

LISINAL® LISINOPRIL

COMPRIMIDOS

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULAS

10 mg

Cada comprimido contiene:

Lisinopril.....	10 mg
Excipientes.....	c.s.

20 mg

Cada comprimido contiene:

Lisinopril.....	20 mg
Excipientes.....	c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antihipertensivo, vasodilatador.

INDICACIONES

- Tratamiento de la hipertensión arterial.
- Tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática.
- Tratamiento a corto plazo (6 semanas) de pacientes hemodinámicamente estables a partir de las 24 horas siguientes a un infarto agudo de miocardio.
- Tratamiento de la enfermedad renal en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía incipiente.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Farmacodinamia

Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Código ATC: C09A A03.

El lisinopril es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) (peptidil dipeptidasa), que cataliza la conversión de angiotensina I al péptido vasoconstrictor angiotensina II.

La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La inhibición de la ECA da lugar a concentraciones reducidas de angiotensina II, que conduce a una disminución de la actividad vasopresora y a una secreción reducida de aldosterona; ésto último puede ocasionar un aumento en la concentración de potasio sérico.

Aunque se cree que el mecanismo a través del cual el lisinopril disminuye la presión arterial se debe principalmente a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el lisinopril ha mostrado tener acción antihipertensiva incluso en pacientes hipertensos con bajos niveles de renina. La ECA es idéntica a la quinasa II, enzima que degrada la bradiquinina. Todavía no se ha dilucidado si los niveles elevados de bradiquinina, un potente péptido vasodilatador, juegan un papel en los efectos terapéuticos del lisinopril.

Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral del lisinopril, las concentraciones séricas máximas se presentan en alrededor de 7 horas, aunque hubo una tendencia a un pequeño retraso en la consecución de estas concentraciones séricas máximas en pacientes con infarto agudo de miocardio. Según la recuperación urinaria, la absorción media del lisinopril es del 25 %, con una variabilidad interpacientes del 6 - 60 % en el intervalo de dosis estudiado (5 - 80 mg). En los pacientes con insuficiencia cardíaca, la biodisponibilidad absoluta se reduce aproximadamente un 16 %. La absorción del lisinopril no se altera en presencia de alimentos.

Distribución

El lisinopril no parece unirse a proteínas séricas diferentes de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Los estudios en ratas indican que el lisinopril apenas atraviesa la barrera hematoencefálica.

Eliminación

El lisinopril no sufre metabolismo, y se excreta sin cambios en la orina. Tras la administración múltiple, el lisinopril presenta una semivida de acumulación eficaz de 12,6 horas. El aclaramiento del lisinopril en pacientes sanos es aproximadamente 50 ml/min. La disminución de las concentraciones séricas muestra una fase terminal prolongada, que no contribuye a la acumulación del fármaco. Esta fase terminal probablemente representa una unión saturable a la ECA y no es proporcional a la dosis.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática en pacientes cirróticos produjo una disminución de la absorción del lisinopril (alrededor de un 30 %, determinado mediante recuperación urinaria) y un aumento en la exposición (alrededor de un 50 %) en comparación con personas sanas, debido a una disminución del aclaramiento.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal disminuye la eliminación del lisinopril, que se excreta a través de los riñones, aunque esta disminución sólo comienza a ser clínicamente importante cuando la tasa de filtración glomerular es inferior a 30 ml/min. En la insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina 30 - 80 ml/min), el área bajo la curva (AUC) medio aumentó únicamente en un 13 %, mientras que en la insuficiencia renal grave (clearance de creatinina 5 - 30 ml/min) este valor se incrementó de 4 a 5 veces.

El lisinopril puede eliminarse mediante diálisis. Durante 4 horas de hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas del lisinopril disminuyeron un promedio del 60 %, con un aclaramiento por diálisis de entre 40 y 55 ml/min.

Insuficiencia cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan una exposición mayor al lisinopril en comparación con personas sanas (aumento promedio del AUC del 125 %), aunque según la recuperación urinaria de este fármaco, existe una disminución de la absorción de alrededor del 16 % en comparación con personas sanas.

Ancianos

Los pacientes ancianos tienen concentraciones sanguíneas mayores y valores superiores del AUC de concentración-tiempo (aumento de alrededor del 60 %) en comparación con las personas jóvenes.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

LISINAL® deberá administrarse por vía oral en una dosis única diaria. Como el resto de todos los medicamentos tomados una vez al día, LISINAL® deberá administrarse aproximadamente siempre a la misma hora. La toma de alimentos no influye en la absorción del lisinopril. La dosis deberá individualizarse según el perfil del paciente y la respuesta de la presión arterial.

Hipertensión

LISINAL® puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otras clases de medicamentos antihipertensivos.

Dosis inicial

En pacientes con hipertensión, la dosis inicial habitual recomendada es de 10 mg. Los pacientes con un sistema renina-angiotensina-aldosterona muy activado (con hipertensión vascularrenal, depleción de sal y/o volumen, descompensación cardíaca o hipertensión grave) pueden sufrir un descenso excesivo de la presión arterial tras la dosis inicial. En estos pacientes se recomienda una dosis inicial de 2,5 - 5 mg y el inicio del tratamiento deberá hacerse bajo supervisión médica. En caso de insuficiencia renal se precisa una dosis inicial menor (ver Tabla 1).

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento eficaz habitual es de 20 mg, administrados en una dosis única diaria. En general, si no puede lograrse el efecto terapéutico deseado en un período de 2 a 4 semanas con un nivel de dosis concreto, éste puede aumentarse. La dosis máxima utilizada en los ensayos clínicos controlados a largo plazo fue de 80 mg/día.

Pacientes tratados con diuréticos

Tras el inicio del tratamiento con LISINAL® puede producirse hipotensión sintomática, la cual es más probable en pacientes que reciben terapia simultánea con diuréticos. Por consiguiente, se recomienda precaución, puesto que estos pacientes pueden tener depleción de volumen y/o sal. Si fuera posible, se suspenderá el diurético de 2 a 3 días antes de comenzar el tratamiento con LISINAL®. En pacientes hipertensos en los que no puede suspenderse el diurético, el tratamiento con LISINAL® deberá iniciarse con una dosis de 5 mg, debiendo monitorizarse la función renal y la concentración sérica de potasio. La posología posterior de LISINAL® deberá ajustarse según la respuesta de la presión arterial. En caso necesario, puede reanudarse el tratamiento diurético.

Ajuste de la dosis en la insuficiencia renal

La posología en los pacientes con insuficiencia renal deberá basarse en el clearance de creatinina, según se indica en la Tabla 1 siguiente:

Tabla 1. Ajuste de dosis en la insuficiencia renal.

Clearance de creatinina (ml/min)	Dosis inicial(mg/día)
Inferior a 10 ml/min (incluidos los pacientes en diálisis)	2,5 mg*
10 - 30 ml/min	2,5 - 5 mg
31 - 80 ml/min	5 - 10 mg

* La dosis y/o la frecuencia de administración deberán ajustarse dependiendo de la respuesta de la presión arterial.

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

Insuficiencia cardíaca

En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, LISINAL® deberá utilizarse como tratamiento adyuvante de los diuréticos y, en su caso, de digitálicos o beta-bloqueantes. Puede comenzarse con una dosis inicial de 2,5 mg una vez al día, que deberá administrarse bajo supervisión médica para determinar el efecto inicial sobre la presión arterial.

El aumento de la dosis de LISINAL® deberá realizarse:

- En incrementos no mayores de 10 mg
- Con intervalos no inferiores a 2 semanas
- Hasta alcanzar la dosis más alta tolerada por el paciente hasta un máximo de 35 mg una vez al día.

El ajuste de dosis deberá basarse en la respuesta clínica de cada paciente.

En los pacientes con riesgo alto de hipotensión sintomática, por ejemplo, pacientes con depleción de sal con o sin hiponatremia, hipovolemia o que han estado recibiendo tratamiento diurético intenso, deberán corregirse estos trastornos, si fuese posible, antes de comenzar el tratamiento con LISINAL®. Deberán monitorizarse la función renal y la concentración sérica de potasio.

Infarto agudo de miocardio

Los pacientes deberán recibir, según corresponda, los tratamientos habituales recomendados como trombolíticos, aspirina y betabloqueantes. Puede utilizarse nitroglicerina intravenosa o transdérmica junto con LISINAL®.

Dosis inicial (primeros 3 días tras el infarto)

El tratamiento con LISINAL® puede comenzarse en las 24 horas siguientes al comienzo de los síntomas, no debiéndose instaurar si la presión arterial sistólica es inferior a 100 mmHg. La primera dosis de LISINAL® es de 5 mg administrados por vía oral, seguidos de 5 mg a las 24 horas, 10 mg a las 48 horas y posteriormente 10 mg una vez al día. Los pacientes con presión arterial sistólica menor a 120 mmHg cuando se inicia el tratamiento o durante los 3 primeros días después del infarto deberán recibir una dosis inferior a 2,5 mg/día por vía oral.

En caso de insuficiencia renal (clearance de creatinina < 80 ml/min), deberá ajustarse la dosis inicial de LISINAL® según el clearance de creatinina del paciente (ver Tabla 1).

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento es de 10 mg una vez al día. Si aparece hipotensión (presión arterial sistólica igual o inferior a 100 mmHg), puede administrarse una dosis diaria de mantenimiento de 5 mg con disminuciones temporales a 2,5 mg si fuese necesario. Si aparece hipotensión prolongada (presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg durante más de 1 hora) deberá suspenderse LISINAL®.

El tratamiento deberá continuar durante 6 semanas, tras las cuales deberá volver a evaluarse al paciente. Los pacientes que desarrollan síntomas de insuficiencia cardíaca deberán continuar con LISINAL®.

Complicaciones renales de la diabetes mellitus

En los pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía incipiente, la dosis es de 10 mg de LISINAL® una vez al día, que puede aumentarse a 20 mg una vez al día si fuera necesario para conseguir una presión arterial diastólica en sedestación inferior a 80 mmHg.

En caso de insuficiencia renal (clearance de creatinina < 80 ml/min), la dosis inicial de LISINAL® deberá ajustarse según el clearance de creatinina del paciente (ver Tabla 1).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al lisinopril, a cualquiera de los excipientes o cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

Antecedentes de angioedema asociado a un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.

Angioedema hereditario o idiopático.

Segundo y tercer trimestres de la gestación.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Hipotensión sintomática

Raramente se ha observado hipotensión sintomática en pacientes hipertensos no complicados. En pacientes hipertensos tratados con lisinopril, la hipotensión es más probable si el paciente ha estado deplecionado de volumen, por ejemplo, por terapia diurética, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos, o tiene una hipertensión grave dependiente de la renina. En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática, siendo ésta más probable en aquellos pacientes con grados más graves de insuficiencia cardíaca, reflejado por el empleo de dosis altas de diuréticos del asa, hiponatremia o alteración de la función renal. En pacientes con riesgo alto de hipotensión sintomática, se monitorizarán bajo estrecha supervisión médica el inicio de la terapia y el ajuste de la dosis. Consideraciones similares son aplicables a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en quienes una disminución excesiva de la presión arterial, podría ocasionar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Si se produjese hipotensión, el paciente deberá ser colocado en decúbito supino y, si es necesario, recibirá una infusión intravenosa de suero fisiológico. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para dosis posteriores, que habitualmente pueden administrarse sin dificultad, una vez que la presión arterial aumenta tras la expansión de volumen.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca con presión arterial normal o baja, puede producirse un descenso adicional de la presión arterial sistémica con el lisinopril. Este efecto es esperado y habitualmente no es una razón para suspender el tratamiento. Si la hipotensión llega a ser sintomática puede ser necesaria una reducción de la dosis o suspensión de LISINAL®.

Hipotensión en el infarto agudo de miocardio

El tratamiento con LISINAL® no debe iniciarse en pacientes con infarto agudo de miocardio que presenten riesgo de grave deterioro hemodinámico adicional después del tratamiento con un vasodilatador. Estos son pacientes con presión arterial sistólica de 100 mmHg o menor o en shock cardiogénico. Durante los 3 primeros días después del infarto, la dosis deberá reducirse si la presión arterial sistólica es de 120 mmHg o inferior. Las dosis de mantenimiento deberán reducirse a 5 mg o temporalmente a 2,5 mg si dicha presión arterial sistólica es de 100 mmHg o menor. Si la hipotensión persiste (presión arterial sistólica menor de 90 mmHg durante más de 1 hora) entonces se deberá suspender el tratamiento con LISINAL®.

Estenosis de las válvulas aórtica y mitral/Miocardiopatía hipertrófica

Al igual que el resto de los inhibidores de la ECA, LISINAL® deberá administrarse con precaución en pacientes con estenosis mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, tal como en la estenosis aórtica o la miocardiopatía hipertrófica.

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal (clearance de creatinina < 80 ml/min), deberá ajustarse la dosis inicial de LISINAL® según el clearance de creatinina del paciente (ver Tabla 1), y posteriormente en función de la respuesta al tratamiento. El control sistemático de las concentraciones sanguíneas de potasio y creatinina forma parte de la práctica médica normal en estos pacientes.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la hipotensión tras el inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA puede producir una alteración adicional de la función renal. En esta situación se ha comunicado insuficiencia renal aguda, habitualmente reversible.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o de la arteria en un riñón único, que han sido tratados con inhibidores de la ECA, se han observado incrementos de la concentración sanguínea de urea y creatinina séricas, normalmente reversibles con la suspensión del tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también estuviera presente hipertensión vascularrenal, existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal. En estos pacientes, el tratamiento se iniciará bajo estrecha vigilancia médica con dosis bajas y cuidadosa valoración de la dosis. Ya que el tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente a lo anteriormente mencionado, se deberá interrumpir su administración y la función renal se monitorizará durante las primeras semanas de tratamiento con LISINAL®.

Algunos pacientes hipertensos, sin aparente enfermedad vascularrenal preexistente, han desarrollado incrementos en la concentración sanguínea de urea y creatinina séricas, usualmente leves y transitorios, especialmente cuando el lisinopril se administró concomitantemente con un diurético. Esto es más probable en pacientes con alteración renal preexistente, pudiendo requerirse la reducción de la dosis y/o suspensión del diurético y/o el lisinopril.

En infarto agudo de miocardio, no se deberá iniciar el tratamiento con LISINAL® en pacientes con evidencia de disfunción renal, definida como una concentración de creatinina sérica superior a 177 micromol/l y/o proteinuria por encima de 500 mg/24 horas. Si dicha disfunción renal se desarrolla durante el tratamiento con LISINAL® (concentración de creatinina sérica superior a 265 micromol/l o el doble del valor pretratamiento) entonces el médico deberá considerar la retirada de LISINAL®.

Hipersensibilidad/Angioedema

Se ha comunicado ocasionalmente angioedema en la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluido el lisinopril. Esto puede aparecer en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con LISINAL® y establecerse un tratamiento y una vigilancia adecuados para asegurar la resolución completa de los síntomas antes de dar de alta a los pacientes. Incluso en los casos en los que se observa únicamente hinchazón de la lengua, sin dificultad respiratoria, los pacientes pueden precisar observación prolongada, ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticoides puede no ser suficiente. Se han comunicado muy raras veces fallecimientos por angioedema

asociado a edema laríngeo o de la lengua. Los pacientes con afectación de la lengua, glotis o laringe son proclives a sufrir obstrucción de la vía respiratoria, sobre todo los que tienen antecedentes de cirugía de las vías respiratorias. En estos casos deberá administrarse tratamiento de emergencia inmediatamente. Este tratamiento puede consistir en la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de una vía aérea abierta. El paciente deberá permanecer bajo vigilancia médica estrecha hasta la resolución completa y sostenida de los síntomas.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina producen una mayor tasa de angioedema en pacientes de raza negra que en el resto de los pacientes.

Los pacientes con un historial de angioedema no relacionado con terapia inhibitoria de la ECA, podrían tener un mayor riesgo de angioedema cuando son tratados con este grupo de fármacos.

Reacciones anafilactoides en pacientes en hemodiálisis

Se han comunicado reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a diálisis con membranas de alto flujo (por ej.: AN 69) y tratados simultáneamente con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes deberá considerarse la utilización de un tipo diferente de membrana de diálisis o diferente clase de agente antihipertensivo.

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

En raras ocasiones, los pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano han sufrido reacciones anafilactoides peligrosas para la vida. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento inhibitorio de la ECA antes de cada aféresis.

Desensibilización

Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante tratamiento de desensibilización (por ejemplo, picadura de himenópteros) han presentado reacciones anafilactoides sostenidas; en los mismos pacientes, esas reacciones se han evitado cuando los inhibidores de la ECA se suspendieron temporalmente, pero reaparecieron con la readministración inadvertida de la especialidad farmacéutica.

Insuficiencia hepática

Muy raramente, los inhibidores de la ECA se han asociado con un síndrome que comienza con ictericia colestásica o hepatitis y progresa a necrosis fulminante y (a veces) a la muerte; el mecanismo de este síndrome no se conoce. Los pacientes que reciben lisinopril y que desarrollan ictericia o elevaciones notables de las enzimas hepáticas deberán suspender el tratamiento con este fármaco y someterse a seguimiento médico adecuado.

Neutropenia/Agranulocitosis

Se han comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes que reciben inhibidores de la ECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia aparece ocasionalmente. La neutropenia y la agranulocitosis son reversibles tras la suspensión del inhibidor de la ECA. El lisinopril debe utilizarse con gran precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida o una combinación de estos factores, sobre todo si hay una alteración de la función renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollan infecciones graves, que en escasas situaciones no responden al tratamiento antibiótico intensivo. Si se utiliza LISINAL® en estos pacientes, se recomienda controlar de forma periódica los recuentos de leucocitos y deberá indicarse a los pacientes que comuniquen cualquier signo de infección.

Raza

Los inhibidores de la ECA producen una mayor tasa de angioedema en pacientes de raza negra que en el resto de los pacientes.

Como los demás inhibidores de la ECA, el lisinopril puede ser menos eficaz para disminuir la presión arterial en pacientes de raza negra que en el resto de los pacientes, posiblemente por una mayor prevalencia de estados de renina baja en la población hipertensa de raza negra.

Tos

Se ha comunicado tos con el empleo de inhibidores de la ECA. Típicamente, la tos es seca, de características irritativas, no productiva y persistente. Se puede presentar desde el inicio del tratamiento y hasta 3 meses de iniciado el mismo, y cesa después de suspenderlo. La tos inducida por los inhibidores de la ECA deberá considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/Anestesia

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

Hiperkalemia

Se han observado elevaciones de la concentración sérica de potasio en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido el lisinopril. Los pacientes con riesgo de desarrollar hiperkalemia comprenden aquellos con insuficiencia renal, diabetes mellitus o los que reciben simultáneamente diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, o los pacientes que toman otros fármacos que se asocian con un aumento del potasio sérico (por ej.: heparina). Si se considera adecuada la utilización simultánea de los anteriores agentes, se recomienda un monitoreo regular de la concentración sérica de potasio.

Pacientes diabéticos

En pacientes diabéticos tratados con agentes antidiabéticos orales o insulina deberá vigilarse estrechamente el control glucémico durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA.

Embarazo y lactancia

El lisinopril no deberá utilizarse durante el primer trimestre del embarazo. LISINAL® está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Cuando se detecta embarazo, deberá suspenderse el tratamiento con lisinopril tan pronto como sea posible. Durante la lactancia, no se recomienda el empleo de lisinopril.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción Diuréticos

Cuando se añade un diurético al tratamiento de un paciente que está recibiendo lisinopril, el efecto antihipertensivo es habitualmente adicional. En los pacientes en tratamiento con diuréticos y especialmente en los que el tratamiento diurético ha sido recientemente instituido, ocasionalmente se puede producir una excesiva reducción de la presión arterial al administrar concomitantemente lisinopril. Se puede minimizar la posibilidad de hipotensión sintomática con LISINAL® suspendiendo el diurético antes de administrarlo.

Suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio

Aunque en los estudios clínicos el potasio sérico permaneció generalmente dentro de los límites normales, se ha producido hiperkalemia en algunos pacientes. Son factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia: insuficiencia renal, diabetes mellitus y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ej.: espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio; la utilización de cualquiera de éstos, particularmente en pacientes con alteración de la función renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. Si se administra LISINAL® con un diurético perdedor de potasio, puede reducirse la hipokalemia inducida por el diurético.

Litio

Durante la administración simultánea de litio e inhibidores de la ECA se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad. La utilización simultánea de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio y potenciar la ya aumentada toxicidad del litio con los inhibidores de la ECA. No se recomienda la utilización de LISINAL® con litio, pero si se considera necesaria esta combinación deberá realizarse un control cuidadoso de los niveles séricos de litio.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINes), incluido ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/día

La administración crónica de AINes puede reducir el efecto antihipertensivo de un inhibidor de la ECA. Los AINes y los inhibidores de la ECA ejercen un efecto aditivo sobre el aumento del potasio sérico y pueden ocasionar un deterioro de la función renal. Estos efectos suelen ser reversibles. Puede aparecer en raras ocasiones insuficiencia renal aguda, sobre todo en pacientes con función renal comprometida, como ancianos o pacientes deshidratados.

Otros agentes antihipertensivos

La utilización simultánea de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores del lisinopril. El empleo concomitante con nitroglicerina y otros nitratos u otros vasodilatadores puede disminuir aún más la presión arterial.

Antidepresivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos

La utilización simultánea de ciertos medicamentos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la ECA puede producir una disminución adicional de la presión arterial.

Simpaticomiméticos

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

Antidiabéticos

Los estudios epidemiológicos han indicado que la utilización simultánea de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas y agentes antidiabéticos orales) puede producir un aumento del efecto hipoglucemiante con riesgo de hipoglucemia. Parece que es más probable que ocurra este fenómeno durante las primeras semanas

de tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, betabloqueantes y nitratos LISINAL® puede utilizarse junto con ácido acetilsalicílico (con dosis cardiológicas), trombolíticos, betabloqueantes y/o nitratos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

LISINAL® no deberá utilizarse durante el primer trimestre del embarazo. Cuando se planea o se confirme un embarazo, se cambiará a un tratamiento alternativo lo antes posible. En humanos no se han realizado estudios controlados con inhibidores de la ECA, pero en un número limitado de casos con exposición potencialmente tóxica durante el primer trimestre del embarazo no parecen haberse manifestado malformaciones compatibles con fetotoxicidad humana, como se describe más adelante.

LISINAL® está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo.

Se sabe que la exposición prolongada a un inhibidor de la ECA durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperkalemia).

En caso de exposición al lisinopril durante el segundo trimestre del embarazo, se recomienda un estudio ecográfico de la función renal y del cráneo.

Los recién nacidos a cuyas madres se les haya administrado lisinopril deberán ser observados estrechamente en cuanto a hipotensión, oliguria e hiperkalemia. El lisinopril atraviesa la placenta, y se ha eliminado de la circulación neonatal por diálisis peritoneal con algún beneficio clínico y, en teoría, podría eliminarse mediante exanguinotransfusión.

Lactancia

El lisinopril se excreta en la leche de ratas lactantes; no se conoce si se excreta en la leche humana. No se recomienda el uso de LISINAL® en mujeres que amamantan.

Uso en pediatría

No se han establecido por completo la eficacia y la seguridad en niños; por lo tanto, no se recomienda el uso en la edad pediátrica.

Uso en ancianos

En los estudios clínicos no hubo cambios relacionados con la edad en el perfil de eficacia y seguridad del fármaco. No obstante, cuando la edad avanzada se asocia con disminución de la función renal, deberán utilizarse las directrices establecidas en la Tabla 1 para determinar la dosis inicial de LISINAL®. Posteriormente, la dosis deberá ajustarse según la respuesta de la presión arterial.

Uso en pacientes con trasplante renal

No existe experiencia en la administración de LISINAL® en pacientes con trasplante renal reciente; por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con LISINAL®.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

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

EFFECTOS COLATERALES Y SECUNDARIOS

Durante el tratamiento con lisinopril y otros inhibidores de la ECA se han observado y comunicado las siguientes reacciones adversas con las frecuencias indicadas a continuación: muy frecuentes ($\geq 10\%$), frecuentes ($\geq 1\%$, $< 10\%$), poco frecuentes ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), raras ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), muy raras ($< 0,01\%$) incluyendo informes de casos aislados.

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Raros: disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito. **Muy raros:** depresión de la médula ósea, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia hemolítica, linfadenopatía, enfermedad autoinmune.

Trastornos del metabolismo y nutricionales

Muy raros: hipoglucemia.

Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos

Frecuentes: mareo, cefalea.

Poco frecuentes: alteraciones del estado de ánimo, parestesia, vértigo, alteraciones del sentido del gusto, trastornos del sueño.

Raros: confusión mental.

Muy raros: neuropatía periférica.

Trastornos cardíacos y vasculares

Frecuentes: efectos ortostáticos (incluida hipotensión).

Poco frecuentes: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo, palpitaciones, taquicardia, fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: tos.

Poco frecuentes: rinitis.

Muy raros: broncospasmo, sinusitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

Trastornos digestivos

Frecuentes: diarrea, vómitos.

Poco frecuentes: náuseas, dolor abdominal e indigestión.

Raros: sequedad de boca.

Muy raros: pancreatitis, angioedema intestinal, hepatitis (hepatocelular o colestásica), ictericia.

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción, prurito.

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

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

Se ha comunicado un complejo sintomático que puede incluir una o más de las siguientes situaciones: fiebre, vasculitis, mialgia, artralgia/artritis, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, eritrosedimentación elevada, eosinofilia y leucocitosis, erupción cutánea, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: disfunción renal.

Raros: uremia, insuficiencia renal aguda.

Muy raros: oliguria/anuria.

Trastornos del sistema reproductor y mama

Poco frecuentes: impotencia.

Raros: ginecomastia.

Trastornos generales

Poco frecuentes: fatiga, astenia.

Determinaciones de laboratorio

Poco frecuentes: aumento de la urea sanguínea, aumento de la creatinina sérica, aumento de las enzimas hepáticas, hiperkalemia.

Raros: aumento de la bilirrubina sérica, hiponatremia.

SOBREDOSIFICACION

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

El tratamiento recomendado de la sobredosis es la infusión intravenosa de suero fisiológico. Si se produce hipotensión, deberá colocarse al paciente en posición de shock. En caso de estar disponible, también puede considerarse el tratamiento con una infusión de angiotensina II y/o catecolaminas intravenosas. Si la administración es reciente, se tomarán medidas para eliminar el lisinopril (por ej.: inducción del vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico). Puede eliminarse el lisinopril de la circulación general mediante hemodiálisis. Deberán controlarse con frecuencia los signos vitales y las concentraciones séricas de electrolitos y creatinina. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "**Dr. Ricardo Gutiérrez**"

Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital General de Niños "**Dr. Pedro de Elizalde**"

Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "**Prof. A. Posadas**"

Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Hospital de Pediatría "**Sor María Ludovica**"

Tel.: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

LISINAL® 10 mg: envases con 30 comprimidos.

LISINAL® 20 mg: envases con 30 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, en ambiente seco y evitar las temperaturas extremas.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 10.07.