativă, însă asocierea de lisinopril și nitroglicerină a determinat o scădere semnificativă a riscului de mortalitate la 17% comparativ cu 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 un obiectiv final combinat de mortalitate și funcție cardiacă. Obiectivul final combinat după 6 luni, pentru toți pacienții, precum și pentru subgrupele cu risc crescut, a arătat, de asemenea, 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, însă acestea nu au fost asociate și cu o creștere proporțională a mortalității.

În cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat, multicentric, 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 rata de excreție urinară a albuminei 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 mult mai mare a ratei de excreție urinară a albuminei, aceasta fiind dovada că acțiunea inhibitoare ECA a lisinopril a scăzut microalbuminuria printr-un mecanism direct care a acționat asupra țesuturilor renale, în plus față de efectul de scădere a tensiunii arteriale. Tratamentul cu lisinopril nu afectează controlul glicemic, după cum arată lipsa unui efect semnificativ asupra concentrațiilor hemoglobinei glicozilate (HbA1c).

Într-un studiu clinic pediatric la 115 pacienți cu hipertensiune arterială, cu vârsta între 6-16 ani, pacienților cu greutatea corporală mai mică de 50 kg li s-au administrat doze de 0,625 mg, 2,5 mg sau 20 mg lisinopril o dată pe zi și pacienților cu greutatea corporală ≥ 50 kg li s-au administrat doze de 1,25 mg, 5 mg sau 40 mg lisinopril o dată pe zi. După 2 săptămâni, s-a constatat că lisinopril administrat o dată pe zi reduce tensiunea arterială în funcție de doză, prezentând o eficacitate antihipertensivă comparabilă, demonstrată la doze mai mari de 1,25 mg.

Acest efect a fost confirmat în faza de întrerupere, în care tensiunea diastolică a crescut cu 9 mm Hg la pacienții din studiul randomizat cu placebo decât în studiul randomizat la pacienții cărora li s-au administrat doze normale și mari de lisinopril. Dependența de doză a efectului antihipertensiv al lisinoprilului a fost comparată în cadrul mai multor subgrupe demografice: vârstă, sex și rasă.

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

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

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau 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 criteriile finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Lisinopril este un inhibitor ECA care conține non-sulfidril, activ pe cale orală.

Absorbție

După administrarea orală de lisinopril, concentrațiile plasmatice maxime apar în interval de circa 7 ore, deși a existat o tendință de ușoară întârziere la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime la pacienții cu infarct miocardic acut. Pe baza recuperării urinare, absorbția medie a lisinoprilului este de aproximativ 25%, cu o variabilitate interindividuală în limitele a 6-60% în intervalul de dozaj 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 plasmatică decât enzima 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. La dozarea multiplă, lisinoprilul are un timp efectiv de înjumătățire plasmatică prin acumulare de 12,6 ore. Clearance-ul lisinoprilului la subiecții sănătoși este de aproximativ 50 ml/min. Scăderea concentrațiilor plasmatică prezintă 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.

Insuficiența hepatică

Insuficiența hepatică la pacienții cu ciroză a determinat scăderea absorbției lisinoprilului (aproximativ 30% determinat prin recuperare urinară) și o creștere a expunerii (aproximativ 50%) în comparație cu subiecții sănătoși, datorită clearance-ului scăzut.

Insuficiența renală

Insuficiența renală scade eliminarea lisinoprilului, care este excretat prin rinichi, însă această scădere devine importantă din punct de vedere clinic numai dacă rata de filtrare glomerulară scade sub 30 ml/min. În insuficiența renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei 30-80 ml/min), media ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) a crescut numai cu 13%, în timp ce în insuficiența renală severă a fost observată o creștere medie a ASC de 4,5 ori (clearance-ul creatininei 5-30 ml/min).

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

Insuficiența cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă prezintă o expunere mai mare de lisinopril în comparație cu subiecții sănătoși (o creștere a ASC de 125% în medie), însă pe baza recuperării urinare de lisinopril, există o absorbție scăzută cu aproximativ 16% în comparație cu subiecții sănătoși.

Vârstnici

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu relevă niciun fel de riscuri speciale pentru om, pe baza studiilor convenționale de farmacologie generală, toxicitate la doze repetate, genotoxicitate și potențial carcinogen. S-a demonstrat că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, ca și clasă, induc reacții adverse asupra dezvoltării fetale târzii, determinând deces fetal și efecte congenitale, afectând mai ales craniul. Au fost, de asemenea, raportate fetotoxicitate, retard de creștere intrauterină și duct arterial permeabil. Se consideră că aceste anomalii de dezvoltare sunt determinate în parte de o acțiune directă a inhibitorilor ECA asupra sistemului fetal renină-angiotensină și în parte de ischemia rezultată din hipotensiunea arterială maternă și scăderile fluxului de sânge fetoplacentar și alimentării fătului cu oxigen/substanțe nutritive.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidrogenofosfat de calciu dihidrat

Manitol (E 421)

Amidon de porumb

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Hexal AG
Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen,
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8443/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoirii autorizației – Noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2021