



## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LISINOPRIL ATB 10 mg comprimate  
LISINOPRIL ATB 20 mg comprimate  
LISINOPRIL ATB 40 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

LISINOPRIL ATB 20 mg comprimate  
Fiecare comprimat conține lisinopril 20 mg sub formă de lisinopril dihidrat 21,78 mg.

LISINOPRIL ATB 40 mg comprimate  
Fiecare comprimat conține lisinopril 40 mg sub formă de lisinopril dihidrat 43,56 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

LISINOPRIL ATB 10 mg comprimate  
Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă, marcate cu o linie de divizare pe una din fețe, având diametrul de 6 mm. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

LISINOPRIL ATB 20 mg comprimate  
Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de 9 mm.

LISINOPRIL ATB 40 mg comprimate  
Comprimate rotunde, plate, de culoare albă, cu diametrul de 12 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### *Hipertensiune arterială*

LISINOPRIL ATB este indicat în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale și renovasculare. Poate fi utilizat singur sau în asociație cu alte antihipertensive.

##### *Insuficiența cardiacă congestivă*

LISINOPRIL ATB este indicat în tratamentul insuficienței cardiace congestive, ca tratament adjuvant, împreună cu diureticele care nu economisesc potasiul și, când este necesar, cu digitalice. Tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală strictă.



### *Infarctul miocardic acut*

LISINOPRIL ATB este indicat pentru tratarea pacienților cu infarct miocardic acut, echilibrați hemodinamic. Pacienții trebuie să aibă tensiunea arterială sistolică mai mare de 100 mm Hg și fără disfuncție renală semnificativă (creatinina serică  $< 2$  mg/dl și proteinurie  $< 500$  mg/zi). LISINOPRIL ATB trebuie administrat în primele 24 de ore de la infarctul miocardic acut pentru a preveni dezvoltarea ulterioară a disfuncției ventriculare stângi sau a insuficienței cardiace și pentru a îmbunătăți supraviețuirea. Pacienții trebuie să primească și tratamentele standard recomandate, cum sunt trombolitice, acid acetilsalicilic și beta-blocante.

### *Complicațiile renale ale diabetului zaharat*

La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat non-insulino dependent și nefropatie incipientă caracterizată prin microalbuminurie, lisinoprilul scade rata de excreție urinară a albuminei.

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

Absorbția lisinoprilului nu este influențată de alimente; comprimatele pot fi administrate înainte, în timpul sau după masă. Lisinopril Atb se administrează într-o doză unică zilnic, aproximativ la aceeași oră, dimineața.

### *Doze*

#### *În hipertensiunea arterială :*

La pacienții cu HTA esențială, necomplicată și fără tratament diuretic doza inițială zilnică recomandată este 5-10 mg în doză unică.

Creșterea dozelor se va face până la obținerea controlului tensiunii arteriale. Intervalul de timp între etapele de creștere a dozei trebuie să fie de minim 3 săptămâni. Regimul de dozaj uzual este 10-40 mg/zi într-o singură doză. Date din literatură au arătat că doza maximă admisă în studii controlate pe termen lung a fost de 80 mg/zi.

La pacienții aflați sub tratament diuretic trebuie întrerupt tratamentul cu diuretice cu 2-3 zile anterior inițierii terapiei cu Lisinopril Atb. Dacă este necesar, terapia cu diuretic poate fi reintrodusă ulterior. Dacă tratamentul cu diuretic nu poate fi întrerupt, se administrează o doză inițială de lisinopril de 2,5 mg/zi sub supraveghere medicală.

O doză inițială mică (2,5 mg/zi) trebuie avută în vedere și la pacienții cu funcție renală deficitară, insuficiență cardiacă, la pacienții care nu tolerează întreruperea diureticului, la pacienții cu hipovolemie sau hiponatremie (de ex. după vărsături, diaree, sau tratament cu diuretice), la pacienții cu hipertensiune arterială severă sau renovasculară la vârstnici.

#### *În insuficiența cardiacă:*

Lisinopril este indicat ca tratament adjuvant la pacienții nestabilizați corespunzător cu diuretice și/sau digitale. Doza inițială este de 2,5 mg/zi, dimineața. Regimul de întreținere se stabilește cu precauție, prin creșteri ale dozei de 2,5 mg, la intervale de minim 2 săptămâni, dar de preferat la 4 săptămâni, în funcție de răspunsul pacientului la tratament. Doza uzuală de întreținere este de 5-20 mg în doză unică zilnic. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 35 mg/zi.

#### *În infarctul miocardic acut:*

Lisinopril Atb se administrează împreună cu medicamentele standard din terapia infarctului miocardic (nitrați, trombolitice, acid acetilsalicilic,  $\beta$ -blocante) în primele 24 de ore de la infarct, la pacientul stabil hemodinamic. Doza inițială de lisinopril este de 5 mg, apoi 5 mg după 24 de ore, 10 mg după 48 de ore și apoi 10 mg în doză unică zilnic. La pacienții cu presiunea sistolică  $< 120$  mmHg la începutul tratamentului sau în primele 3 zile de la infarct, lisinoprilul se administrează în doze mai mici, de 2,5 mg. Dacă apare hipotensiunea arterială (valori sub 100 mmHg), poate fi administrată o doză de întreținere de 5 mg lisinopril zilnic, cu posibilitatea reducerii temporare la 2,5 mg. Dacă hipotensiunea arterială persistă chiar la această doză, (tensiune arterială sistolică sub 90 mmHg pentru mai mult de 1 oră), administrarea de lisinopril trebuie întreruptă.

Tratamentul se continuă 6 săptămâni. Doza minimă de întreținere este de 5 mg lisinopril zilnic. La pacienții cu simptomatologie de insuficiență cardiacă, tratamentul trebuie continuat.

Lisinoprilul este compatibil cu administrarea transdermică sau intravenoasă de nitroglicerină.



*În complicațiile renale ale diabetului zaharat:*

La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat tip 2, doza inițială este de 10 mg/zi, iar dacă este necesar poate fi crescută până la 20 mg/zi până când tensiunea arterială diastolică se stabilizează sub 90 mmHg.

*În insuficiența renală:*

Regimul de dozare al lisinoprilului la pacienții cu insuficiență renală se bazează pe clearance-ul creatininei:

Insuficiență renală	Clearance creatinină (ml/min)	Doza inițială (mg/zi)
Ușoară	30 - 70	5 - 10
Moderată-severă	10 - 30	2,5 - 5
Pacient sub hemodializă	<10	2,5

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

La pacienții vârstnici (peste 65 ani) cu clearance al creatininei de 30-70 ml/min, doza inițială este de 2,5 mg/zi, dimineața.

Doza de întreținere este de 5-10 mg lisinopril/zi, în funcție de răspunsul asupra tensiunii arteriale.

Nu trebuie depășită doza maximă de 20 mg/zi.

*Copii și adolescenți*

Eficacitatea și siguranța administrării lisinoprilului la copii nu a fost demonstrată. De aceea, folosirea de Lisinopril Atb la copii nu este indicată.

### 4.3 Contraindicații

-Hipersensibilitate la lisinopril, la alți inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

-Antecedente de edem angioneurotic asociat cu tratamente anterioare cu inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei (IECA).

-Angioedem ereditar sau idiopatic.

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

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

*Hipotensiune arterială simptomatică:*

Hipotensiunea arterială simptomatică a fost rareori observată la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată.

La pacienții hipertensivi care au primit tratament cu lisinopril, poate apărea hipotensiune arterială dacă pacienții au suferit depleție de volum, de exemplu în urma tratamentului cu diuretice, dietă cu restricție de sare, dializă, diaree sau vărsături, sau au hipertensiune arterială sever dependentă de renină (vezi pct. 4.5 și 4.8.). A fost observată apariția hipotensiunii arteriale simptomatice la pacienții cu insuficiență cardiacă, asociată sau nu cu insuficiență renală. Probabilitatea de apariție a acesteia este mai mare la acei pacienți cu grade mai severe de insuficiență cardiacă, lucru demonstrat în cazul utilizării unor doze mari de diuretice de ansă, în hiponatremie sau în cazul funcției renale insuficiente. La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, inițierea terapiei și ajustarea dozei trebuie monitorizate cu atenție. Considerații similare se aplică la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boli cerebrovasculare, la care o scădere excesivă a tensiunii arteriale poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal și, dacă este necesar, ar trebui să primească o perfuzie intravenoasă cu ser fiziologic. Un răspuns hipotensiv tranzitor nu este o contraindicație pentru continuarea tratamentului, care poate fi administrat, de obicei, fără dificultate, odată ce tensiunea arterială a crescut după expansiunea volumului.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă, care au tensiune arterială normală sau scăzută, poate să apară în urma administrării de lisinopril o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistemice. Acest efect este anticipat și nu este de obicei un motiv pentru întreruperea tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu lisinopril.



#### *Hipotensiunea arterială în infarctul miocardic acut:*

Tratamentul cu lisinopril nu trebuie administrat pacienților cu IMA care au risc de tulburări hemodinamice severe după tratamentul cu un vasodilatator. Aceștia sunt pacienții cu TAS  $\leq 100$  mmHg sau cu șoc cardiogen. În primele 3 zile de la infarct, doza trebuie redusă dacă tensiunea arterială sistolică este 120 mmHg sau mai mică. Doza de întreținere ar trebui să fie redusă la 5 mg sau temporar la 2,5 mg dacă tensiunea arterială sistolică este de 100 mm Hg sau mai mică. Dacă hipotensiunea arterială persistă (tensiunea arterială sistolică mai mică de 90 mm Hg pentru mai mult de 1 oră), atunci administrarea de lisinopril trebuie întreruptă.

#### *Stenoza aortică și mitrală/Cardiomiopatie hipertrofică:*

Ca și alți inhibitori de enzimă de conversie, lisinoprilul trebuie indicat cu precauție pacienților cu stenoză de valvă mitrală sau orice altă obstrucție pe calea de ejecție a ventriculului stâng, cum ar fi stenoza aortică și cardiomiopatia hipertrofică.

#### *Insuficiență renală:*

În cazurile de insuficiență renală (clearance-ul creatininei  $< 80$  ml/min), doza inițială de lisinopril ar trebui să fie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei pacientului (a se vedea tabelul 1 de la punctul 4.2) și apoi în funcție de răspunsul pacientului la tratament. Monitorizarea de rutină a potasiului și creatininei este o parte a practicii medicale normale pentru acești pacienți.

La pacienții cu insuficiență cardiacă, hipotensiunea arterială după inițierea tratamentului cu inhibitori ai ECA poate duce la deteriorarea în continuare a funcției renale. În această situație a fost raportată insuficiență renală acută, de obicei reversibilă.

La unii pacienți cu stenoză bilaterală de arteră renală sau cu stenoză a arterei renale pe rinichi unic, care au fost tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, au fost observate creșteri ale ureei și creatininei serice, de obicei reversibile după întreruperea tratamentului. Acest lucru se poate întâmpla cu probabilitate mai mare la pacienții cu insuficiență renală. Dacă hipertensiunea renovasculară este, de asemenea prezentă, există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. La acești pacienți, tratamentul trebuie început sub supraveghere medicală strictă, cu doze mici și prin creșterea atentă a dozelor. Deoarece tratamentul cu diuretice poate fi un factor care contribuie la cele de mai sus, acesta ar trebui să fie întrerupt, iar funcția renală trebuie monitorizată în primele săptămâni de tratament cu lisinopril.

La unii pacienți hipertensivi, aparent fără afecțiuni vasculare renale preexistente, s-au observat creșteri ale ureei și creatininei serice, de obicei minore și tranzitorii, în special atunci când lisinopril a fost administrat concomitent cu un diuretic. Acest lucru este mai probabil să apară la pacienții cu insuficiență renală preexistentă. Reducerea dozei și/sau întreruperea tratamentului cu diuretic și/sau lisinopril poate fi necesară.

În infarct miocardic acut, tratamentul cu lisinopril nu trebuie inițiat la pacienții cu dovezi de disfuncție renală, definită printr-o concentrație a creatininei serice mai mare de 177 micromol/l și/sau proteinurie peste 500 mg/24 h. Dacă disfuncția renală se dezvoltă în timpul tratamentului cu lisinopril (concentrația creatininei serice mai mare de 265 micromol/l sau o dublare față de valoarea din pre-tratament) atunci medicul trebuie să ia în considerare întreruperea administrării de lisinopril.

#### *Hipersensibilitate/Angioedem:*

Edemul angioneurotic al feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui au fost rar raportate la pacienți tratați cu inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei, inclusiv lisinopril. Acest lucru poate să apară oricând în timpul tratamentului. În astfel de cazuri, tratamentul cu lisinopril trebuie întrerupt, pacientul trebuie atent supravegheat până la dispariția edemelor și supus unui tratament simptomatic. Chiar și în acele cazuri în care numai umflarea limbii este implicată, fără detresă respiratorie, pacienții pot necesita observație prelungită, deoarece tratamentul cu antihistaminice și corticosteroizi poate să nu fie suficient.

Foarte rar, au fost raportate decese din cauza edemului angioneurotic asociat cu edem laringian sau edem al limbii. Pacienții cu angioedem la nivelul limbii, glotei sau laringelui, sunt susceptibili de a experimenta obstrucția căilor respiratorii, în special cei cu istoric de chirurgie la nivelul căilor respiratorii. În astfel de cazuri, terapia de urgență ar trebui să fie administrată imediat. Aceasta poate include administrarea de adrenalină și/sau menținerea permeabilității căilor respiratorii ale pacientului. Pacientul ar trebui să fie sub supraveghere medicală atentă până la dispariția completă și susținută a simptomelor.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei provoacă o rată mai mare de angioedem la pacienții de rasă neagră decât la ceilalți pacienți.

Pacienții cu antecedente de edem angioneurotic fără legătură cu tratamentul cu inhibitori ai ECA pot avea risc crescut de apariția a angioedemului în timpul tratamentului cu un inhibitor ECA (vezi pct. 4.3).

#### *Reacții anafilactice la pacienții hemodializați*

La pacienții dializați la care se folosesc membrane cu flux crescut (de ex. AN69), tratați concomitent cu IECA a fost raportată o incidență mare a reacțiilor anafilactoide. Acești pacienți ar trebui să folosească alt tip de membrane de dializă sau alte 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, viespii) pot prezenta reacții de tip anafilactic susținute. La acești pacienți, aceste reacții au fost evitate dacă administrarea IECA a fost întreruptă temporar, însă au reapărut la readministrarea inadecvată a medicamentului.

#### *Insuficiența hepatică:*

Foarte rar, IECA au fost asociați cu un sindrom ce se poate manifesta prin icter colestatic și poate progresa spre necroză fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul acestui sindrom nu este cunoscut. Pacienții care primesc lisinopril și care dezvoltă icter sau creșteri ale valorilor enzimelor hepatice, trebuie să întrerupă tratamentul cu lisinopril și să primească îngrijiri medicale.

#### *Neutropenie/Agranulocitoză:*

Neutropenia/agranulocitoza, trombocitopenia și anemia au fost raportate la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori de risc, neutropenia apare rar. Neutropenia și agranulocitoza sunt reversibile după întreruperea administrării unui inhibitor ACE. Lisinoprilul ar trebui să fie utilizat cu precauție extremă la pacienții cu boală de collagen, terapie imunosupresoare, tratament cu alopurinol sau procainamidă, sau în cazul combinației acestor factori de risc, în special în cazul insuficienței renale preexistente. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave, care, în câteva cazuri nu au răspuns la terapie intensivă cu antibiotice. Dacă lisinoprilul este utilizat la astfel de pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de celule albe din sânge, și pacienții ar trebui să fie instruiți să raporteze orice semn de infecție.

#### *Aspecte legate de rasă:*

IECA produc angioedem cu o frecvență mai mare la rasa neagră decât la alte rase. Ca și în cazul altor inhibitori ai ECA, lisinoprilul poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienții de rasă neagră decât la alte rase, posibil datorită unei prevalențe mai mari a valorilor scăzute ale reninei în rândul populației hipertensive de rasă neagră.

#### *Tuse:*

Tusea a fost raportată la utilizarea IECA. Caracteristic este neproductivă, persistentă și dispare la întreruperea tratamentului. Tusea indusă de IECA trebuie luată în considerare în cadrul diagnosticului diferențial al tusei.

#### *Chirurgie/Anestezie:*

La pacienții care au suferit intervenții chirurgicale majore sau au fost anesteziați cu medicamente care induc hipotensiune arterială, lisinoprilul blochează formarea angiotensinei II și secundar, eliberarea compensatorie de renină. Dacă apare hipotensiune arterială corespunzător acestui mecanism, aceasta se corectează prin expansiune volemică.



#### *Hiperkaliemia:*

Creșterea potasiului seric a fost observată la unii pacienți tratați cu IECA, inclusiv cu lisinopril. Factorii de risc pentru dezvoltarea hiperkaliemiei includ: insuficiența renală, diabetul zaharat, utilizarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiu și aport suplimentar de potasiu, sau utilizarea altor medicamente asociate cu creșteri ale concentrației plasmatică a potasiului (de exemplu, heparină). Dacă utilizarea concomitentă a medicamentelor mai sus menționate este considerată adecvată, monitorizarea periodică a concentrației plasmatică a potasiului este recomandată (vezi pct. 4.5).

#### *Pacienții cu diabet zaharat.*

La pacienții diabetici tratați cu antidiabetice orale sau insulină, controlul glicemic trebuie atent monitorizat pe parcursul primei luni de tratament cu un IECA (a se vedea 4.5 Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni).

#### *Litiul*

Asocierea dintre litiu și lisinopril nu este, în general, recomandată (vezi pct. 4.5).

#### *Sarcina și alăptarea:*

Tratamentul cu inhibitori ai ECA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitori ECA este considerată esențială, pacienților care planifică o sarcină ar trebui să li se schimbe tratamentul prin administrarea de antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Când sarcina este diagnosticată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie început un tratament cu antihipertensive alternative (vezi pct.4.3 și 4.6).

Utilizarea de lisinopril nu este recomandată în timpul alăptării.

#### *Utilizarea la persoane în vârstă:*

Se vor monitoriza funcția renală, valorile tensiunii arteriale precum și a parametrilor de laborator reprezentativi. Inițial, tratamentul cu lisinopril se va începe cu doze mici; ulterior, regimul de dozare se va ajusta în funcție de răspunsul terapeutic obținut.

#### *Utilizarea la copii:*

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea tratamentului cu lisinopril la copii.

#### *Proteinurie:*

Poate apărea în special la pacienți cu afectare preexistentă a funcției renale sau care primesc doze relativ mari de lisinopril. La pacienții cu proteinurie semnificativă (peste 1 g/zi), lisinoprilul trebuie administrat numai după evaluarea critică a raportului beneficiu/risc și numai sub controlul strict al parametrilor clinici și de laborator

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

#### *Diuretice*

Administrarea unui diuretic la pacienții care se află sub tratament cu lisinopril va duce la apariția unui efect antihipertensiv aditiv. Pacienții care sunt sub tratament cu diuretic și în special cei al căror tratament diuretic a fost de curând instituit, pot ocazional suferi o scădere excesivă a tensiunii arteriale odată cu administrarea lisinoprilului. Posibilitatea apariției hipotensiunii arteriale simptomatice induse de lisinopril poate fi minimizată prin întreruperea administrării diureticului înaintea inițierii tratamentului cu lisinopril. (vezi pct. 4.4. și 4.2.).



*Suplimente cu potasiu, diuretice economisitoare de potasiu sau substituenți care conțin săruri de potasiu:*  
Chiar dacă în studiile clinice s-a observat că sărurile de potasiu rămân în limite normale, la unii pacienți poate apărea totuși hiperpotasemie. Factorii de risc pentru dezvoltarea hiperpotasemiei includ insuficiența renală, diabetul zaharat, utilizarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), suplimente de potasiu sau substituenți care conțin săruri de potasiu. Utilizarea de suplimente cu potasiu, diuretice care economisesc potasiul, substituenți care conțin săruri de potasiu, în special la pacienții cu insuficiență renală, poate duce la o creștere semnificativă a potasiului seric. Dacă lisinoprilul se administrează cu un diuretic eliminător de potasiu, hipopotasemia indusă de diuretice poate fi ameliorată.

*Litiul:*

Administrarea litiului cu inhibitori de ECA determină creșterea reversibilă a concentrației serice a litiului și creșterea toxicității. Folosirea concomitentă a diureticelor tiazidice crește suplimentar riscul de intoxicație cu litiu. Folosirea lisinoprilului cu litiu nu este recomandată dar, dacă este neapărat necesar, se indică monitorizarea cu atenție a nivelului litiului seric (vezi pct. 4.4).

*Antiinflamatoarele nesteroidiene, inclusiv acid acetilsalicilic  $\geq 3$  g/zi:*

Administrarea cronică de AINS poate reduce efectul antihipertensiv al IECA. IECA au un efect aditiv de creștere a potasiului seric și pot determina deteriorarea funcției renale. Acest efect este de obicei reversibil. Rar poate apărea insuficiența renală acută, în special la pacienții cu funcție renală afectată, cum ar fi persoanele în vârstă sau cele deshidratate.

*Aurul:*

Reacții de tip nitritoid (simptome de vasodilatație, inclusiv înroșirea feței, greață, amețeli și hipotensiune arterială, care poate fi foarte severă), în urma administrării de aur injectabil (de exemplu, aurotiomalat de sodiu) au fost raportate mai frecvent în cazul pacienților aflați sub tratament cu IECA.

*Alte antihipertensive:*

Administrarea concomitentă a altor medicamente antihipertensive poate crește efectul hipotensiv al lisinoprilului. Administrarea concomitentă de trinitrat de glicerină și alți nitrați sau alte medicamente vasodilatatoare poate reduce tensiunea arterială.

*Antidepresive triciclice/Antipsihotice/Anestezice:*

Administrarea acestor medicamente împreună cu lisinoprilul poate determina o posibilă reducere a presiunii arteriale vezi pct. 4.4.).

*Simpatomimetice:*

Simpatomimeticele pot scădea efectul antihipertensiv al IECA.

*Antidiabeticele:*

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină, antidiabetice orale) poate determina o creștere a efectului de scădere a glicemiei și apariția riscului de hipoglicemie. Acest fenomen poate apărea mai probabil în timpul primelor săptămâni de tratament combinat și la pacienții cu insuficiență renală.

*Vildagliptin*

La pacienții sub tratament cu IECA și vildagliptin s-a observat creșterea incidenței de apariție a angioedemului. Majoritatea acestor evenimente au fost moderate ca severitate și au dispărut odată cu derularea tratamentului cu vildagliptin.

*Acidul acetilsalicilic, trombolitice, beta-blocante, nitrați*

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

*Alcoolul:*

Lisinoprilul potențează efectul alcoolului. Alcoolul crește efectul hipotensiv al lisinoprilului.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### *Sarcina*

Utilizarea IECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea IECA în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În ciuda faptului că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. 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 în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu IECA în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificare craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3.).

Dacă expunerea la IECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou-născuții și sugarii ale căror mame au utilizat IECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4.).

### *Alăptarea:*

Nu se cunoaște dacă lisinoprilul se excretă sau nu în laptele uman. Lisinoprilul se excretă în lapte la șobolani. Utilizarea de lisinopril la femeile care alăptează nu este recomandată.

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

În cazul conducerii de vehicule sau a folosirii de utilaje trebuie avute în vedere posibilitatea apariției stărilor de amețală sau de oboseală.

## 4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu lisinopril și a altor IECA, considerându-se următoarele frecvențe: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$  și  $< 1/1.000$ ), foarte rare ( $< 1/10.000$ ), cu frecvență necunoscută (care un poate fi estimată din datele disponibile).

### *Tulburări hematologice și limfatice:*

-rare: scăderea hemoglobinei și hematocritului;  
-foarte rare: aplazie medulară, anemie, trombocitopenie, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză (vezi pct. 4.4.), anemie hemolitică, limfadenopatie, boli autoimune, angioedem.

### *Tulburări metabolice și de nutriție:*

-foarte rare: hipoglicemie.

### *Tulburări ale sistemului nervos:*

-frecvente: amețală, cefalee;  
-mai puțin frecvente: indispoziție, parestezie, vertij, tulburări de gust, tulburări de somn;  
-rare: confuzie mentală;  
-cu frecvență necunoscută: depresie, sincopă.

### *Tulburări cardio-vasculare:*

-frecvente: efecte ortostatice (inclusiv hipotensiune arterială);  
-mai puțin frecvente: infarct miocardic sau accident vascular cerebral posibil secundar hipotensiunii excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4.), palpitații, tahicardie, fenomen 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, indigestie;
- rare: xerostomie;
- foarte rare: pancreatită, angioedem intestinal, hepatită-fie hepatocelulară, fie colestatică, icter și insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4.).

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:*

- mai puțin frecvente: erupție cutanată tranzitorie, prurit, hipersensibilitate/edem angioneurotic la nivelul feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4.);
- rare: urticarie, alopecie, psoriazis;
- foarte rare: diaforeză, pemfîgus, epidermoliză toxică necrotică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, pseudolinfom cutanat.

A fost raportat un complex de simptome care poate include unul sau mai multe dintre următoarele: febră, vasculită, mialgie, artralgie/artrită, titru pozitiv de anticorpi antinucleari (ANA), creșterea ratei de sedimentare a hematiilor, eozinofilie și leucocitoză, erupție cutanată tranzitorie, fotosensibilitate și 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 sânelui:*

- mai puțin frecvente: impotență;
- rare: ginecomastie.

#### *Tulburări endocrine:*

- rare: sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic.

#### *Tulburări generale:*

- mai puțin frecvente: fatigabilitate, astenie.

#### *Investigații diagnostice:*

- mai puțin frecvente: creșterea ureei sanguine, creșterea creatininei serice, creșterea enzimelor hepatice, hiperpotasemie;
- rare: creșterea bilirubinei serice, hiponatremia.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## 4.9 Supradozaj

Sunt disponibile date limitate în ceea ce privește supradozarea de lisinopril la om. Simptome asociate cu supradozarea de IECA pot include: hipotensiune, șoc, dezechilibru electrolitic, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețală, anxietate și tuse.

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj constă în administrarea perfuzabilă a unei soluții saline normale. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul ar trebui să fie plasat în poziție de șoc. Dacă este posibil, este indicată și administrarea în perfuzie de angiotensină II și/sau catecolamine. Dacă ingestia de

lisinopril este recentă, se vor lua măsurile adecvate pentru a elimina lisinoprilul (ex. emeză, lavaj gastric, administrarea de absorbant și sulfat de sodiu). Lisinoprilul poate fi eliminat din circulația generală prin hemodializă (vezi pct. 4.4.). Este indicată terapia prin pacemaker, în cazul bradicardiei rezistente la tratament. Se vor monitoriza frecvent semnele vitale, electroliții serici și concentrația creatininei.



## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

*Grupa farmacoterapeutică:* produse active pe sistemul renină-angiotensină, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, codul ATC: C09AA03.

*Mecanism de acțiune:*

Lisinoprilul este un inhibitor de peptidildipeptidază. Lisinoprilul inhibă enzima de conversie a angiotensinei (IECA) care catalizează conversia angiotensinei I în peptidul vasoconstrictor, angiotensină II. De asemenea, angiotensina II stimulează secreția de aldosteron din cortexul suprarenal. Inhibarea ECA determină concentrații scăzute de angiotensină II, ceea ce are ca rezultat scăderea activității vasopresoare și reducerea secreției de aldosteron. Ultima poate duce la o creștere a kaliemiei.

Deși se crede că mecanismul prin care lisinoprilul scade tensiunea arterială este în principal supresia sistemului renină-angiotensină-aldosteron, lisinoprilul este antihipertensiv chiar la pacienții hipertensivi cu nivelul scăzut al reninei plasmatice. ECA este identică cu kininaza II, o enzimă care degradează bradikinină. Rămâne de demonstrat dacă concentrațiile crescute de bradikinină (un peptid puternic vasodilatator), joacă un rol în efectele terapeutice.

Se știe că ECA este prezentă în endoteliu, iar activitatea crescută a ECA la pacienții diabetici, care duce la formarea de angiotensină II și distrugerea de bradikinină, potențează leziunile endoteliale produse de hiperglicemie. IECA, inclusiv lisinoprilul, inhibă formarea angiotensinei II și scindarea bradikinină, ameliorând astfel disfuncția endotelială.

Efectul lisinoprilului asupra mortalității și morbidității în insuficiența cardiacă a fost studiat prin compararea unei doze mari (32,5 mg sau 35 mg o dată pe zi) cu o doză mică (2,5 mg sau 5 mg o dată pe zi). În cadrul unui studiu care a inclus 3164 de pacienți, cu o perioadă mediană de urmărire de 46 luni pentru pacienții supraviețuitori, doza mare de lisinopril a determinat o scădere cu 12% a riscului privind criteriul final combinat al mortalității de orice cauză și al spitalizărilor de orice cauză ( $p = 0,002$ ) și o scădere cu 8% a riscului de mortalitate de orice cauză și al spitalizărilor cardiovasculare ( $p = 0,036$ ), comparativ cu dozele mici. S-a observat scăderea riscului de mortalitate de orice cauză (8%;  $p = 0,128$ ) și de mortalitate cardiovasculară (10%;  $p = 0,073$ ). În cadrul unei analize retrospective, numărul de spitalizări pentru insuficiență cardiacă s-a redus cu 24% ( $p = 0,002$ ) la pacienții tratați cu doze mari de lisinopril, comparativ cu dozele mici. Avantajele simptomatice au fost similare la pacienții tratați cu lisinopril în doze mari, respectiv mici.

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

În cadrul studiului GISSI-3, conceput factorial 2x2 pentru a compara efectele lisinoprilului și ale nitroglicerinei administrate în monoterapie sau în asociere, timp de 6 săptămâni comparativ cu lotul martor la 19394 pacienți tratați în primele 24 de ore după un infarct miocardic acut, lisinoprilul a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a riscului de mortalitate de 11%, comparativ cu lotul martor ( $2p = 0,03$ ). Scăderea riscului în cazul monoterapiei cu nitroglicerină nu a fost semnificativă, însă asocierea de lisinopril și nitroglicerină a determinat o scădere semnificativă a riscului de mortalitate de 17% comparativ



cu lotul martor ( $2p = 0,02$ ). În subgrupele de persoane vârstnice (vârsta peste 70 ani) și la femei, predefiniți ca pacienți cu risc crescut de mortalitate, au fost observate beneficii importante pentru criteriul de evaluare combinat de mortalitate și funcție cardiacă. Criteriul de evaluare combinat la 6 luni pentru toți pacienții, precum și pentru subgrupele cu risc crescut, a demonstrat beneficii semnificative pentru cei tratați cu lisinopril sau lisinopril plus nitroglicerină timp de 6 săptămâni, indicând un efect preventiv pentru lisinopril. Așa cum era de așteptat de la un tratament vasodilatator, incidența crescută a hipotensiunii arteriale și a disfuncției renale a fost asociată cu tratamentul cu lisinopril, dar acestea nu au fost asociate și cu o creștere proporțională a mortalității.

În cadrul unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb care a comparat lisinopril cu un blocant al canalelor de calciu la 335 pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie incipientă caracterizată prin microalbuminurie, lisinopril 10 mg până la 20 mg, administrat o dată pe zi timp de 12 luni, a redus tensiunea arterială sistolică/diastolică cu 13/10 mm Hg și microalbuminuria cu 40%. Comparativ cu blocantul canalelor de calciu, care a determinat o scădere similară a tensiunii arteriale, persoanele tratate cu lisinopril au arătat o scădere semnificativ mai mare a microalbuminuriei, aceasta fiind dovada că acțiunea inhibitoare ECA a lisinoprilului a scăzut microalbuminuria printr-un mecanism direct care a acționat asupra țesuturilor renale, suplimentar față de efectul său de scădere a tensiunii arteriale.

Tratamentul cu lisinopril nu afectează controlul glicemiei, fapt evidențiat prin lipsa efectului asupra concentrațiilor hemoglobinei glicozilate ( $HbA_{1c}$ ).

Într-un studiu clinic care a inclus 115 pacienți copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6-16 ani, pacienților cu greutate corporală mai mică de 50 kg li s-au administrat 0,625 mg, 2,5 mg sau 20 mg lisinopril o dată pe zi, iar pacienților cu greutate corporală de 50 kg sau mai mare li s-au administrat 1,25 mg, 5 mg sau 40 mg lisinopril o dată pe zi. La sfârșitul a 2 săptămâni de tratament, lisinoprilul administrat o dată pe zi a redus tensiunea arterială într-un mod dependent de doză, cu o eficacitate antihipertensivă consecvent demonstrată la doze mai mari de 1,25 mg.

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### *Absorbție:*

După administrarea orală de lisinopril peak-ul plasmatic apare în 6-8 ore. Scăderea concentrațiilor plasmatice determină o fază terminală prelungită, care nu contribuie la acumularea medicamentului. Absorbția medie a lisinoprilului este de aproximativ 25%, calculată pe baza substanței active regăsite în urină. Biodisponibilitatea absolută scade cu aproximativ 16% la pacienții cu insuficiență cardiacă. Absorbția lisinoprilului nu este afectată de prezența alimentelor.

### *Distribuție:*

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

### *Eliminare*

Lisinoprilul nu este metabolizat și se elimină prin urină nemodificat. Insuficiența funcției renale scade eliminarea lisinoprilului. După administrarea de doze multiple s-a stabilit că lisinoprilul prezintă un  $T_{1/2}$  de aproximativ 12 ore. Clearance-ul lisinoprilului la subiecții sănătoși este de aproximativ 50 ml/min. Scăderea concentrațiilor plasmatice evidențiază o fază terminală prelungită, care nu contribuie la acumularea medicamentului. Probabil că această fază terminală reprezintă legarea saturabilă de ECA și nu este proporțională cu doza.



### *Farmacocinetica grupelor speciale de populație:*

#### *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 plasmatice 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).

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

#### *Insuficiență 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 plasmatice crescute și valori mai mari pentru ASC (creștere cu aproximativ 60%) în comparație cu subiecții tineri.

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

Studiile pe animale au demonstrat că lisinoprilul are efecte corelate cu activitatea farmacologică, doze mari generând degenerescență tubulară. Nu s-au evidențiat efecte teratogenice. La șoareci și iepuri se poate produce fetotoxicitate, în corelație cu efectele farmacologice ale medicamentului. Lisinoprilul nu este mutagen.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidrogenofosfat de calciu dihidrat,  
Amidon pregelatinizat,  
Amidon de porumb,  
Manitol,  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru,  
Stearat de magneziu.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

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

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



#### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

LISINOPRIL ATB 10 mg comprimate  
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate  
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate

LISINOPRIL ATB 20 mg comprimate  
Cutie cu 1 blister din PVC/Al a 10 comprimate  
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate

LISINOPRIL ATB 40 mg comprimate  
Cutie cu 1 blister din PVC/Al a 10 comprimate  
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate

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

Fără cerințe speciale.

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

ANTIBIOTICE S.A.  
Str. Valea Lupului nr.1, 707410 Iași, România

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

LISINOPRIL ATB 10 mg comprimate  
7192/2014/01-02

LISINOPRIL ATB 20 mg comprimate  
7193/2014/01-02

LISINOPRIL ATB 20 mg comprimate  
7194/2014/01-02

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

Data ultimei reinnoiri a autorizatiei: Noiembrie 2014

#### 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2014