

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lisinopril Idroclorotiazide Teva 20 mg/12,5 mg compresse

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene lisinopril diidrato equivalente a lisinopril 20 mg e idroclorotiazide 12,5 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa.

Compresse ovali bianche, leggermente arcuate, recanti la scritta "LZ 20" impressa su un lato e la linea di frattura sull'altro.

La linea di frattura è solo per facilitare la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Lisinopril Idroclorotiazide Teva in associazione a dose fissa (20 mg lisinopril e 12,5 mg idroclorotiazide) è indicato per i pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con lisinopril in monoterapia (o idroclorotiazide in monoterapia).

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La selezione di una idonea dose antiipertensiva di lisinopril e idroclorotiazide dipenderà dalla valutazione clinica del paziente.

Lisinopril/idroclorotiazide deve essere assunto una volta al giorno.

La somministrazione dell'associazione fissa di lisinopril e idroclorotiazide è solitamente consigliata dopo la titolazione delle dosi dei singoli componenti.

Se clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia alla combinazione fissa.

Le compresse da 20 mg/12,5 mg possono essere somministrate ai pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da lisinopril 20 mg in monoterapia.

Non superare la dose giornaliera massima di 40 mg di lisinopril/25 mg di idroclorotiazide.

#### *Terapia diuretica precedente*

La terapia diuretica deve essere interrotta due-tre giorni prima di iniziare il trattamento con lisinopril/idroclorotiazide. Qualora ciò non fosse possibile sarà necessario iniziare il trattamento con lisinopril in monoterapia a una dose di 2,5 mg.

#### Popolazioni speciali

#### *Compromissione della funzionalità renale*

L'associazione lisinopril/idroclorotiazide è controindicata per i pazienti affetti da grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min). In pazienti con una clearance della creatinina tra 30 e 80 ml/min può essere usata solo dopo la titolazione dei singoli componenti.

La dose iniziale di lisinopril consigliata come monoterapia per questi pazienti è 5-10 mg (vedere il paragrafo 4.4).

#### *Anziani*

Studi clinici sull'associazione di lisinopril e idroclorotiazide non hanno evidenziato correlazione tra età dei pazienti e cambiamenti di efficacia e tollerabilità. Vedere il precedente paragrafo relativo a "Compromissione della funzionalità renale".

#### *Popolazione pediatrica*

L'efficacia e la sicurezza di lisinopril/idroclorotiazide nei bambini non sono state stabilite.

### **4.3 Controindicazioni**

- Anamnesi di ipersensibilità alla sostanza attiva o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri inibitori convertitori degli enzimi dell'angiotensina - (ACE).
- Ipersensibilità alla idroclorotiazide o ad altri medicinali sulfonamidici.
- Anamnesi di edema angioneurotico conseguente a precedente trattamento con ACE-inibitore.
- Edema angioneurotico ereditario o idiopatico.
- Grave alterazione renale (clearance della creatinina <30 ml/min).
- Anuria
- Grave insufficienza epatica.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Lisinopril Idroclorotiazide Teva con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Lisinopril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Lisinopril

##### *Ipotensione sintomatica*

In pazienti con ipertensione non complicata, raramente è stata osservata ipotensione sintomatica. In pazienti ipertesi trattati con lisinopril, è più probabile che si verifichi ipotensione in pazienti che hanno subito una perdita di volume, ad esempio in seguito a terapia diuretica, restrizione di sali nella dieta, dialisi, diarrea o vomito o con una grave ipertensione renina-dipendente (vedere il paragrafo 4.5 e il paragrafo 4.8). E' stata osservata ipotensione sintomatica nei pazienti con insufficienza cardiaca accompagnata o meno da insufficienza renale. Ciò può verificarsi con maggior probabilità nei pazienti che hanno gradi più severi di insufficienza cardiaca, come risulta dall'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, iponatremia o alterata funzione renale.

Determinazione regolare di elettroliti sierici deve essere effettuato ad intervalli appropriati in tali pazienti. Per i pazienti maggiormente a rischio di ipotensione sintomatica si deve effettuare un attento monitoraggio sotto stretto controllo medico della fase iniziale della terapia e della regolazione del dosaggio. Particolari considerazioni si riferiscono anche a pazienti affetti da cardiopatia ischemica o cerebrovasculopatia, perché una diminuzione eccessiva della pressione potrebbe causare un infarto miocardico o un evento cerebrovascolare.

Se si verifica ipotensione, si deve porre il paziente in posizione supina e, se necessario, praticare un'infusione endovenosa utilizzando soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione all'impiego di ulteriori dosi. Dopo il ripristino di un efficace volume del sangue e della pressione, può essere possibile una ripresa della terapia a dosaggio ridotto, o uno dei due componenti può essere utilizzato in modo appropriato da solo.

In alcuni pazienti con pressione arteriosa normale o bassa affetti da insufficienza cardiaca, il trattamento con lisinopril può causare un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa sistemica. Si tratta, tuttavia, di un effetto previsto, e di solito non è necessario interrompere la

terapia. Se l'ipotensione diventa sintomatica, si deve ridurre la dose o interrompere il trattamento con lisinopril.

#### *Stenosi dell'aorta e della valvola mitralica/cardiomiopatia ipertrofica*

Come avviene con altri ACE-inibitori, il lisinopril deve essere somministrato con cautela nei pazienti con stenosi della valvola mitralica e ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, come ad esempio stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

#### *Compromissione della funzionalità renale*

Vedere il paragrafo 4.2.

In pazienti con insufficienza cardiaca, l'ipotensione che si verifica dopo l'inizio del trattamento con ACE-inibitori può causare un ulteriore deterioramento della funzionalità renale. In questo caso è stata segnalata insufficienza renale acuta, generalmente reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o con stenosi dell'arteria renale in monorene, che sono stati trattati con ACE-inibitori, sono stati riscontrati aumenti dei livelli di urea nel sangue e di creatinina nel siero, che scompaiono solitamente con l'interruzione della terapia. Ciò è particolarmente probabile in pazienti che presentano insufficienza renale. Se è presente anche ipertensione renovascolare vi è un rischio maggiore di grave ipotensione e insufficienza renale. Per questi pazienti il trattamento dovrà essere iniziato sotto stretto controllo medico con dosi basse e una titolazione accurata della dose. Poiché il trattamento con diuretici può essere un fattore che contribuisce a quanto detto sopra, tale trattamento deve essere interrotto e deve essere monitorata la funzionalità renale durante le prime settimane di terapia con lisinopril.

Alcuni pazienti ipertesi senza alcuna apparente patologia renale pre-esistente hanno sviluppato un aumento dei livelli di urea ematica e di creatinina nel siero, solitamente limitato e transitorio, in particolare quando il trattamento con lisinopril è stato associato a un diuretico. È più probabile che questo accada in pazienti con compromissione renale preesistente. Può essere necessario ridurre la dose e/o interrompere la somministrazione del diuretico e/o di lisinopril.

#### *Pazienti che hanno subito un trapianto renale*

Non devono essere utilizzati, in quanto non vi sono esperienze con lisinopril per i pazienti sottoposti a recente intervento di trapianto renale.

#### *Ipersensibilità/angioedema*

Raramente in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, lisinopril compreso, sono stati segnalati angioedema al viso, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe. Ciò può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi è necessario interrompere immediatamente la terapia con lisinopril e istituire un trattamento e un monitoraggio appropriati per poter garantire la regressione completa dei sintomi prima di dimettere il paziente. Anche nei casi in cui è presente solo gonfiore della lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti potrebbero richiedere osservazione prolungata perché il trattamento con antiistaminici e corticosteroidi potrebbe non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati segnalati casi con esiti fatali dovuti ad angioedema associato con edema della laringe o edema della lingua. I pazienti che presentano coinvolgimento di lingua, glottide o laringe, possono andare incontro a ostruzione delle vie aeree, in particolare i pazienti con una storia clinica di interventi chirurgici alle vie aeree. In tali casi deve essere prontamente somministrata una terapia di emergenza. Ciò può comprendere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve restare sotto stretto controllo medico finché non si sia verificata una completa e durevole regressione dei sintomi.

ACE inibitori causano una maggiore incidenza di angioedema nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non neri.

I pazienti con anamnesi di angioedema non correlato a terapia con ACE-inibitori sono maggiormente a rischio di sviluppare angioedema durante il trattamento con ACE-inibitori (vedere il paragrafo 4.3).

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di lisinopril. Il trattamento con lisinopril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

#### *Reazioni anafilattoidi in pazienti emodializzati*

L'uso di lisinopril-idroclorotiazide non è indicato nei pazienti che richiedono dialisi per insufficienza renale. Reazioni anafilattoidi in pazienti sottoposti ad alcune procedure di emodialisi (per es. con le membrane ad alto flusso AN 69 e durante l'aferesi di lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato) e trattati in concomitanza con un ACE-inibitore. In tali pazienti si deve considerare l'opportunità di usare un diverso tipo di membrana per dialisi o una diversa classe di antiipertensivi.

#### *Reazioni anafilattoidi durante aferesi di lipoproteine a bassa densità (LDL)*

In rare occasioni, i pazienti che assumono ACE-inibitori durante l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato hanno sviluppato reazioni anafilattoidi tali da risultare in pericolo di vita. Tali sintomi potrebbero essere evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con ACE-inibitori prima di ogni seduta di aferesi.

#### *Desensibilizzazione*

Alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori durante trattamento di desensibilizzazione (per esempio al veleno di imenotteri) sono andati incontro a reazioni anafilattoidi prolungate. Negli stessi pazienti, è stato possibile evitare tali reazioni quando la terapia con ACE-inibitori è stata temporaneamente interrotta, ma sono ricomparse in seguito a una nuova, involontaria somministrazione di tali farmaci.

#### *Patologia epatica*

Raramente, gli ACE-inibitori sono stati associati a una sindrome che inizia con ittero colestatico o epatite e progredisce fino a necrosi epatica fulminante e (talvolta) decesso. L'esatto meccanismo di tale sindrome non è noto. I pazienti trattati con lisinopril-idroclorotiazide che sviluppino ittero o un marcato aumento degli enzimi epatici devono sospendere il trattamento con lisinopril idroclorotiazide ed essere sottoposti a un adeguato trattamento medico.

#### *Neutropenia/agranulocitosi*

In pazienti trattati con ACE-inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. In pazienti con funzione renale normale senza altri fattori complicanti, la neutropenia si verifica raramente. La neutropenia e l'agranulocitosi si risolvono in seguito a sospensione del trattamento con ACE-inibitori. Il lisinopril deve essere usato con estrema cautela in pazienti con collagenopatia vascolare, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide o che presentino un insieme di questi fattori complicanti, in particolare se affetti da una preesistente compromissione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato serie infezioni che, in alcuni casi, non hanno risposto a una terapia intensiva con antibiotici. Se si usa lisinopril in questi pazienti, è opportuno effettuare un monitoraggio periodico della conta leucocitaria e si deve istruire i pazienti a segnalare eventuali segni di infezione.

#### *Razza*

Gli ACE-inibitori causano una frequenza più elevata di angioedema in pazienti di razza nera rispetto a quelli di altre razze.

Come con altri ACE-inibitori, il lisinopril sembra essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa nelle persone di razza nera rispetto a quelle di altre razze, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di una condizione di livelli di renina ridotti nella popolazione ipertesa di razza nera.

#### *Tosse*

Con l'uso di ACE-inibitori è stata segnalata tosse. Si tratta tipicamente di una tosse non produttiva, persistente, che si risolve con la sospensione della terapia. La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere considerata nell'ambito della diagnosi differenziale della tosse.

#### *Intervento chirurgico/Anestesia*

Nei pazienti che devono essere sottoposti a un intervento chirurgico importante o durante l'anestesia con agenti ipotensivi, il lisinopril può bloccare la formazione di angiotensina II in seguito al rilascio compensativo di renina. L'ipotensione verificatasi a causa di tale meccanismo può essere corretta mediante espansione della volemia.

#### *Potassio sierico*

In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso lisinopril, sono stati osservati aumenti del potassio sierico. I pazienti a rischio di iperkaliemia sono quelli affetti da insufficienza renale, diabete mellito, ipoaldosteronismo.

Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con una funzione renale compromessa e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, trimetoprim o cotrimossazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo, e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

Qualora l'uso concomitante dei farmaci suddetti fosse ritenuto opportuno, si raccomanda il monitoraggio regolare del potassio sierico (vedere il paragrafo 4.5).

#### *Pazienti diabetici*

In pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina, il controllo della glicemia deve essere tenuto sotto stretto controllo nel primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere il paragrafo 4.5).

#### *Litio*

Generalmente l'associazione di litio e lisinopril non è raccomandata (vedere il paragrafo 4.5).

#### *Gravidanza*

La terapia con ACE-inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE-inibitore.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere i paragrafi 4.3 e 4.6).

#### *Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)*

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

#### *Idroclorotiazide*

##### *Compromissione della funzionalità renale*

In pazienti con insufficienza renale, le tiazidi possono precipitare i livelli di azotemia. In pazienti con funzionalità renale compromessa si possono verificare effetti cumulativi dei farmaci. Se si sviluppa insufficienza renale progressiva, caratterizzata da un aumento dei livelli di azoto non proteico, è necessaria un'attenta valutazione della terapia, e deve essere presa in considerazione un'interruzione del trattamento con i diuretici (vedere il paragrafo 4.3).

##### *Compromissione della funzionalità epatica*

Le tiazidi devono essere usate con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa o disturbi progressivi della funzione epatica, poiché lievi alterazioni dell'equilibrio di liquidi ed elettroliti possono indurre coma epatico (vedere il paragrafo 4.3).

##### *Effetti metabolici ed endocrini*

La terapia con tiazidi può compromettere la tolleranza al glucosio. Può essere richiesto un aggiustamento della dose di insulina o di ipoglicemizzanti orali. Durante il trattamento con tiazidi, un diabete mellito latente può evolversi in diabete manifesto.

Aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati alla terapia con diuretici tiazidici. La terapia con tiazidici può precipitare in iperuricemia e/o gotta in alcuni pazienti.

##### *Squilibri elettrolitici*

Come avviene per tutti i pazienti trattati con diuretici, deve essere effettuata periodicamente la determinazione degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati.

Le tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, possono causare squilibrio dei liquidi e degli elettroliti (ipokaliemia, iponatriemia e alcalosi ipocloremica). Segni indicatori dello squilibrio di liquidi ed elettroliti sono secchezza delle fauci, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolori muscolari o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali come ad esempio nausea e vomito.

Iponatriemia da diluizione può verificarsi in pazienti edematosi nella stagione calda. Deficienza di cloruro è generalmente lieve e non richiede trattamento. I diuretici tiazidici hanno dimostrato di aumentare le escrezioni urinarie di magnesio, che possono risultare in ipomagnesiemia.

Sebbene con l'uso di diuretici tiazidici si possa sviluppare ipokaliemia, l'uso concomitante di lisinopril può ridurre l'ipokaliemia indotta da diuretici. La possibilità di ipokaliemia è maggiore per i pazienti con cirrosi epatica, i pazienti che manifestano rapida diuresi, i pazienti che assumono dosi orali inadeguate di elettroliti e i pazienti trattati in concomitanza con corticosteroidi o ormone adrenocorticotropo (ACTH) (vedere il paragrafo 4.5).

Le tiazidi possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e può causare un lieve aumento dei livelli sierici di calcio anche in assenza di noti disturbi del metabolismo del calcio. L'ipercalcemia marcata può essere un'evidenza di iperparatiroidismo latente. La somministrazione di tiazidi deve essere interrotta prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

##### *Cancro della pelle non melanoma*

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare

immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

*Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario:*

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso.

I sintomi comprendono diminuzione dell'acuità visiva ad insorgenza acuta o dolore oculare e, in genere si manifestano entro ore fino a settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nel sospendere l'assunzione del farmaco il più rapidamente possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Un'anamnesi di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline può considerarsi fattore di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso.

*Altro*

Nei pazienti trattati con tiazidici, l'ipersensibilità con o senza anamnesi clinica di asma bronchiale o allergica. È stata segnalata l'attivazione o esacerbazione di lupus eritematoso sistemico con l'uso di tiazidi.

*Lisinopril/idroclorotiazide*

*Ipotensione e squilibrio fluidi/elettroliti*

A volte si può manifestare ipotensione sintomatica in seguito all'assunzione della prima dose di lisinopril/idroclorotiazide. Nei pazienti ipertesi, il rischio di ipotensione è maggiore in presenza di squilibrio di liquidi e di elettroliti (come ad esempio perdita di volume, iponatriemia, alcalosi ipocloremica, ipomagnesiemia o ipokaliemia) che può insorgere in seguito a terapia diuretica, dieta iposodica o dialisi, o durante diarrea o vomito concomitanti. In questi pazienti i livelli di elettroliti nel siero devono essere controllati regolarmente.

L'inizio della terapia e la regolazione della dose per i pazienti maggiormente a rischio di ipotensione sintomatica devono avvenire sotto stretto controllo medico.

È necessario prestare particolare attenzione nel trattamento di pazienti affetti da cardiopatia ischemica o cerebrovasculopatia, poiché un calo eccessivo di pressione arteriosa può indurre infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare.

In caso di grave ipotensione, porre il paziente in posizione di shock e, se necessario, praticare tempestivamente un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una reazione ipotensiva transitoria non costituisce una controindicazione alla somministrazione di ulteriori dosi. Quando la volemia e la normale pressione arteriosa saranno state efficacemente ripristinate, sarà probabilmente possibile riprendere il trattamento con una dose più bassa o semplicemente proseguire la terapia con uno solo dei due componenti.

Così come per altri vasodilatatori, è necessario usare cautela nella somministrazione di lisinopril/idroclorotiazide a pazienti che presentano stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

*Compromissione della funzionalità renale*

Le tiazidi sono inefficaci per i pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min (in altre parole, insufficienza renale moderata o grave) (vedere il paragrafo 4.3).

Lisinopril/idroclorotiazide non deve essere somministrato a pazienti con una clearance della creatinina di 30-80 ml/minuto finché risulti evidente dall'aggiustamento delle dosi dei singoli componenti che è necessaria la somministrazione delle dosi previste dalla preparazione in associazione.

Alcuni pazienti che non presentavano un chiaro disturbo renovascolare pre-esistente hanno sviluppato un lieve e transitorio incremento del contenuto di urea ematica e creatinina sierica in

seguito alla somministrazione concomitante di lisinopril e di un diuretico. Se ciò si verifica durante il trattamento con lisinopril/idroclorotiazide, il trattamento deve essere interrotto. E' possibile ripristinare il trattamento a un dosaggio ridotto; se appropriato, uno dei componenti può essere usato da solo.

Precedente terapia diuretica

La terapia diuretica deve essere interrotta per 2-3 giorni prima di iniziare con lisinopril-idroclorotiazide. Se ciò non è possibile, il trattamento deve essere iniziato con lisinopril da solo, in una dose di 5 mg.

*Rischio di ipokaliemia*

La combinazione di un ACE-inibitore e una tiazide non esclude la possibilità di insorgenza di ipokaliemia. È necessario effettuare controlli regolari dei livelli di potassio.

*Neutropenia/agranulocitosi*

La somministrazione dell'associazione a dose fissa di lisinopril e idroclorotiazide deve essere interrotta in caso di neutropenia accertata o sospetta (neutrofilii inferiori a 1000/mm<sup>3</sup>).

*Test anti-doping*

L'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale potrebbe produrre un risultato positivo nei test anti-doping.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Sono state segnalate le seguenti interazioni tra lisinopril/idroclorotiazide compresse, altri ACE-inibitori o prodotti che contengono idroclorotiazide.

*Lisinopril*

*Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone*

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

*Diuretici*

Se viene aggiunto un diuretico al trattamento di un paziente che sta assumendo lisinopril, l'effetto antiipertensivo è generalmente additivo.

I pazienti che stanno già assumendo diuretici, e in particolare quelli per i quali la terapia con diuretici è stata istituita recentemente, possono avvertire in qualche caso un eccessivo calo di pressione arteriosa in seguito all'aggiunta di lisinopril. La possibilità di insorgenza di ipotensione sintomatica con lisinopril può essere ridotta al minimo interrompendo l'assunzione del diuretico prima di iniziare il trattamento con lisinopril (vedere il paragrafo 4.4).

*Diuretici risparmiatori del potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio*

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con lisinopril si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare lisinopril in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico



risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di lisinopril con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

#### *Ciclosporina*

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

L'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina aumenta il rischio di insufficienza renale.

#### *Eparina*

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

#### *Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) incluso acido acetilsalicilico = 3 g/die*

La somministrazione cronica di FANS (compresi inibitori selettivi della cicloossigenasi-2) può ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE-inibitori. I FANS e gli ACE-inibitori possono esercitare un effetto additivo sull'aumento dei livelli sierici di potassio e possono determinare un peggioramento della funzionalità renale. Tali effetti sono di solito reversibili. Raramente può verificarsi un'insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con compromissione della funzione renale come gli anziani o i soggetti disidratati.

#### *Oro*

Reazioni nitritoidi (sintomi di vasodilatazione inclusi vampate di calore, nausea, vertigini e ipotensione, che possono essere molto gravi) a seguito di oro iniettabile (per esempio, aurotiomato di sodio) sono stati segnalati più frequentemente nei pazienti sottoposti a terapia con ACE-inibitori.

#### *Altri medicinali antiipertensivi*

L'impiego concomitante di questi medicinali può aumentare gli effetti ipotensivi del lisinopril. L'impiego concomitante di nitroglicerina e altri nitrati o altri vasodilatatori può ulteriormente ridurre la pressione arteriosa.

#### *Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici*

L'impiego concomitante di alcuni anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici con gli ACE-inibitori può determinare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa (vedere il paragrafo 4.4).

#### *Simpatomimetici*

I simpatomimetici possono ridurre gli effetti ipotensivi degli ACE-inibitori; i pazienti devono essere attentamente monitorati.

#### *Antidiabetici*

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e di antidiabetici (insuline, ipoglicemizzanti orali) possa aumentare l'effetto ipoglicemizzante con conseguente rischio di ipoglicemia. Questo effetto si verifica con maggiore probabilità nelle prime settimane di terapia combinata e nei pazienti con compromissione renale.

#### *Nitrati, acido acetilsalicilico, trombolitici e/o beta-bloccanti*

Il lisinopril può essere assunto in concomitanza con acido acetilsalicilico (a dosi cardiologiche), trombolitici, beta-bloccanti e/o nitrati.

#### *Allopurinolo*

La somministrazione concomitante di ACE-inibitori e allopurinolo aumenta il rischio di insufficienza renale e può condurre a un aumento del rischio di leucopenia.

#### *Lovastatina*

L'uso concomitante di ACE-inibitori e lovastatina aumenta il rischio di iperkaliemia.

#### *Procainamide, farmaci citostatici, immunosoppressori*

La somministrazione concomitante di ACE-inibitori può aumentare il rischio di leucopenia (vedere il paragrafo 4.4).

#### *Emodialisi*

L'uso di lisinopril/idroclorotiazide è sconsigliato per i pazienti che devono essere dializzati, poiché è stata segnalata un'elevata incidenza di reazioni anafilattoidi in pazienti dializzati con membrane a flusso elevato e trattati in concomitanza con un ACE-inibitore. È necessario evitare tale associazione.

#### *Medicinali che aumentano il rischio di angioedema*

L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

#### *Idroclorotiazide*

##### *Amfotericina B (parenterale), carbenoxolone, corticosteroidi, corticotropina (ACTH) o lassativi stimolanti*

L'idroclorotiazide può causare squilibri elettrolitici, in particolare ipokaliemia.

##### *Sali di calcio*

Un aumento della calcemia conseguentemente a escrezione ridotta si può verificare in seguito a somministrazione con diuretici tiazidici.

##### *Glicosidi cardiaci*

C'è un aumentato rischio di intossicazione da digitale accompagnato da ipokaliemia indotta da tiazide.

##### *Colestiramina e colestipolo*

Possono ritardare o ridurre l'assorbimento di idroclorotiazide. Pertanto, i diuretici sulfonamidici devono essere assunti almeno 1 ora prima, o 4-6 ore dopo l'assunzione di questi agenti.

##### *Miorilassanti non-depolarizzanti (per esempio, tubocurarina cloruro)*

L'effetto di questi farmaci può essere potenziato da idroclorotiazide.

##### *Torsioni di punta indotte da medicinali*

A causa del rischio di ipokaliemia, la concomitante somministrazione di idroclorotiazide e medicinali che inducono torsioni di punta per esempio alcuni antiaritmici, alcuni antipsicotici e altri farmaci che notoriamente inducono torsioni di punta, devono essere utilizzati con cautela.

##### *Sotalolo*

L'ipokaliemia indotta da tiazide può aumentare il rischio di aritmie indotte da sotalolo.

#### *Lisinopril/idroclorotiazide*

##### *Litio*

Durante la somministrazione concomitante di litio e ACE-inibitori sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. L'impiego concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità indotta da litio e incrementare ulteriormente il rischio già aumentato di effetti tossici indotti da litio associato all'uso di ACE-inibitori. Si sconsiglia

l'impiego di lisinopril in associazione con il litio, ma, se l'associazione è necessaria, si deve eseguire un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere il paragrafo 4.4).

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### *Gravidanza*

#### *ACE inibitori*

L'uso degli ACE-inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere il paragrafo 4.4). L'uso degli ACE-inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE-inibitore.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE-inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere il paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE-inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto ACE-inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

Il lisinopril, che oltrepassa la placenta, è stato rimosso dal circolo del neonato, con un certo beneficio clinico, mediante dialisi peritoneale e può in teoria essere eliminato per exsanguinotrasfusione.

#### *Idroclorotiazide*

C'è limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo farmacologico d'azione l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento potrebbe essere usato.

### *Allattamento*

#### *ACE inibitori*

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso del Lisinopril/Idroclorotiazide Teva 20 mg/12,5 mg compresse durante l'allattamento, Lisinopril/Idroclorotiazide Teva 20 mg/12,5 mg compresse non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

#### *Idroclorotiazide*

Idroclortiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I diuretici tiazidici ad alte dosi provocano intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di Lisinopril/Idroclortiazide Teva 20 mg/12,5 mg compresse durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se Lisinopril/Idroclortiazide Teva 20 mg/12,5 mg compresse viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili. Sono inoltre stati osservati ipersensibilità a farmaci sulfonamidici e ittero nucleare.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Come con altri antipertensivi, prodotti combinati lisinopril-idroclortiazide possono avere un lievi a moderati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Particolarmente all'inizio del trattamento o quando si modifica la dose, e anche se il farmaco viene assunto in associazione con alcool, ma questi effetti sono legati alla sensibilità del singolo soggetto.

In caso di guida di veicoli o uso di macchinari si deve tenere in considerazione che occasionalmente capogiri o stanchezza possono verificarsi.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici hanno evidenziato che gli effetti indesiderati della preparazione in associazione sono simili a quelli già segnalati per lisinopril e idroclortiazide assunti separatamente.

Durante il trattamento con lisinopril e/o idroclortiazide sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati con la frequenza indicata qui di seguito: molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1000, <1/100), raro (>1/10.000, <1/1000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le reazioni avverse più comunemente riportate ADRs sono tosse, capogiri, ipotensione, mal di testa che possono verificarsi nel 1-10% dei pazienti trattati. Negli studi clinici, gli effetti collaterali sono stati in genere lievi e transitori, e nella maggior parte dei casi non hanno richiesto l'interruzione della terapia.

##### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Non comuni: gotta.

##### *Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici*

Comune: capogiri, che solitamente rispondono alla riduzione della dose e raramente rendono necessaria l'interruzione della terapia; cefalea, affaticamento.

Non comune: parestesia, astenia.

##### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Comune: tosse secca e persistente, che scompare in seguito a interruzione della terapia.

##### *Patologie cardiache e patologie vascolari*

Comune: ipotensione, inclusa ipotensione ortostatica.

Non comune: palpitazioni, dolori al torace, spasmi muscolari e debolezza muscolare.

##### *Patologie gastrointestinali*

Non comune: diarrea, nausea, vomito, indigestione, pancreatite, secchezza delle fauci.

##### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Non comune: eruzione cutanea.

Raro: edema angioneurotico di viso, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe (vedere il paragrafo 4.4).

##### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Non comune: impotenza.

*Varie*

Raro: un complesso di sintomi che consiste in uno o più tra i seguenti: febbre, vasculite, mialgia, artralgia o artrite, positività per gli anticorpi antinucleo, aumento della VES, eosinofilia, leucocitosi, eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

*Esami diagnostici*

Raramente le fluttuazioni dei valori di laboratorio sono risultate clinicamente significative. Occasionalmente sono stati segnalati iperglicemia, iperuricemia, iperkaliemia o ipokaliemia. Nel corso del trattamento con tiazide si possono osservare incrementi delle concentrazioni di colesterolo e trigliceridi nel sangue. Un lieve incremento dei livelli di urea nel sangue e di creatinina sierica sono solitamente riscontrati nei pazienti che non presentano anamnesi di funzionalità renale ridotta. Quando si osserva un incremento, questo solitamente scompare dopo l'interruzione del trattamento. È stata segnalata mielosoppressione, manifestatasi quale anemia e/o trombocitopenia e/o leucopenia. In rari casi è segnalata agranulocitosi, ma non è stato possibile determinare una chiara relazione con la preparazione in associazione. Sono state frequentemente rilevate lievi diminuzioni di emoglobina ed ematocrito, in pazienti affetti da ipertensione, ma erano raramente clinicamente rilevanti, salvo in presenza di un'altra causa di anemia. Raramente sono stati osservati incrementi degli enzimi epatici e/o della bilirubina sierica, ma non è stata stabilita una relazione causale con lisinopril/idroclorotiazide.

Solo raramente sono stati riferiti casi di anemia emolitica.

*Effetti indesiderati segnalati dei singoli componenti*

*Idroclorotiazide (frequenza non nota):*

*Infezioni e infestazioni:* scialoadenite.

*Patologie del sistema emolinfopoietico:* leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, anemia emolitica, mielosoppressione.

*Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi):* cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose).

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione:* anoressia, iperglicemia, glicosuria, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (incluse iponatriemia, ipokaliemia, alcalosi ipocloremica e ipomagnesemia), aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi, gotta.

*Disturbi psichiatrici:* irrequietezza, depressione, disturbi del sonno.

*Patologie del sistema nervoso:* inappetenza, parestesia, senso di mancamento.

*Patologie dell'occhio:* xantopsia, visione offuscata transitoria, effusione coroidale, miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso.

*Patologie dell'orecchio e del labirinto:* vertigini.

*Patologie cardiache:* ipotensione posturale, aritmie cardiache.

*Patologie vascolari:* angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea).

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:* disturbi respiratori (inclusi polmonite ed edema polmonare).

*Patologie gastrointestinali:* irritazione gastrica, diarrea, costipazione, pancreatite.

*Patologie epatobiliari:* ittero (ittero colestatico intraepatico).

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:* reazioni di fotosensibilità, eruzione cutanea, reazioni cutanee simili a lupus eritematoso, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, orticaria, reazioni anafilattiche, necrolisi epidermica tossica.

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:* spasmi muscolari, debolezza muscolare.

*Patologie renali e urinarie:* disfunzione renale, nefrite interstiziale.

*Patologie sistemiche:* febbre, debolezza.

#### Lisinopril e altri ACE-inibitori

##### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

Raro: diminuzione di emoglobina ed ematocrito.

Molto raro: depressione midollare, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi (vedere il paragrafo 4.4), anemia emolitica, linfadenopatia, malattia autoimmune.

##### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Molto raro: ipoglicemia.

##### *Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici*

Comune: capogiri, cefalea, sincope.

Non comune: alterazioni dell'umore, parestesie, vertigini, alterazione del gusto, disturbi del sonno.

Raro: confusione mentale.

Non nota: sintomi depressivi

##### *Patologie cardiache e vascolari*

Comune: effetti ortostatici (inclusa ipotensione ortostatica).

Non comune: infarto miocardico o accidente cerebrovascolare, talora secondari a ipotensione eccessiva nei pazienti ad alto rischio (vedere il paragrafo 4.4.), palpitazioni, tachicardia. Fenomeno di Raynaud.

Non nota: vampate

##### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Comune: tosse (vedere paragrafo 4.4).

Non comune: rinite.

Molto raro: broncospasma, sinusite, alveolite allergica/polmonite eosinofila.

##### *Patologie gastrointestinali*

Comune: diarrea, vomito.

Non comune: nausea, dolore addominale e indigestione.

Raro: secchezza delle fauci.

Molto raro: pancreatite, angioedema intestinale.

##### *Patologie epatobiliari:*

Non comune: elevati livelli di enzimi epatici e bilirubina

Molto raro: epatite epatocellulare o colestatica, ittero e insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4) \*

##### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Non comune: eruzione cutanea, prurito.

Raro: ipersensibilità/edema angioneurotico, edema angioneurotico di viso, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe (vedere il paragrafo 4.4), orticaria, alopecia, psoriasi.

Molto raro: diaforesi, pemfigo, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson,

eritema multiforme pseudolinfoma cutaneo \*\*.

#### *Patologie renali e urinarie*

Comune: disfunzione renale.  
Raro: uremia, insufficienza renale acuta.  
Molto raro: oliguria/anuria.

#### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Non comune: impotenza.  
Raro: ginecomastia.

#### *Patologie endocrine*

Raro: sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Non comune: affaticamento, astenia.

#### *Esami diagnostici*

Non comune: aumenti dell'urea ematica, aumenti della creatinina sierica, aumenti degli enzimi epatici, iperkaliemia.  
Raro: iponatriemia.

\* Molto raramente, è stato riportato che in alcuni pazienti lo sviluppo indesiderabile di epatite è progredita a insufficienza epatica. I pazienti trattati con associazione lisinopril-idroclorotiazide che sviluppano ittero o marcati aumenti degli enzimi epatici devono interrompere combinazione lisinopril-idroclorotiazide e ricevere un adeguato follow-up medico.

\*\* E' stato segnalato un complesso di sintomi che può includere uno o più dei seguenti: febbre, vasculite, mialgia, artralgia / artrite, positivo per gli anticorpi antinucleo (ANA), elevata velocità di sedimentazione dei globuli rossi delle cellule (VES), eosinofilia e leucocitosi, rash, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

#### *Descrizione di reazioni avverse selezionate*

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili dati specifici sul trattamento di un sovradosaggio di lisinopril/idroclorotiazide. Il trattamento è sintomatico e di sostegno. L'uso del farmaco deve essere immediatamente interrotto e il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione. Le misure terapeutiche dipendono dalla natura e dalla gravità dei sintomi. È necessario ricorrere a misure adeguate per prevenire l'assorbimento del farmaco e accelerarne l'eliminazione. Le misure consigliate includono l'induzione di vomito e/o l'esecuzione di un lavaggio gastrico se il farmaco è stato ingerito recentemente, mentre la disidratazione, gli squilibri elettrolitici e l'ipotensione devono essere trattati come di consueto.

### *Lisinopril*

I dati sul sovradosaggio nell'uomo sono limitati. I sintomi associati a sovradosaggio di ACE-inibitori possono comprendere: ipotensione, shock circolatorio, disturbi degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiro, ansia e tosse. Il trattamento consigliato in caso di sovradosaggio è per via endovenosa utilizzando soluzione fisiologica. Qualora insorga ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione di shock. Se disponibile, può essere preso in considerazione anche il trattamento mediante infusione di angiotensina II e/o l'iniezione endovenosa di catecolamine. Se l'ingestione è recente, adottare le misure tendenti a eliminare il lisinopril (ad esempio: vomito, lavanda gastrica, somministrazione di sostanze assorbenti e di sodio solfato). Il lisinopril può essere eliminato dalla circolazione corporea mediante emodialisi (vedere il paragrafo 4.4). Se la bradicardia è refrattaria alla terapia è indicata una terapia con pacemaker. Si devono monitorare frequentemente i segni vitali, le concentrazioni di creatinina e degli elettroliti sierici.

### *Idroclorotiazide*

I sintomi oggettivi e soggettivi più comuni sono la conseguenza della perdita di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatriemia) e della disidratazione per eccessiva diuresi. Altri sintomi di overdose da idroclorotiazide sono aumento della diuresi, la depressione di coscienza (incl. coma), convulsioni, paresi, aritmie cardiache e insufficienza renale. La bradicardia o le reazioni vagali estese devono essere trattate mediante somministrazione di atropina.

Se è stata somministrata anche digitale, l'ipokaliemia può accentuare l'aritmia.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

*Gruppo farmacoterapeutico:* ACE-inibitori (ACE: enzima di conversione dell'angiotensina) e diuretici tiazidici, codice ATC: C09B A03.

*Meccanismo d'azione:* entrambi i componenti, l'ACE-inibitore e il diuretico, hanno meccanismi d'azione complementari ed esercitano un effetto antiipertensivo additivo. L'enzima di conversione dell'angiotensina catalizza la conversione di angiotensina I ad angiotensina II, che ha un potente effetto vasocostrittore e stimola la secrezione di aldosterone. L'effetto antiipertensivo di lisinopril è dovuto principalmente alla soppressione del sistema renina angiotensina-aldosterone con riduzione della concentrazione plasmatica di angiotensina II e aldosterone. Il lisinopril esercita un effetto antiipertensivo anche nei pazienti ipertesi con livelli bassi di renina. L'ACE è identico alla kininasi II, l'enzima che degrada la bradichinina. Resta ancora da chiarire se l'aumento dei livelli di bradichinina, (un potente vasodilatatore), rivesta un ruolo nell'effetto terapeutico del lisinopril.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico e un antiipertensivo che aumenta l'attività plasma-renina. Sopprime il riassorbimento renale degli elettroliti nel tubulo renale distale e aumenta l'escrezione di sodio, cloruro, potassio, magnesio, bicarbonati e acqua. L'escrezione di calcio può essere ridotta. La somministrazione concomitante di lisinopril e idroclorotiazide determina una maggiore riduzione della pressione arteriosa rispetto alla monoterapia. Normalmente il lisinopril attenua la perdita di potassio associata all'idroclorotiazide.

Gli effetti dell'associazione a dose fissa di lisinopril e idroclorotiazide sulla mortalità e la morbilità cardiovascolare non sono attualmente noti.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.



Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71533 casi di BCC e 8629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1430833 e 172462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa  $\geq 50\,000$  mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La compressa combinata è bioequivalente alla monoterapia con ciascuno dei principi attivi.

### *Assorbimento*

*Lisinopril*: circa il 25%, con una variabilità interindividuale del 6-60% su tutte le dosi studiate (5-80 mg). L'assorbimento del lisinopril non è influenzato dal cibo. Le concentrazioni plasmatiche massime sono raggiunte entro 6-8 ore. L'effetto sulla pressione arteriosa è stato osservato entro 1-2 ore. L'effetto massimo è raggiunto 6 ore dopo l'assunzione e ha una durata di almeno 24 ore.

*Idroclorotiazide*: l'effetto diuretico si può osservare entro 2 ore. L'effetto massimo è ottenuto dopo 4 ore. L'effetto clinicamente rilevante ha una durata di 6-12 ore.

### *Distribuzione*

*Legame alle proteine*: lisinopril non si lega con le proteine plasmatiche, fatta eccezione per l'ACE. Un volume di distribuzione ridotto può determinare concentrazioni plasmatiche superiori nei pazienti più anziani rispetto ai pazienti più giovani.

### *Emivita*

*Lisinopril*: dopo somministrazione ripetuta 12 ore. *Idroclorotiazide*: 5½ - 15 ore.

### *Biotrasformazione/eliminazione*

Entrambi i principi attivi sono escreti in forma inalterata attraverso i reni. Circa il 60% dell'idroclorotiazide somministrata per via orale è eliminato entro 24 ore.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non segnalano rischi particolari per gli esseri umani, sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità di dose ripetuta, genotossicità e potenziale carcinogeno. Nei test condotti sugli animali gli ACE-inibitori inducono effetti avversi sullo sviluppo fetale tardivo, provocando il decesso del feto ed effetti congeniti, in particolare a carico del cranio. Sono stati inoltre segnalati fetotossicità, ritardo della crescita intra-uterina e pervietà del dotto arterioso. Si presume che tali anomalie dello sviluppo siano causate in parte dall'impatto diretto degli ACE-inibitori sul sistema renina angiotensina fetale e in parte dall'ischemia derivata dall'ipotensione materna, nonché dalla diminuzione della circolazione fetale placentare e del passaggio di ossigeno/sostanze nutritive al feto (vedere il paragrafo 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Calcio fosfato dibasico  
Magnesio stearato  
Amido pregelatinizzato  
Mannitolo  
Amido di mais

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Bliester di PVC/PVdC-alluminio, confezioni da 14, 28, 30, 50, 98 e 100 compresse.  
Confezioni ospedaliere da 50x1 e 100x1 (confezione ospedaliera in dose unitaria perforata).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l. – Piazzale Luigi Cadorna, 4 – 20123 Milano

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

20 mg + 12,5 mg compresse 14 compresse – AIC 037473081  
20 mg + 12,5 mg compresse 28 compresse – AIC 037473016  
20 mg + 12,5 mg compresse 30 compresse – AIC 037473028  
20 mg + 12,5 mg compresse 50 compresse – AIC 037473030  
20 mg + 12,5 mg compresse 98 compresse – AIC 037473042

20 mg + 12,5 mg compresse 100 compresse – AIC 037473055  
20 mg + 12,5 mg compresse 50x1 compresse – AIC 037473067  
20 mg + 12,5 mg compresse 100x1 compresse – AIC 037473079

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 7 maggio 2009

Data del rinnovo più recente:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco