

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LISINOPRIL DOC Generici 5 mg compresse

LISINOPRIL DOC Generici 20 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 5 mg o 20 mg di lisinopril come 5,44 mg o 21,77 mg di lisinopril diidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Le compresse da 5 mg sono bianche, rotonde, con la dicitura 5 su un lato e una linea di frattura sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Le compresse da 20 mg sono bianche, pentagonali, con la dicitura 20 su un lato e una linea di frattura sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Adulti

##### Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione.

##### Scompenso cardiaco

Trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico.

##### Infarto acuto del miocardio

Trattamento a breve termine (6 settimane) dei pazienti emodinamicamente stabili entro 24 ore da infarto acuto del miocardio.

##### Popolazione pediatrica

(Adolescenti e bambini sopra i 6 anni di età)

##### Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose deve essere individualizzata a seconda del profilo del paziente e della risposta pressoria (vedere paragrafo 4.4).

##### Ipertensione

LISINOPRIL DOC Generici può essere utilizzato in monoterapia o in associazione con altre classi di trattamenti antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

##### Dose iniziale

Nei pazienti ipertesi la consueta dose iniziale raccomandata è 10 mg. Nei pazienti con sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (in particolare con ipertensione renovascolare, deplezione di sali e/o volume, scompenso cardiaco o ipertensione grave) può insorgere eccessiva diminuzione della pressione arteriosa in seguito alla dose iniziale. Per questi pazienti, si raccomanda una dose iniziale di 2,5-5 mg e il trattamento deve cominciare sotto supervisione medica. In presenza di insufficienza renale si richiede una dose iniziale più bassa (vedere la Tabella 1 sottostante).

##### Dose di mantenimento

La dose abituale di mantenimento dimostratasi efficace è 20 mg in monosomministrazione giornaliera. In generale, se l'effetto terapeutico desiderato non viene ottenuto entro 2-4 settimane a una determinata posologia, è possibile aumentare ulteriormente la dose. La dose massima utilizzata negli studi clinici controllati a lungo termine è stata 80 mg/die.

### *Pazienti in trattamento con diuretici*

Dopo l'inizio della terapia con LISINOPRIL DOC Generici può verificarsi ipotensione sintomatica. Ciò avviene con maggiori probabilità nei pazienti in trattamento concomitante con diuretici. Pertanto, si raccomanda cautela poiché questi pazienti possono presentare deplezione di volume e/o sali. Se possibile, si deve sospendere il diuretico 2-3 giorni prima di avviare la terapia con LISINOPRIL DOC Generici. Nei pazienti ipertesi per i quali non è possibile sospendere i diuretici, avviare la terapia con LISINOPRIL DOC Generici a una dose di 5 mg. La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere monitorati. Il successivo dosaggio di LISINOPRIL DOC Generici deve essere aggiustato in base alla risposta pressoria. Se necessario, è possibile riprendere la terapia con diuretici (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.5).

### *Aggiustamento del dosaggio in caso di danno renale*

Il dosaggio nei pazienti con danno renale deve basarsi sulla clearance della creatinina, come delineato nella Tabella 1 seguente.

**Tabella 1 Aggiustamento del dosaggio in caso di danno renale**

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose iniziale (mg/die)
Meno di 10 ml/min (compresi i pazienti dializzati)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

\* Aggiustare il dosaggio e/o la frequenza di somministrazione a seconda della risposta pressoria.

Il dosaggio può essere aumentato con titolazione fino ad ottenere il controllo della pressione arteriosa, o fino a un massimo di 40 mg/die.

### *Popolazione pediatrica*

*(Uso in pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 6 e 16 anni)*

La dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg una volta al giorno in pazienti da 20 a < 50 kg, e 5 mg una volta al giorno in pazienti  $\geq$  50 kg. Il dosaggio deve essere aggiustato individualmente sino ad un massimo di 20 mg al giorno per i pazienti che pesano da 20 a < 50 kg, e a un massimo di 40 mg in pazienti che pesano  $\geq$  50 kg. Dosi superiori a 0.61 mg/kg (o superiori a 40 mg) non sono state studiate nei bambini (vedere paragrafo 5.1).

Nei bambini con ridotta funzione renale, si deve considerare una dose iniziale più bassa o un maggiore intervallo tra le dosi.

### *Scompenso cardiaco*

Nei pazienti con scompenso cardiaco sintomatico, LISINOPRIL DOC Generici deve essere utilizzato come terapia aggiuntiva ai diuretici e, se del caso, alla digitale o ai beta-bloccanti. La terapia con LISINOPRIL DOC Generici può essere avviata a una dose iniziale di 2,5 mg con monosomministrazione giornaliera, da assumere sotto supervisione medica per stabilire l'effetto iniziale sulla pressione arteriosa. La dose di LISINOPRIL DOC Generici deve essere aumentata:

- con incrementi non superiori a 10 mg
- a intervalli di non meno di 2 settimane
- alla dose più elevata tollerabile dal paziente, fino a un massimo di 35 mg con monosomministrazione giornaliera

L'aggiustamento della dose deve basarsi sulla risposta clinica dei singoli pazienti.

Nei pazienti ad alto rischio di ipotensione sintomatica, ad es. pazienti con deplezione salina con o senza iponatriemia, pazienti con ipovolemia o i quali abbiano ricevuto elevate dosi di terapia diuretica, se possibile correggere tali condizioni prima di avviare la terapia con LISINOPRIL DOC Generici. La funzionalità renale e la potassiemia devono essere monitorate (vedere paragrafo 4.4).

### *Infarto acuto del miocardio*

I pazienti devono ricevere, come appropriato, i trattamenti raccomandati standard, quali trombolitici, aspirina e beta-bloccanti. Il gliceril trinitrato endovenoso o transdermico può essere usato in concomitanza a LISINOPRIL DOC Generici.

### *Dose iniziale (nei primi 3 giorni dopo l'infarto)*

È possibile avviare il trattamento con LISINOPRIL DOC Generici entro 24 ore dalla comparsa dei sintomi. Non iniziare il trattamento in presenza di pressione sistolica inferiore a 100 mmHg. La dose iniziale di LISINOPRIL DOC Generici è pari a 5 mg per via orale, seguita da 5 mg dopo 24 ore, 10 mg dopo 48 ore e successivamente 10 mg una volta al giorno. Nei pazienti con bassa pressione sistolica (120 mmHg o meno), al momento di avviare il trattamento o durante i 3 mesi successivi all'infarto, somministrare una dose inferiore a 2,5 mg per via orale (vedere paragrafo 4.4).

Nei casi di insufficienza renale (clearance della creatinina <80 ml/min), la dose iniziale di LISINOPRIL DOC Generici deve essere aggiustata in base alla clearance della creatinina del paziente (vedere Tabella 1).

#### *Dose di mantenimento*

La dose di mantenimento è 10 mg con monosomministrazione giornaliera. Se insorge ipotensione (pressione sistolica inferiore o pari a 100 mmHg), è possibile somministrare una dose giornaliera di mantenimento pari a 5 mg, se necessario con riduzioni temporanee a 2,5 mg. Se si verifica ipotensione prolungata (pressione sistolica inferiore a 90 mmHg per più di 1 ora), LISINOPRIL DOC Generici deve essere interrotto.

Il trattamento deve proseguire per 6 settimane, poi il paziente deve essere rivalutato. I pazienti che sviluppano sintomi di scompenso cardiaco devono continuare il trattamento con LISINOPRIL DOC Generici (vedere paragrafo 4.2).

#### *Popolazione pediatrica*

L'esperienza relativa all'efficacia ed alla sicurezza in bambini ipertesi con più di 6 anni di età è limitata, ma non c'è esperienza in altre indicazioni (vedere paragrafo 5.1). Lisinopril non è raccomandato in bambini per altre indicazioni diverse dall'ipertensione.

Lisinopril non è raccomandato in bambini sotto i 6 anni di età, o in bambini con grave compromissione renale (GRF < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 5.2).

#### *Anziani*

Dagli studi clinici non sono emerse variazioni correlate all'età in termini del profilo di efficacia e di sicurezza del farmaco. Tuttavia, quando l'età avanzata è correlata a una riduzione della funzionalità renale, attenersi alle linee guida indicate nella Tabella 1 al momento di stabilire la dose iniziale di LISINOPRIL DOC Generici. In seguito, aggiustare il dosaggio in base alla risposta pressoria.

#### *Pazienti reduci da trapianto di rene*

Non c'è esperienza nella somministrazione del lisinopril a pazienti sottoposti di recente a trapianto renale. Dunque, il trattamento con LISINOPRIL DOC Generici non è raccomandato.

#### *Modo di somministrazione*

LISINOPRIL DOC Generici deve essere somministrato per via orale in una singola dose giornaliera. Come per tutte le altre terapie somministrate una volta al giorno, LISINOPRIL DOC Generici deve essere assunto circa alla stessa ora ogni giorno. L'assorbimento di LISINOPRIL DOC Generici compresse non è influenzato dall'assunzione di cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipsersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o agli altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).
- Storia di angioedema correlato ad un precedente trattamento con un ACE-inibitore.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di LISINOPRIL DOC Generici 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 DOC Generici 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 di impiego

##### *Ipotensione sintomatica*

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi in trattamento con lisinopril, l'ipotensione è più probabile che si verifichi nel paziente con ridotta volemia, ad es. per terapia diuretica, restrizione salina nella dieta, dialisi, diarrea o vomito, o che abbia una severa ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Ipotensione sintomatica è stata osservata in pazienti con insufficienza cardiaca, in presenza o meno di insufficienza renale associata.

Ciò è più probabile che si verifichi in quei pazienti con gradi più severi di insufficienza cardiaca, come rispecchiato dall'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, con iponatremia o con compromissione renale funzionale. Nei pazienti con un aumentato rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'aggiustamento della dose devono essere strettamente monitorati.

Analoghe considerazioni si applicano a pazienti con cardiopatia o cerebropatia ischemica in cui una eccessiva caduta della pressione arteriosa potrebbe provocare un infarto miocardico o un evento cerebrovascolare.

Se si verifica un'ipotensione, porre il paziente in posizione supina e, se necessario, somministrare un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica.

Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione ad ulteriori dosi che di solito possono essere somministrate senza difficoltà, una volta che la pressione arteriosa è aumentata dopo espansione della volemia.

In alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia con pressione arteriosa normale o bassa, con lisinopril può verificarsi un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa sistemica. Questo effetto è previsto e non costituisce di solito una ragione per sospendere il trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può essere necessaria una riduzione del dosaggio o l'interruzione del lisinopril.

##### *Ipotensione nell'infarto acuto del miocardio*

Il trattamento con lisinopril non deve essere iniziato in pazienti con infarto acuto del miocardio a rischio di ulteriore deterioramento delle condizioni emodinamiche dopo trattamento con un vasodilatatore. Tali pazienti presentano valori di pressione arteriosa sistolica minore o uguale a 100 mmHg o shock cardiogenico. Durante i primi 3 giorni successivi all'infarto, la dose deve essere ridotta se la pressione arteriosa sistolica risulta essere minore o uguale a 120 mmHg. La dose di mantenimento deve essere ridotta a 5 mg o, temporaneamente a 2,5 mg se la pressione arteriosa sistolica presenta valori minori o uguali a 100 mmHg. Qualora l'ipotensione persistesse (pressione arteriosa sistolica minore di 90 mmHg per più di 1 ora), lisinopril dovrà essere interrotto.

##### *Stenosi delle valvole aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica*

Come con altri ACE-inibitori, lisinopril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitrale e ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro, quali stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

##### *Compromissione della funzione renale*

Nei casi di insufficienza renale (clearance della creatinina < 80 ml/min), il dosaggio iniziale di lisinopril deve essere aggiustato in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedi Tabella 1 nel paragrafo 4.2), e poi in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il monitoraggio di routine del potassio e della creatinina è parte della normale pratica medica per questi pazienti.

In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, un'ipotensione che segua l'inizio della terapia con gli ACE-inibitori può portare ad un'ulteriore compromissione della funzione renale. In una tale situazione è stata riferita insufficienza renale acuta, di solito reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale in monorene, trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, sono stati riportati aumenti dell'azotemia e della creatinina sierica di solito reversibili dopo interruzione della terapia.

Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con insufficienza renale.

La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare comporta un maggior rischio di ipotensione severa e insufficienza renale.

In questi pazienti il trattamento va iniziato sotto attenta sorveglianza medica, a basse dosi e con un'attenta calibrazione dei dosaggi.

Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, la

somministrazione di diuretici deve essere interrotta e la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con lisinopril.

In alcuni pazienti ipertesi senza un'apparente compromissione renale si sono verificati aumenti, di solito lievi e transitori, dell'azotemia e della creatinemia specialmente quando lisinopril veniva somministrato in concomitanza ad un diuretico.

Ciò è più probabile che accada in pazienti con preesistente compromissione renale. Può essere necessario ridurre il dosaggio e/o sospendere il diuretico e/o lisinopril.

Nell'infarto acuto del miocardio, il trattamento con lisinopril non dovrà essere iniziato nei pazienti con evidenza di disfunzione renale, definita come concentrazione sierica di creatinina maggiore di 177  $\mu\text{mol/l}$  e/o proteinuria maggiore di 500 mg/24 h. Se si sviluppa insufficienza renale durante il trattamento con lisinopril (concentrazione sierica di creatinina maggiore di 265  $\mu\text{mol/l}$  o doppia rispetto al valore pre-trattamento) il medico dovrà prendere in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento.

#### *Ipersensibilità/Angioedema*

Angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe, è stato raramente riscontrato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso lisinopril. Questo può verificarsi in qualunque momento della terapia.

In tali casi, la somministrazione di lisinopril deve essere prontamente sospesa e si deve istituire un trattamento ed un monitoraggio appropriati per assicurarsi della completa remissione dei sintomi prima di dimettere il paziente.

Anche in quei casi in cui il gonfiore è limitato alla lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere un'osservazione prolungata poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati segnalati decessi dovuti ad angioedema associato con edema laringeo o edema della lingua. I pazienti con coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, possono andare incontro a ostruzione delle vie aeree, specialmente quelli con una storia di chirurgia delle vie aeree. In questi casi deve essere prontamente somministrata la terapia d'emergenza. Ciò può includere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere mantenuto sotto stretto controllo fino a completa e prolungata risoluzione dei sintomi.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano angioedema con maggiore frequenza nei pazienti di popolazione nera rispetto ai pazienti non di popolazione nera.

Pazienti con storia di angioedema non correlato a terapia con ACE-inibitori possono essere a rischio aumentato di angioedema durante l'assunzione di un ACE-inibitore (vedi 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 DOC Generici. Il trattamento con LISINOPRIL DOC Generici 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 in emodialisi*

Reazioni anafilattoidi sono state riportate in pazienti in emodialisi con membrane ad alto flusso (ad esempio AN 69) e in terapia con un ACE-inibitore. Per questi pazienti deve essere dato in dotazione un tipo diverso di membrane per dialisi o deve essere somministrata una classe diversa di agenti antipertensivi.

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

Raramente, i pazienti che assumono ACE-inibitori durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità con destrano solfato hanno manifestato reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE-inibitore prima di ogni aferesi.

### *Desensibilizzazione*

Pazienti che hanno ricevuto ACE-inibitori durante un trattamento desensibilizzante (es. hymenoptera venom) hanno sofferto di reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti queste reazioni sono state evitate quando gli ACE-inibitori sono stati temporaneamente sospesi, ma sono ricomparse dopo che il farmaco era stato inavvertitamente risomministrato.

### *Insufficienza epatica*

Molto raramente, gli ACE-inibitori sono stati associati ad una sindrome che inizia con ittero colestatico e progredisce fino alla necrosi fulminante e (talvolta) al decesso. Il meccanismo di questa sindrome non è noto. I pazienti trattati con lisinopril che sviluppano ittero o marcati aumenti degli enzimi epatici devono interrompere lisinopril e ricevere un adeguato follow-up medico.

### *Neutropenia/Agranulocitosi*

Neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia sono stati riportati in pazienti trattati con ACE-inibitori. Nei pazienti con funzione renale normale e privi di complicazioni, la neutropenia si verifica raramente. Neutropenia e agranulocitosi sono reversibili dopo interruzione del trattamento con ACE inibitori. Lisinopril deve essere usato con estrema cautela nei pazienti con malattia collagena vascolare, terapia immunosoppressiva, trattamenti con allopurinolo o procainamide, o una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente se vi è pre-esistente compromissione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in alcuni casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. Se lisinopril viene usato in questi pazienti, il monitoraggio periodico della conta leucocitaria è consigliato e i pazienti devono essere istruiti a riferire qualsiasi segno di infezione.

### *Duplice 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.

### *Popolazioni*

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano angioedema con maggior frequenza nei pazienti di popolazione nera rispetto ai pazienti non di popolazione nera.

Come con altri ACE inibitori, lisinopril può avere una minore efficacia nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti di popolazione nera rispetto ai pazienti non di popolazione nera, probabilmente a causa di un'alta prevalenza di condizione di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

### *Tosse*

Con l'uso di ACE-inibitori è stata riportata tosse.

Questa è caratteristicamente non produttiva, persistente e si risolve con l'interruzione della terapia. La tosse indotta dagli ACE-inibitori deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale di tosse.

### *Chirurgia/Anestesia*

In pazienti sottoposti ad interventi di alta chirurgia o durante anestesia con agenti che causano ipotensione, lisinopril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina. Se compare ipotensione ed essa è ritenuta effetto di questo meccanismo, può essere corretta mediante espansione della volemia.

### *Potassio sierico*

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 cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo, 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).

I pazienti a rischio di sviluppare iperkaliemia comprendono anche quelli con diabete mellito e quelli che assumono altri farmaci associati con aumenti del potassio sierico (es. eparina). (vedere paragrafo 4.5).

#### *Pazienti diabetici*

In pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o con insulina, il controllo glicemico deve essere strettamente monitorato durante il primo mese di trattamento con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.5).

#### *Litio*

L'associazione di litio e lisinopril è generalmente non raccomandata (vedere 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 antipertensivi 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 paragrafi 4.3 e 4.6).

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

#### *Diuretici*

Quando un diuretico è aggiunto alla terapia di un paziente che assume lisinopril, ne viene generalmente potenziato l'effetto antipertensivo. Quando il lisinopril viene somministrato a pazienti già in trattamento con diuretici, specie quelli in cui la terapia diuretica è stata istituita di recente, si può verificare occasionalmente un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa. La possibilità di una ipotensione sintomatica con il lisinopril può essere minimizzata interrompendo la somministrazione del diuretico prima di iniziare il trattamento con lisinopril (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.2).

#### *Diuretici risparmiatori di 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 DOC Generici 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 in particolare nei pazienti con una funzione renale compromessa e con diabete mellito. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare LISINOPRIL DOC Generici 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 DOC Generici 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.

Se lisinopril è somministrato con un diuretico disperdente potassio, l'ipopotassiemia diuretico-indotta può essere migliorata.

#### *Ciclosporina*

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

### *Eparina*

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

### *Litio*

Un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche di litio e della sua tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità da litio e potenziare la tossicità da litio già aumentata con ACE inibitori. L'uso del lisinopril con il litio non è raccomandato, ma se l'associazione è necessaria deve essere eseguito un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

### *Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compreso acido acetilsalicilico $\geq 3\text{g/die}$*

La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antipertensivo di un ACE-inibitore. FANS e ACE-inibitori hanno un effetto additivo sull'innalzamento della potassiemia e possono portare a deterioramento della funzione renale. Normalmente questi effetti sono reversibili. In rari casi può verificarsi insufficienza renale acuta, particolarmente nei pazienti con funzione renale compromessa, ad esempio soggetti anziani o disidratati.

### *Oro*

Reazioni da nitriti (sintomi di vasodilatazione inclusi vampate di calore, nausea, vertigini e ipotensione, che può essere molto grave) a seguito della somministrazione di oro iniettabile (per esempio, aurotiomalato di sodio) sono state riportate più frequentemente in pazienti in terapia con ACE inibitori.

### *Altri agenti antipertensivi*

L'uso concomitante di questi agenti può aumentare l'effetto ipotensivo del lisinopril. L'uso concomitante di glicerolo trinitrato e altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ulteriormente ridurre la pressione ematica (vedere paragrafo 4.4).

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).

### *Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici*

L'uso concomitante di alcuni anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici e di ACE inibitori può risultare in un'ulteriore riduzione della pressione ematica.

### *Simpaticomimetici*

I farmaci simpaticomimetici possono ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE inibitori.

### *Antidiabetici*

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione contemporanea di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (ipoglicemizzanti orali o insulina) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante di questi ultimi, con rischio di ipoglicemia. Tale fenomeno si verifica più probabilmente durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con funzionalità renale compromessa.

### *Acido acetilsalicilico, trombolitici, beta bloccanti e nitrati*

Lisinopril può essere usato in associazione ad acido acetilsalicilico (a dosi cardiologiche), trombolitici, betabloccanti e/o nitrati.

### *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).

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

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

##### Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di LISINOPRIL DOC Generici durante l'allattamento, LISINOPRIL DOC Generici 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.

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

Quando si guidano veicoli o si usano macchinari si deve tenere in considerazione che occasionalmente possono verificarsi vertigini o stanchezza.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati di seguito sono stati osservati e riportati durante il trattamento con lisinopril e altri ACE inibitori con le seguenti frequenze: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Frequenza	Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Molto raro ( $< 1/10.000$ )	Frequenza non nota
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse con lisinopril	Reazioni avverse con lisinopril	Reazioni avverse con lisinopril	Reazioni avverse con lisinopril	Reazioni avverse con lisinopril
Patologie del sistema emolinfopoietico			Diminuzione dell'emoglobina, Diminuzione dell'ematocrito	Depressione midollare, Anemia, Trombocitopenia, Leucopenia, Neutropenia, Agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), Anemia emolitica,	

				Linfoadenopatia	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>				Ipoglicemia	
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		Ipersensibilità/ angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4)		Disturbi autoimmuni	
<b>Patologie endocrine</b>			Inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)		
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Alterazione dell'umore, Disturbi del sonno	Confusione mentale		Sintomi di depressione
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Capogiri, Cefalea	Vertigini, Parestesia, Alterazione del gusto			Sincope
<b>Patologie cardiache</b>		Tachicardia, Palpitazioni Infarto del miocardio* (vedere paragrafo 4.4)			
<b>Patologie vascolari</b>	Effetti ortostatici (compresa ipotensione)	Accidente cerebrovascolare (vedere paragrafo 4.4) * Fenomeno di Raynaud			
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Tosse	Rinite		Broncospasmo, Alveolite allergica/ Polmonite eosinofila, Sinusite	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea, Vomito	Dolore addominale, Nausea, Indigestione	Bocca secca	Pancreatite, Angioedema intestinale	
<b>Patologie epatobiliari</b>				Insufficienza epatica, Epatite (epatocellulare o colestatica),	

				Ittero, (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea, Prurito	Psoriasi, Orticaria, Alopecia	Necrolisi epidermica tossica, Sindrome di Stevens-Johnson, Eritema multiforme. Pemfigo, Sudorazione. Pseudolinfoma cutaneo **	
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Disfunzione renale		Insufficienza renale acuta, Uremia	Oliguria/Anuria	
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>		Impotenza	Ginecomastia		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Affaticamento, Astenia			
<b>Esami diagnostici</b>		Aumento dell'azotemia, Aumento della creatinina sierica, Iperpotassiemia, Innalzamento degli enzimi epatici	Aumento della bilirubina sierica, Iponatriemia		

\* Possibilmente secondaria ad eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio.

\*\* È stato riportato un complesso di sintomi che può includere uno o più dei seguenti: possono verificarsi febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpi antinucleari positivi (ANA), elevata velocità di eritrosedimentazione (VES), eosinofilia e leucocitosi, eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni di natura dermatologica.

#### Popolazione pediatrica

I dati di sicurezza emersi dagli studi clinici suggeriscono che il lisinopril è generalmente ben tollerato in bambini ipertesi e che il profilo di sicurezza in questo gruppo di età è paragonabile a quello osservato negli adulti.

#### 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 all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Sono disponibili dati limitati per overdose nell'uomo. I sintomi da sovradosaggio con ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazioni elettrolitiche, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, vertigini, ansia e tosse.

Il trattamento raccomandato del sovradosaggio è l'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina. Se disponibile, il trattamento con infusione di angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa può anche essere considerato. Se l'ingestione è recente, instaurare misure atte ad eliminare lisinopril (ad esempio emesi, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e solfato di sodio). Lisinopril può essere rimosso dalla

circolazione generale mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4). Il pacemaker é indicato per la bradicardia resistente alla terapia. Segni vitali, elettroliti sierici e concentrazioni della creatinina devono essere controllati frequentemente.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina, codice ATC: C09A A03.

#### Meccanismo d'azione

LISINOPRIL DOC Generici è un inibitore della peptidil dipeptidasi. Il medicinale inibisce l'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE) che catalizza la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, peptide con azione vasocostrittrice. L'angiotensina II stimola inoltre la secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenale. L'inibizione dell'ACE porta a ridotte concentrazioni di angiotensina II, con conseguente diminuzione dell'attività vasopressoria e della secrezione di aldosterone. Quest'ultima riduzione può causare un aumento della concentrazione del potassio sierico.

#### Effetti farmacodinamici

Anche se il meccanismo ipotensivo del lisinopril sembri derivare principalmente dalla soppressione del sistema di renina-angiotensina-aldosterone, il lisinopril risulta antipertensivo anche nei pazienti con ipertensione a bassa renina. L'ACE è identico alla chinasi II, un enzima che degrada la bradichinina. Non è chiaro se livelli aumentati di bradichinina, un potente peptide vasodilatatore, svolgano un ruolo sugli effetti terapeutici manifestati dal lisinopril.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'effetto di lisinopril sulla mortalità e la morbilità nello scompenso cardiaco è stato studiato rapportando una dose elevata (32,5 mg o 35 mg una volta al giorno) a una dose bassa (2,5 mg o 5 mg una volta al giorno). In uno studio su 3164 pazienti, con un periodo mediano di follow-up di 46 mesi per i pazienti sopravvissuti, dosi elevate di lisinopril hanno prodotto una riduzione del 12% del rischio nell'endpoint combinato di mortalità per tutte le cause e ospedalizzazione per tutte le cause ( $p=0,002$ ), e a una riduzione del 8% del rischio per la mortalità per tutte le cause e per l'ospedalizzazione per cause cardiovascolari ( $p=0,036$ ), rispetto alla dose bassa. Sono state osservate riduzioni del rischio di mortalità per tutte le cause (8%;  $p=0,128$ ) e di mortalità cardiovascolare (10%;  $p=0,073$ ). In un'analisi a posteriori, il numero di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco è diminuito del 24% ( $p=0,002$ ) nei pazienti trattati con lisinopril a dose elevata, rispetto alla dose bassa. I benefici sintomatici sono stati simili fra i pazienti trattati con dosi elevate e basse di lisinopril.

Dai risultati dello studio emerge un profilo simile per natura e per numero in termini di eventi avversi complessivi fra i pazienti trattati con lisinopril a dosi elevate e pazienti che hanno ricevuto lisinopril a basse dosi. Gli eventi prevedibili risultanti dall'inibizione dell'ACE, quali ipotensione o funzionalità renale alterata, sono stati gestibili e raramente hanno comportato la sospensione del trattamento. La tosse è insorta con meno frequenza nei pazienti trattati con dosi elevate di lisinopril, rispetto alla somministrazione di basse dosi.

Nello studio GISSI-3, che è ricorso a un disegno fattoriale 2x2 per rapportare gli effetti di lisinopril e di gliceril trinitrato, somministrati come monoterapie o in associazione per 6 settimane, rispetto a un controllo in 19.394 pazienti che hanno ricevuto la terapia entro 24 ore da un infarto acuto del miocardio, lisinopril ha portato a una riduzione statisticamente significativa del rischio di mortalità, pari a 11% in rapporto con il controllo ( $2p=0,03$ ). La riduzione del rischio con il gliceril trinitrato non è stata significativa, tuttavia l'associazione di lisinopril e gliceril trinitrato ha portato a una riduzione significativa del rischio di mortalità del 17% rispetto al controllo ( $2p=0,02$ ). Nei sottogruppi dei pazienti anziani (età > 70 anni) e femmine, predefiniti quali pazienti ad alto rischio di mortalità, è stato osservato un beneficio significativo per un endpoint combinato di mortalità e funzionalità cardiaca. Anche l'endpoint combinato per tutti i pazienti, nonché per i sottogruppi ad alto rischio, a 6 mesi, ha evidenziato un beneficio significativo per i pazienti trattati con lisinopril o con lisinopril più gliceril trinitrato per 6 settimane, a indicazione di un effetto preventivo da parte di lisinopril. Come prevedibile per qualunque trattamento vasodilatatore, la terapia con lisinopril è stata associata ad aumentata incidenza di ipotensione e disfunzione renale, che tuttavia non erano associate a un aumento proporzionale della mortalità.

In uno studio multicentrico, randomizzato e in doppio cieco, che ha confrontato lisinopril con un calcio-antagonista in 335 soggetti ipertesi affetti da diabete mellito di Tipo 2, con nefropatia incipiente caratterizzata da microalbuminuria, fra 10 mg e 20 mg di lisinopril somministrati una volta al giorno per 12 mesi hanno ridotto la pressione sistolica/diastolica di 13/10 mmHg, e il tasso di escrezione urinaria di albumina del 40%. In rapporto con il calcio-antagonista, che ha prodotto una riduzione pressoria simile, i pazienti trattati con lisinopril hanno evidenziato una riduzione notevolmente più marcata nel tasso di escrezione urinaria dell'albumina, attestando che l'azione inibitoria di lisinopril ha ridotto la microalbuminuria tramite un meccanismo diretto sui tessuti renali, oltre al suo effetto ipotensivo.

Il trattamento con lisinopril non influenza il controllo glicemico, come dimostrato dall'assenza di un effetto significativo sui livelli dell'emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>).

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.

### Popolazione pediatrica

In uno studio clinico che ha coinvolto 115 bambini affetti da ipertensione, di età compresa tra 6 e 16 anni, ai pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg sono stati somministrati 0,625 mg, 2,5 mg o 20 mg di lisinopril una volta al giorno, e ai pazienti con peso corporeo di 50 kg o superiore sono stati somministrati 1,25 mg, 5 mg o 40 mg di lisinopril una volta al giorno. Al termine di 2 settimane, lisinopril somministrato una volta al giorno ha abbassato la pressione sanguigna in modo dose-dipendente con un'efficacia antipertensiva costante dimostrata a dosi superiori a 1,25 mg.

Questo effetto è stato confermato in una fase di sospensione, durante la quale la pressione diastolica è aumentata di circa 9 mm Hg in più nei pazienti randomizzati a placebo rispetto a quelli randomizzati a rimanere a dosi di lisinopril medie e alte. L'effetto antipertensivo dose-dipendente del lisinopril è stato costante nei diversi sottogruppi demografici: età, stadio di Tanner, sesso e popolazione.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il lisinopril è un ACE-inibitore attivo per via orale, che non contiene un gruppo solfidrico.

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale di lisinopril, le concentrazioni sieriche di picco sono raggiunte entro 7 ore circa, anche se è emersa la tendenza di un leggero ritardo nel tempo necessario al raggiungimento dei picchi sierici nei pazienti reduci da infarto acuto del miocardio. Sulla base del recupero urinario, la portata media di assorbimento di lisinopril è pari a circa 25%, con una variabilità interpaziente di 6-

60% a tutte le dosi studiate (5-80 mg). La biodisponibilità assoluta è ridotta del 16% circa nei pazienti cardiocompensati. L'assorbimento del lisinopril non è influenzato dalla presenza del cibo.

#### Distribuzione

Il lisinopril non sembra essere legato alle proteine del siero, salvo all'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE) circolante. Studi sul ratto indicano che il lisinopril è scarsamente in grado di attraversare la barriera ematoencefalica.

#### Eliminazione

Il lisinopril non viene metabolizzato ed è escreto completamente immodificato nelle urine. Dopo dosi multiple, il lisinopril ha un'emivita effettiva di accumulo pari a 12,6 ore. La clearance di lisinopril nei soggetti sani è circa 50 ml/min. Le concentrazioni sieriche in diminuzione mostrano una prolungata fase terminale, che non contribuisce all'accumulo del farmaco. Detta fase terminale rappresenta probabilmente un legame saturabile all'ACE e non è proporzionale alla dose.

#### Compromissione epatica

La compromissione della funzionalità epatica nei pazienti affetti da cirrosi ha portato a un calo dell'assorbimento di lisinopril (circa il 30% sulla base del recupero urinario), ma ad un aumento dell'esposizione (approssimativamente il 50%) rispetto ai soggetti sani, a causa della ridotta clearance.

#### Compromissione renale

Una funzionalità renale compromessa riduce l'eliminazione di lisinopril, che viene escreto per via renale, tuttavia tale riduzione assume importanza clinica solo in presenza di una velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 30 ml/min. In caso di compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30-80 ml/min), la AUC media è aumentata solo del 13%, mentre in presenza di compromissione renale grave è stato osservato un aumento di 4,5 volte nella AUC media (clearance della creatinina 5-30 ml/min).

Lisinopril può essere eliminato mediante dialisi. Durante un'emodialisi di 4 ore le concentrazioni plasmatiche di lisinopril si sono ridotte in media del 60%, con una clearance della dialisi fra 40 e 55 ml/min.

#### Scompenso cardiaco

I pazienti cardiocompensati hanno un'esposizione maggiore al lisinopril rispetto ai soggetti sani (con un aumento medio della AUC del 125%), ma sulla base del recupero urinario di lisinopril si ha un assorbimento ridotto del 16% circa in rapporto con i soggetti sani.

#### Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico del lisinopril è stato studiato in 29 bambini ipertesi, di età compresa tra i 6 e i 16 anni, con GFR superiore a 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Dopo dosi da 0.1 a 0.2 mg/kg, il picco di concentrazioni plasmatiche del lisinopril allo stato stazionario si è verificato entro 6 ore, e il grado di assorbimento basato sul recupero urinario è stato di circa il 28%.

Questi valori sono simili a quelli ottenuti precedentemente negli adulti.

I valori dell'AUC e della C<sub>max</sub> nei bambini in questo studio corrispondono a quelli osservati negli adulti.

#### Popolazione anziana

I pazienti più anziani presentano livelli ematici maggiori e aumentati valori per l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo (superiori di circa 60%) rispetto ai soggetti più giovani.

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

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina, come classe, hanno dimostrato di indurre effetti avversi sulla fase tardiva di sviluppo fetale, con conseguente morte fetale e difetti congeniti, in particolare cranici. Sono stati inoltre riportati fetotossicità, ritardi della crescita intrauterina e dotto arterioso pervio. Si ritiene che tali anomalie dello sviluppo possano essere dovute in parte all'azione diretta degli ACE-inibitori sul sistema renina-angiotensina fetale, e in parte all'ischemia risultante

dall'ipotensione materna e dalle riduzioni del flusso ematico nella placenta e dell'apporto di ossigeno/nutrienti al feto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Magnesio stearato

Talco

Mannitolo

Amido di mais

Calcio idrogeno fosfato diidrato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5mg: 3 anni

20 mg: 3 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Blister di PVC/alluminio contenenti 14, 28 compresse per LISINOPRIL DOC Generici 5 mg e 20 mg compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

DOC Generici S.r.l.

Via Turati 40

20121 Milano

Italia

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

LISINOPRIL DOC Generici 5 mg compresse - 14 compresse in blister PVC/Al – AIC 038060012

LISINOPRIL DOC Generici 5 mg compresse - 28 compresse in blister PVC/Al – AIC 038060024

LISINOPRIL DOC Generici 20 mg compresse - 14 compresse in blister PVC/Al – AIC 038060063

LISINOPRIL DOC Generici 20 mg compresse - 28 compresse in blister PVC/Al – AIC 038060075

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

Data del rinnovo più recente: Febbraio 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**