RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lisinopril ratiopharm 5 mg compresse
Lisinopril ratiopharm 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lisinopril ratiopharm 5 mg compresse
Ogni compressa contiene 5 mg di lisinopril (come diidrato).

Lisinopril ratiopharm 20 mg compresse
Ogni compressa contiene 20 mg di lisinopril (come diidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Lisinopril ratiopharm 5 mg compresse
Compresse di forma rotonda, non rivestite, biconvesse, divisibili, con linea di frattura, di colore bianco senza impressioni.

Lisinopril ratiopharm 20 mg compresse
Compresse di forma rotonda, non rivestite, biconvesse, divisibili, con linea di frattura, di colore rosa senza impressioni.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione
Trattamento dell'ipertensione.

Insufficienza cardiaca
Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.

Infarto miocardico acuto
Trattamento a breve termine (6 settimane) di pazienti emodinamicamente stabili entro 24 ore dalla comparsa di infarto miocardico acuto.

Complicazioni renali del diabete mellito

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Trattamento della malattia renale in pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 ed incipiente nefropatia (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione

Il lisinopril può essere usato in monoterapia o in associazione con altre classi di farmaci antiipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Dose iniziale

Nei pazienti con ipertensione, la dose iniziale consueta raccomandata è di 10 mg. I pazienti con sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato, (in particolare ipertensione renovascolare, deplezione di sali e/o volemia, scompenso cardiaco o grave ipertensione), possono essere soggetti ad un eccessivo calo di pressione dopo la dose iniziale. Per questi pazienti è pertanto raccomandata una dose iniziale di 2,5-5 mg, e l'inizio del trattamento deve avvenire sotto la diretta supervisione medica. In presenza di insufficienza renale è richiesta una dose iniziale più bassa (vedere Tabella 1 sottostante).

Dose di mantenimento

La dose efficace di mantenimento di solito è di 20 mg somministrati in una singola dose giornaliera. In generale, se entro un periodo di 2-4 settimane non si raggiunge l'effetto terapeutico desiderato con un certo dosaggio, la dose può essere ulteriormente aumentata. La dose massima utilizzata in sperimentazioni cliniche controllate a lungo termine è stata di 80 mg/die.

Pazienti in trattamento con diuretici

Dopo l'inizio della terapia con il lisinopril, può verificarsi ipotensione sintomatica. Ciò è più probabile in pazienti in trattamento con diuretici. Si raccomanda pertanto cautela, in quanto questi pazienti possono presentare deplezione volemica e/o salina. Se possibile, il trattamento col diuretico deve essere interrotto 2 o 3 giorni prima di iniziare la terapia con il lisinopril. Nel caso di pazienti ipertesi che non possono interrompere l'assunzione del diuretico, la terapia con il lisinopril deve iniziare con una dose di 5 mg. E' necessario monitorare la funzione renale e i livelli sierici di potassio. La dose successiva di lisinopril deve essere aggiustato in base alla risposta della pressione arteriosa. Se necessario, la terapia diuretica può essere reintrodotta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Aggiustamenti posologico in caso di insufficienza renale

La dose del medicinale in pazienti con insufficienza renale deve essere basata sulla clearance della creatinina, come riportato nella Tabella 1 sottostante.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 1: Aggiustamento posologico in caso di insufficienza renale

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

*La dose e/o la frequenza di somministrazione devono essere aggiustati in base alla risposta della pressione arteriosa
La dose può essere incrementata finché non si raggiunge il controllo della pressione arteriosa, o sino ad un massimo di 40 mg al giorno.

Uso nei pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 6 e 16 anni
La dose iniziale raccomandata è 2,5 mg una volta al giorno nei pazienti da 20 a <50 kg, e 5 mg una volta al giorno nei pazienti ≥50 kg. La dose deve essere aggiustata individualmente fino ad un massimo di 20 mg al giorno nei pazienti da 20 a <50 kg, e 40 mg nei pazienti ≥50 kg. Le dosi superiori a 0,61 mg/kg (o > 40 mg) non sono state studiate nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.1).

Nei bambini con funzionalità renale ridotta, deve essere considerata una dose iniziale inferiore o un intervallo di dosaggio maggiore.

Insufficienza cardiaca
In pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, il lisinopril deve essere somministrato come terapia aggiuntiva ai diuretici e, quando appropriato, a digitale o beta-bloccanti. Il trattamento con lisinopril può cominciare con una dose iniziale di 2,5 mg una volta al giorno, da somministrarsi sotto controllo medico per determinare l'effetto iniziale sulla pressione arteriosa.
La dose di lisinopril deve essere aumentata:
- con incrementi non superiori ai 10 mg
- ad intervalli non inferiori alle 2 settimane
- fino alla massima dose tollerata dal paziente per un massimo di 35 mg una volta al giorno.

Gli aggiustamenti della dose devono essere basati sulla risposta clinica dei singoli pazienti. Nei pazienti ad alto rischio di ipotensione sintomatica, per esempio pazienti con deplezione salina con o senza iponatremia, pazienti con ipovolemia o in trattamento con massiccia terapia diuretica, devono essere corrette queste condizioni cliniche, se possibile, prima di iniziare la terapia con il lisinopril. Occorre monitorare la funzione renale e i livelli sierici di potassio (vedere paragrafo 4.4).

Infarto miocardico acuto
I pazienti devono ricevere in modo appropriato i trattamenti standard raccomandati quali trombolitici, aspirina e agenti beta-bloccanti. Può

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

essere somministrata anche nitroglicerina per via endovenosa o transdermica.

Dose iniziale (primi 3 giorni dopo l'infarto)
La terapia con lisinopril può iniziare entro 24 ore dalla comparsa dei sintomi. Il trattamento non deve essere iniziato se la pressione arteriosa sistolica è inferiore a 100 mmHg. La dose iniziale di lisinopril è di 5 mg per via orale, seguiti da altri 5 mg dopo 24 ore, 10 mg dopo 48 ore e quindi 10 mg una volta al giorno. Ai pazienti con bassa pressione sistolica (120 mmHg o inferiore) all'inizio della terapia o nei primi 3 giorni successivi all'infarto, deve essere somministrata una dose ridotta di 2,5 mg per via orale (vedere paragrafo 4.4).
In caso di insufficienza renale (clearance della creatinina < 80 ml/min), la dose iniziale di lisinopril deve essere aggiustata in base alla clearance della creatinina dei pazienti (vedere Tabella 1).

Dose di mantenimento
La dose di mantenimento è di 10 mg una volta al giorno. In caso di ipotensione (pressione sistolica inferiore o uguale a 100 mmHg), può essere somministrata una dose giornaliera di mantenimento di 5 mg, con riduzioni temporanee a 2,5 mg, se necessario. Nel caso di ipotensione prolungata (pressione sistolica inferiore a 90 mmHg per più di 1 ora), la terapia con il lisinopril deve essere interrotta.
Il trattamento deve essere protratto per 6 settimane, e successivamente il paziente deve essere sottoposto ad una nuova valutazione. I pazienti che sviluppano sintomi di insufficienza cardiaca devono continuare la terapia con il lisinopril (vedere paragrafo 4.2).

Complicazioni renali del diabete mellito
Nei pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 e nefropatia incipiente, la dose è di 10 mg di lisinopril una volta al giorno, che possono essere aumentati fino a 20 mg una volta al giorno, se necessario, per raggiungere una pressione diastolica da seduti inferiore a 90 mmHg.
In caso di insufficienza renale (clearance della creatinina < 80 ml/min), la dose iniziale di lisinopril deve essere aggiustata in base alla clearance della creatinina del paziente (vedere Tabella 1).

Popolazione Pediatrica

L'esperienza relativa all'efficacia e alla sicurezza del farmaco nei bambini ipertesi > 6 anni è limitata, ma non sono disponibili ulteriori dati relativi all'esperienza (vedere paragrafo 5.1). Lisinopril non è consigliato nei bambini per il trattamento di problemi diversi dall'ipertensione.

Lisinopril non è consigliato nei bambini al di sotto dei 6 anni d'età, o nei bambini con grave compromissione renale (GFR <30 ml/min/1.73m²) (vedere paragrafo 5.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Uso negli anziani
Gli studi clinici non hanno evidenziato cambiamenti del profilo di efficacia o sicurezza del farmaco correlati all'età. Tuttavia, se l'età avanzata è associata ad una riduzione della funzionalità renale, si devono utilizzare le linee guida esposte nella Tabella 1 per determinare la dose iniziale di lisinopril. Successivamente la dose deve essere corretta in base alla risposta della pressione sanguigna.

Uso in pazienti che hanno subito un trapianto di rene
Non vi sono esperienze riguardo la somministrazione di lisinopril in pazienti sottoposti recentemente a trapianto di rene. Pertanto il trattamento con il lisinopril non è raccomandato.

Modo di somministrazione
Lisinopril deve essere somministrato per via orale in una singola dose giornaliera. Come con tutti i farmaci da assumere una volta al giorno, lisinopril deve essere assunto circa alla stessa ora ogni giorno. L'assorbimento del lisinopril non è influenzato dal cibo. La dose deve essere individualizzata in base al profilo del paziente e della risposta della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6 o ad altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE);
- Anamnesi di angioedema associato a precedente terapia con ACE-inibitori;
- Angioedema ereditario o idiopatico;
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Lisinopril ratiopharm 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^2) (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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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."

Ipotensione sintomatica
Raramente si osserva ipotensione sintomatica in pazienti ipertesi senza complicanze. Nei pazienti ipertesi in trattamento con il 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 con ipertensione grave renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Nei pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, si è osservata ipotensione sintomatica. Questo è più probabile che si verifichi in quei pazienti con insufficienza cardiaca più grave, come rispecchiato dall'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, o compromissione della funzionalità renale. Nei pazienti ad elevato rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'aggiustamento della dose devono essere attentamente monitorati. Considerazioni simili sono valide anche per i pazienti con ischemia cardiaca o patologie cerebrovascolari nei quali un'eccessiva caduta della pressione può provocare infarto miocardico o accidenti cerebrovascolari.
Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve ricevere infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione all'assunzione di ulteriori dosi, che possono essere somministrate senza difficoltà una volta che la pressione sanguigna è aumentata in seguito a espansione della volemia.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca e che hanno una pressione sanguigna normale o bassa, può verificarsi un ulteriore calo della pressione sistemica dopo l'uso di lisinopril. Questo effetto è previsto, e solitamente non costituisce motivo di sospensione del trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, può essere necessario ridurre la dose o interrompere la terapia con il lisinopril.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Ipotensione nell' infarto miocardico acuto
La terapia a base di lisinopril non deve essere iniziata in pazienti con infarto miocardico acuto a rischio di ulteriore grave deterioramento emodinamico in seguito a trattamento con vasodilatatore. I pazienti di questo tipo sono caratterizzati da pressione sistolica di 100 mmHg o inferiore o da shock cardiogeno. Durante i primi 3 giorni dopo l'infarto, la dose deve essere ridotta se la pressione sistolica presenta un valore di 120 mmHg o inferiore. Le dosi di mantenimento devono essere ridotte a 5 mg o temporaneamente a 2,5 mg se la pressione sistolica scende a 100 mmHg o meno.
In caso di ipotensione persistente (pressione sistolica inferiore a 90 mmHg per più di 1 ora), il trattamento con il lisinopril deve essere interrotto.

Stenosi della valvola aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica
Come per altri ACE-inibitori, il lisinopril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitrale e ostruzione del flusso nel tratto ventricolare sinistro, come nel caso di stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

Compromissione della funzionalità renale
In caso di insufficienza renale (clearance della creatinina < 80 ml/min), la dose iniziale di lisinopril deve essere aggiustata secondo la clearance della creatinina del paziente (vedere Tabella 1, paragrafo 4.2) e poi in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il monitoraggio sistematico di potassio e creatinina è da considerarsi prassi medica consueta per questo tipo di pazienti.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'ipotensione conseguente all'inizio della terapia con ACE-inibitori può indurre un ulteriore compromissione della funzionalità renale. In tali circostanze sono stati infatti osservati casi di insufficienza renale acuta, generalmente reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi arteriosa renale bilaterale o stenosi dell'arteria in un solo rene, trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, sono stati osservati incrementi di urea nel sangue e di creatinina sierica, di solito reversibili alla sospensione della terapia. Tale evenienza è più probabile in pazienti con insufficienza renale. Nel caso di presenza concomitante di ipertensione renovascolare, aumenta il rischio di ipotensione grave e insufficienza renale. Per questi pazienti è opportuno iniziare il trattamento sotto stretta sorveglianza medica, con basse dosi e attenta regolazione della dose. Poiché la terapia con diuretici può essere uno dei fattori che contribuiscono a tale reazione, è necessario interrompere il trattamento diuretico e monitorare la funzionalità renale durante le prime settimane di terapia con il lisinopril.

Alcuni pazienti ipertesi senza manifesti disturbi vascolari renali preesistenti hanno sviluppato un aumento di urea nel sangue e

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

creatinina sierica, generalmente di lieve entità e a carattere transitorio, in special modo con la somministrazione di lisinopril associata a concomitante terapia diuretica. Questa eventualità presenta maggiori probabilità di insorgenza in pazienti con insufficienza renale preesistente. Può essere richiesta una riduzione della dose e/o l'interruzione della terapia a base di diuretico e/o di lisinopril.
In presenza di infarto miocardico acuto, il trattamento con il lisinopril non deve essere iniziato in pazienti con segni di disfunzione renale definita come concentrazione di creatinina sierica maggiore di 177 micromol/l e/o proteinuria superiore a 500 mg/24 ore. Se la disfunzione renale si manifesta durante la terapia con il lisinopril (concentrazione di creatinina sierica superiore a 265 micromol/l o raddoppiamento del valore di creatinina rispetto al periodo di pre-trattamento), il medico deve considerare la possibilità di sospendere la somministrazione del lisinopril.

Ipersensibilità/Angioedema
In pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, compreso il lisinopril, raramente si è osservata la comparsa di angioedema su viso, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe. Ciò può manifestarsi in qualunque momento durante la terapia. In tali casi la terapia con il lisinopril deve essere sospesa prontamente e devono essere istituiti un trattamento appropriato ed un attento monitoraggio del paziente, al fine di assicurare una completa risoluzione dei sintomi prima della dimissione del paziente. Anche nei casi di gonfiore localizzato solo sulla lingua, senza difficoltà respiratorie, i pazienti possono richiedere una osservazione prolungata, in quanto il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può risultare insufficiente.

Solo molto raramente sono stati riportati casi fatali dovuti ad angioedema associato a edema laringeo o linguale. Nei pazienti con edema localizzato su lingua, glottide e/o laringe, può verificarsi con maggiore probabilità ostruzione delle vie aeree, specie in quelli che hanno subito interventi chirurgici alle vie aeree. In questi casi è necessario ricorrere immediatamente a una terapia d'emergenza. Questa può includere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento di una via respiratoria pervia. Il paziente deve essere posto sotto stretta sorveglianza medica sino alla completa e prolungata risoluzione dei sintomi.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano una percentuale maggiore di angioedemi nei pazienti di colore rispetto ai soggetti non di colore.

In pazienti con anamnesi di angioedema non correlato a terapia con ACE-inibitori, può essere maggiore il rischio di angioedema durante l'assunzione di un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 (es. 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 nei pazienti in emodialisi
Sono state riportate reazioni anafilattoidi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (per es. AN 69) e trattati contemporaneamente con un ACE-inibitore. Per questi pazienti è necessario considerare l’uso di membrane alternative per la dialisi o diverse classi di farmaci antiipertensivi.

Reazioni anafilattoidi durante aferesi di lipoproteine a bassa densità (LDL)
Raramente sono verificate reazioni anafilattoidi potenzialmente letali nei pazienti trattati con ACE-inibitori durante l’aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con solfato di destrano. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con l’ACE-inibitore prima di ogni procedura di aferesi.

Terapia desensibilizzante
I pazienti trattati con ACE-inibitori durante terapia desensibilizzante (per es. con veleno di imenotteri) hanno presentato reazioni anafilattoidi. negli stessi pazienti, tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente l’uso degli ACE-inibitori, 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 prosegue con necrosi fulminante fino (talvolta) al decesso. Il meccanismo di insorgenza di questa sindrome non è stato ancora chiarito. I pazienti in terapia con il lisinopril che sviluppano ittero o un marcato aumento degli enzimi epatici devono interrompere il trattamento col lisinopril ed essere appropriatamente seguiti dal medico.

Neutropenia/Agranulocitosi

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia sono state osservate in pazienti sottoposti a terapia con ACE-inibitori. In pazienti con funzione renale normale e nessuna complicanza, la neutropenia si verifica raramente. Sia la neutropenia che l'agranulocitosi sono reversibili dopo l'interruzione della somministrazione dell'ACE-inibitore.
Il lisinopril deve essere usato con estrema cautela in pazienti con malattia vascolare del collagene, in terapia immunosoppressiva, trattati con allopurinolo o procainammide o una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in caso di ridotta funzionalità renale preesistente. Alcuni di questi pazienti sviluppano gravi infezioni, che in alcuni casi non rispondono a terapia intensiva con antibiotici. Se il lisinopril viene somministrato a questi pazienti, è consigliabile effettuare un controllo periodico della conta leucocitaria, e i pazienti devono essere informati sulla necessità di riferire qualunque segno di infezione.

Razza
Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano un maggior numero di angioedemi in pazienti di colore rispetto a pazienti non di colore. Come per altri ACE-inibitori, il lisinopril può risultare meno efficace nell'abbassare la pressione sanguigna nei pazienti di colore piuttosto che in quelli non di colore, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di condizioni di renina bassa nella popolazione ipertesa di colore.

Tosse
E' stata osservata la comparsa di tosse durante l'uso di ACE-inibitori. La tosse è tipicamente non produttiva e persistente, e scompare dopo l'interruzione della terapia. La tosse indotta dagli ACE-inibitori deve essere considerata come parte della diagnosi differenziale di tosse.

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

Potassio sierico
E' stato osservato un aumento dei livelli sierici di potassio in alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, compreso il lisinopril. I pazienti a rischio di sviluppare iperkalemia includono i soggetti 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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).

Se l'uso concomitante dei suddetti agenti è ritenuto appropriato, si raccomanda di monitorare regolarmente il livello di potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici
Nei pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, la glicemia deve essere attentamente controllata durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.5).

Litio
La combinazione di litio e lisinopril è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza e allattamento
Gli ACE-inibitori non devono essere usati durante la gravidanza. A meno che la continuazione della terapia a base di ACE-inibitore non sia considerata essenziale, le pazienti che stanno programmando una gravidanza devono optare per trattamenti antiipertensivi alternativi che abbiano un profilo di sicurezza sperimentato per l'uso durante la gravidanza. Quando la gravidanza è certa, il trattamento con gli ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

L'uso del lisinopril non è raccomandato durante l'allattamento.

<u>Eccipienti</u>

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Diuretici
Quando si aggiunge un diuretico alla terapia di un paziente che assume lisinopril l'effetto antiipertensivo è generalmente additivo.
Nei pazienti già in trattamento con diuretici, soprattutto in quelli in cui la terapia diuretica è stata introdotta di recente, occasionalmente si può verificare una eccessiva riduzione della pressione arteriosa

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

quando viene aggiunto il lisinopril. La possibilità di ipotensione sintomatica con il lisinopril può essere minimizzata interrompendo la terapia diuretica prima di avviare il trattamento con il lisinopril (vedere paragrafi 4.4 e 4.2).

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.

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

Litio
Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità sono stati osservati durante somministrazione concomitante di litio e ACE-inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità del litio e accrescere la già elevata tossicità del litio con ACE-inibitori. L'uso di lisinopril e litio non è raccomandato, ma se la combinazione risultasse necessaria, deve essere effettuato un attento monitoraggio dei livelli di litio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), incluso acido acetilsalicilico ≥ 3 g/die
La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antiipertensivo degli ACE-inibitori. FANS e ACE-inibitori esercitano un effetto additivo sull'incremento del potassio sierico e possono indurre una riduzione della funzione renale. Questi effetti sono generalmente reversibili. Raramente può manifestarsi insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con funzione renale compromessa come gli anziani o i soggetti disidratati.

Altri agenti antiipertensivi
La co-somministrazione di tali agenti può aumentare l'effetto antiipertensivo del lisinopril. L'uso concomitante di nitroglicerina e altri nitrati, o di altri vasodilatatori, può ridurre ulteriormente la pressione sanguigna.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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).

Oro

Reazioni nitritoidi (sintomi di vasodilatazione compresi vampate, nausea, capogiri e ipotensione, che possono essere gravi) in seguito alla somministrazione di oro iniettabile (ad esempio, sodio aurotiomalato) sono state segnalate con maggiore frequenza nei pazienti che ricevono terapia con ACE-inibitori.

Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici
L'uso concomitante di alcuni medicinali anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici con ACE-inibitori può indurre una ulteriore riduzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

S*impaticomimetici*
I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE-inibitori.

Antidiabetici
Studi epidemiologici hanno evidenziato che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e farmaci antidiabetici (insulina, ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemico, con conseguente rischio di ipoglicemizzante. Questo fenomeno appare più probabile durante le prime settimane di terapia combinata e nei pazienti con compromissione renale.

Acido acetilsalicilico, trombolitici, beta-bloccanti, nitrati
Il lisinopril può essere usato in concomitanza con acido acetilsalicilico (a dosi cardiologiche), trombolitici, beta-bloccanti 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).

Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)
I pazienti che assumono cotrimossazolo concomitante (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere esposti a un maggiore rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Le prove epidemiologiche relative al rischio di teratogenicità in seguito ad esposizione agli ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono state definitive; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. A meno che la continuazione della terapia a base di ACE-inibitore non sia considerata essenziale, i pazienti che stanno programmando una gravidanza devono optare per una terapia antiipertensiva alternativa che abbia un profilo di sicurezza sperimentato per l'uso durante la gravidanza. Quando la gravidanza è certa, il trattamento con gli ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa. L'esposizione alla terapia a base di ACE-inibitore durante il secondo e il terzo trimestre induce fetotossicità umana (ridotta funzionalità renale, oligoidramnio, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkalemia). (Vedere paragrafo 5.3).
Se l'esposizione all'ACE-inibitore è avvenuta a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda l'esecuzione di una ecografia per il controllo della funzionalità renale e del cranio.
I neonati di madri che hanno assunto gli ACE-inibitori devono essere attentamente monitorati per la possibile presenza di ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

Allattamento
Poiché non sono disponibili informazioni riguardo l'uso di lisinopril durante l'allattamento, l'uso di lisinopril non è raccomandato ed è preferibile optare per trattamenti alternativi con profili di sicurezza migliori e sperimentati durante l'allattamento, soprattutto in caso di neonato o infante pretermine.

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

Mettendosi alla guida di un veicolo o azionando un macchinario, è opportuno tenere presente che occasionalmente possono verificarsi capogiri o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze degli effetti indesiderati sono classificate come segue: molto comune (≥ 1/10), comune (da ≥ 1/100 a < 1/10), non comune (da ≥ 1/1.000 a < 1/100), raro (da ≥ 1/10.000 a < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000), non noto (non può essere definito sulla base dei dati disponibili).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante trattamento con il lisinopril e altri ACE-inibitori:

Patologie del sistema emolinfopoietico
Raro: diminuzione dei valori di emoglobina ed ematocrito
Molto raro:depressione del midollo osseo, anemia, trombocitopenia, leucopenia,
neutropenia, agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), anemia emolitica,
linfadenopatia, malattia autoimmune.

Patologie endocrine
Raro: Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Molto raro: ipoglicemia

Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici
Comune: capogiri, cefalea
Non comune: alterazioni dell'umore, parestesia, vertigini, alterazioni del gusto, disturbi
del sonno
Raro: confusione mentale
Non noto: sintomi depressivi, sincope

Patologie cardiache e vascolari
Comune: effetti ortostatici (compresa l'ipotensione)
Non comune: infarto miocardico o accidente cerebrovascolare, probabilmente
secondario ad ipotensione eccessiva in pazienti ad alto rischio (vedere
paragrafo 4.4), palpitazioni, tachicardia, fenomeno di Raynaud

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Comune: tosse
Non comune: rinite
Molto raro: broncospasmo, 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, epatite – sia epatocellulare che

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

colestatica, ittero ed insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non comune: eruzione cutanea, prurito
Raro: orticaria, alopecia, psoriasi, ipersensibilità/edema angioneurotico: edema angioneurotico localizzato su viso, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe (vedere paragrafo 4.4),
Molto raro: sudorazione, pemfigo, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudo linfoma cutaneo.

E' stata riportata la comparsa di un complesso di sintomi che includono uno o più dei seguenti eventi avversi: febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, positività per anticorpi antinucleo (ANA), elevata velocità di eritrosedimentazione (VES), eosinofilia e leucocitosi, eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

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 sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Non comune: spossatezza, astenia

Esami diagnostici
Non comune: aumento dei livelli di urea e di creatinina sierica, innalzamento degli enzimi epatici, iperkalemia
Raro: aumento della bilirubina sierica, iponatremia.

Popolazione pediatrica
I dati di sicurezza derivanti da studi clinici confermano che lisinopril è in genere ben tollerato nei pazienti pediatrici ipertesi, e che il profilo di sicurezza in questo gruppo d'età è paragonabile a quello visto 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 rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all' indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Esistono dati limitati riguardo il sovradosaggio nell'uomo. I sintomi associati a sovradosaggio di ACE-inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse.

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio è l'infusione endovenosa con soluzione fisiologica. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione da antishock. Se disponibile, deve essere considerato il trattamento con infusione di angiotensina II e/o catecolamine per endovena. Se l'ingestione è recente, si devono prendere misure finalizzate ad eliminare il lisinopril (per es. emesi, lavanda gastrica, somministrazione di sostanze assorbenti e solfato di sodio). Il lisinopril può essere eliminato dalla circolazione generale mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4). L'inserimento di pacemakers è indicato in caso di bradicardia resistente alla terapia. E' necessario monitorare frequentemente i segni vitali, gli elettroliti sierici e le concentrazioni di creatinina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina Codice ATC: C09A A03

Il lisinopril è un inibitore della peptidil dipeptidasi. Inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) che catalizza la trasformazione dell'angiotensina II nel peptide vasocostrittore angiotensina II. L'angiotensina II stimola altresì la secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenale. L'ACE-inibizione induce una riduzione delle concentrazioni di angiotensina II, che comporta una diminuzione dell'attività vasopressoria e una ridotta secrezione di aldosterone. Quest'ultima riduzione può causare un aumento delle concentrazioni di potassio sierico.

Sebbene si ritenga che il meccanismo attraverso il quale il lisinopril riduce la pressione arteriosa sia principalmente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il lisinopril ha un effetto antiipertensivo anche in pazienti con ipertensione a bassa renina.

L'ACE è identico alla chininasi II, un enzima che degrada la bradichinina. Rimane da chiarire se alti livelli di bradichinina, un potente peptide vasodilatatore, svolgono un ruolo nell'effetto terapeutico del lisinopril.

E' stato studiato l'effetto del lisinopril sulla mortalità e morbidità nell'insufficienza cardiaca comparando un alto dosaggio (32,5 mg o 35 mg una volta al giorno) con una dose bassa (2,5 mg o 5 mg una volta al giorno). In uno studio eseguito su 3164 pazienti, con un periodo mediano di follow-up di 46 mesi per i pazienti sopravvissuti,

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

alte dosi di lisinopril hanno indotto una riduzione del rischio del 12% per quel che riguarda l'endpoint combinato "mortalità dovuta a qualsiasi causa" e "ospedalizzazione per qualsiasi causa" (p = 0,002) e una riduzione del rischio dell'8% della "mortalità per qualsiasi causa" e "ospedalizzazione per motivi cardiovascolari" (p = 0,036) rispetto alle basse dosi. Sono state osservate riduzioni del rischio per la mortalità per qualsiasi causa (8%; p = 0,128) e mortalità cardiovascolare (10%; p = 0,073).
In un'analisi eseguita in un secondo tempo, il numero di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca si è ridotto del 24% (p = 0,002) in pazienti trattati con alte dosi di lisinopril rispetto a quelli trattati con basse dosi. I benefici sintomatici si sono dimostrati simili sia nei pazienti trattati con alte dosi che in quelli che avevano ricevuto basse dosi di lisinopril.

I risultati dello studio hanno mostrato che il profilo generale degli eventi avversi per i pazienti trattati sia con alte che con basse dosi di lisinopril era simile sia per tipo che per numero. Gli eventi attesi con l'uso degli ACE-inibitori, come ipotensione o funzione renale alterata, si sono dimostrati gestibili, e raramente hanno comportato la sospensione del trattamento. La tosse è comparsa con minor frequenza nei pazienti trattati con alte dosi di lisinopril rispetto a quelli trattati con basse dosi.

Nello studio GISSI-3, nel quale è stato usato un disegno fattoriale 2x2, per confrontare l'effetto del lisinopril e della nitroglicerina somministrati da soli o in combinazione per 6 settimane verso un gruppo di controllo, condotto su 19394 pazienti che avevano ricevuto il trattamento entro le 24 ore successive ad infarto miocardico acuto, il lisinopril ha indotto una riduzione statisticamente significativa del rischio di mortalità pari all'11% rispetto al controllo (2 p = 0,03). La riduzione del rischio con la nitroglicerina non ha mostrato significatività ma la combinazione lisinopril e nitroglicerina ha prodotto una significativa riduzione del rischio di mortalità del 17% rispetto al controllo (2 p = 0,02). Nel sottogruppo di anziani (età > 70 anni) e di donne, pre-definito come pazienti a rischio di mortalità, sono stati osservati benefici significativi per l'endpoint combinato di mortalità e funzione cardiaca. L' endpoint combinato per tutti i pazienti così come i sottogruppi ad alto rischio, ha mostrato anche dopo sei mesi benefici significativi per i pazienti trattati con lisinopril o lisinopril + nitroglicerina per 6 settimane, attribuendo così al lisinopril un effetto di prevenzione. Come prevedibile dopo qualunque trattamento con vasodilatatori, aumenti dell'incidenza di ipotensione e disfunzione renale sono stati associati al trattamento con lisinopril, i quali però non sono stati correlati ad un aumento proporzionale della mortalità.

In uno studio clinico multicentrico, in doppio-cieco e randomizzato, in cui il lisinopril è stato comparato con un bloccante dei canali del calcio, condotto su 335 soggetti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 e

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

nefropatia incipiente caratterizzata da microalbuminuria, il lisinopril somministrato alla dose di 10 mg o 20 mg una volta al giorno per 12 mesi ha ridotto la pressione sanguigna sistolica/diastolica di 13/10 mmHg e il tasso di escrezione urinaria dell'albumina del 40%. Confrontando i risultati con il bloccante dei canali del calcio che ha indotto simili riduzioni della pressione sanguigna, i pazienti trattati con lisinopril hanno mostrato una riduzione significativamente maggiore del tasso di escrezione urinaria dell'albumina, confermando così che l'azione ACE-inibitoria del lisinopril ha ridotto la microalbuminuria tramite un meccanismo diretto sui tessuti renali, in aggiunta all'effetto ipotensivo.

Il trattamento con il lisinopril non influenza il controllo glicemico, come dimostrato dalla mancanza di effetti significativi sui livelli di emoglobina glicata (HbA1c).
In uno studio clinico che ha coinvolto 115 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 6-16 anni, i pazienti con un peso inferiore ai 50 kg hanno assunto 0,625 mg, 2,5 mg o 20 mg di lisinopril una volta al giorno, e i pazienti con un peso pari a 50 kg o superiore hanno assunto 1,25 mg, 5 mg o 40 mg di lisinopril una volta al giorno. Al termine delle 2 settimane, lisinopril somministrato una volta al giorno riduceva la pressione sanguigna in modo dose-dipendente con efficacia antiipertensiva consistente dimostrata a dosi > 1,25 mg.

Questo effetto è stato confermato in una fase di sospensione, quando la pressione diastolica è aumentata di circa 9 mm Hg maggiormente nei pazienti randomizzati a placebo rispetto ai pazienti randomizzati a rimanere alle dosi di lisinopril medie e alte. L'effetto antiipertensivo dose-dipendente di lisinopril è stato più consistente in alcuni sottogruppi demografici: età, scala *Tanner*, genere e razza.

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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il lisinopril è un ACE-inibitore non sulfidrilico attivo oralmente.

Assorbimento
Dopo somministrazione orale del lisinopril, le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono entro circa 7 ore, sebbene vi sia una tendenza ad un leggero ritardo nel tempo di raggiungimento del picco delle concentrazioni plasmatiche in pazienti con infarto miocardico acuto. In base ai reperti urinari, l'assorbimento medio del lisinopril è approssimativamente del 25%, con una variabilità interpaziente del 6-60% nell'ambito delle dosi studiate (5-80 mg). La biodisponibilità assoluta si riduce approssimativamente al 16% nei pazienti con insufficienza cardiaca. L'assorbimento del lisinopril non è condizionato dalla presenza di cibo.

Distribuzione
Il lisinopril non sembra essere legato a proteine plasmatiche diverse dall'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) circolante. Studi nei ratti indicano che il lisinopril attraversa in scarsa quantità la barriera ematoencefalica.

Eliminazione
Il lisinopril non è soggetto a metabolismo e viene eliminato completamente in forma immodificata nelle urine.
Dopo dosi multiple, il lisinopril mostra una emivita efficace di accumulo di 12,6 ore. La clearance del lisinopril in soggetti sani è approssimativamente di 50 ml/min. Le concentrazioni sieriche decrescenti evidenziano una fase terminale prolungata, che non contribuisce all'accumulo del farmaco. Questa fase terminale probabilmente rappresenta un legame saturabile a livello dell'ACE, e non è proporzionale alla dose.

Compromissione epatica

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La compromissione della funzionalità epatica in pazienti cirrotici comporta una riduzione dell'assorbimento di lisinopril (circa il 30%, quantificabile sulla base del rinvenimento nelle urine) ma un aumento dell'esposizione al farmaco (approssimativamente del 50%) rispetto ai soggetti sani, dovuto alla diminuzione della clearance.

Compromissione renale
L'insufficienza renale riduce l'escrezione del lisinopril che avviene attraverso i reni, ma questa riduzione diventa clinicamente rilevante solo quando la velocità di filtrazione glomerulare è inferiore ai 30 ml/min. Nell'insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30-80 ml/min), l'AUC media ha riportato un aumento solo del 13%, mentre un incremento della AUC media 4,5 volte maggiore è stato riportato nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina 5-30 ml/min).
Il lisinopril può essere rimosso tramite dialisi. Durante 4 ore di emodialisi, le concentrazioni plasmatiche di lisinopril si sono ridotte in media del 60%, attestando la clearance della dialisi su valori tra i 40 e i 55 ml/min.

Insufficienza cardiaca
I pazienti con insufficienza cardiaca presentano una esposizione maggiore al lisinopril rispetto ai soggetti sani (con incremento dell'AUC in media del 125%), ma sulla base del lisinopril rinvenuto nelle urine, c'è un assorbimento ridotto di circa il 16% rispetto ai soggetti sani.

Anziani
I pazienti anziani presentano livelli ematici maggiori, con valori più elevati dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo (aumento approssimativo del 60%) rispetto ai pazienti più giovani.

Pazienti pediatrici
Il profilo farmacocinetico di lisinopril è stato studiato su 29 pazienti pediatrici ipertesi, di età compresa tra 6 e 16 anni, con una GFR > 30 ml/min/1,73m2. In seguito a dosi da 0,1 a 0,2 mg/kg, le concentrazioni plasmatiche di picco di lisinopril allo steady state avvenivano entro le 6 ore, e l'assorbimento in base al recupero urinario era di circa 28%. Questi valori sono simili a quelli ottenuti in precedenza per gli adulti.
I valori di AUC e Cmax nei bambini in questo studio erano coerenti con quelli osservati negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Si è osservato che il gruppo degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina induce effetti avversi nella fase finale dello sviluppo fetale, che causano morte fetale ed anomalie congenite a carico, in particolare, del cranio.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sono stati riportati anche casi di fetotossicità, ritardo nella crescita intrauterina e dotto arterioso pervio. Si ritiene che queste anomalie nello sviluppo siano dovute in parte ad una azione diretta degli ACE-inibitori sul sistema fetale renina-angiotensina, ed in parte all'ischemia derivante dall'ipotensione materna e dalla diminuzione del flusso ematico placentare fetale e della distribuzione di ossigeno/nutrienti al feto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- **Lisinopril ratiopharm 5 mg compresse**

  Mannitolo
  Calcio fosfato dibasico diidrato
  Amido di mais pre-gelatinizzato
  Croscarmellosa sodica
  Magnesio stearato.

- **Lisinopril ratiopharm 20 mg compresse**

  Mannitolo
  Calcio fosfato dibasico diidrato
  Amido di mais pre-gelatinizzato
  Croscarmellosa sodica
  Magnesio stearato
  Ossido di ferro rosso (E172)
  Ossido di ferro nero (E172)
  Ossido di ferro giallo (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Lisinopril ratiopharm 5mg e 20 mg compresse

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister composti da foglio in alluminio da 20 μm e foglio in PVC da 250 μm.
Flaconi in PP e tappi in DPE con gel di silice come disseccante.

Lisinopril ratiopharm 5 mg compresse

Blister da 1, 14, 20, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 98, 100, 100x1, 400 (10 x 40), 500 compresse.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Flacone da 100, 250 compresse.

Lisinopril ratiopharm 20 mg compresse
Blister da 1, 14, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 98, 100, 100x1, 400 (10 x 40), 500 compresse.
Flacone da 100, 250 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH - Graf-Arco Strasse 3, 89079 Ulm (Germania)

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

AIC n. 037426018 *"5 mg compresse"* 1 compressa in blister PVC/Al
AIC n. 037426020 *"5 mg compresse"* 14 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426032 *"5 mg compresse"* 20 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426044 *"5 mg compresse"* 28 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426057 *"5 mg compresse"* 30 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426069 *"5 mg compresse"* 50 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426071 *"5 mg compresse"* 56 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426083 *"5 mg compresse"* 60 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426095 *"5 mg compresse"* 98 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426107 *"5 mg compresse"* 100 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426119 *"5 mg compresse"* 400 (10x40) compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426121 *"5 mg compresse"* 500 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426133 *"5 mg compresse"* 250 compresse in flacone PP
AIC n. 037426273 *"5 mg compresse"* 30x1 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426285 *"5 mg compresse"* 100 compresse in flacone PP

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

AIC n. 037426309 *“5 mg compresse”* 100x1 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 037426145 *“20 mg compresse”* 1 compressa in blister PVC/Al
AIC n. 037426158 *“20 mg compresse”* 14 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426172 *“20 mg compresse”* 28 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426184 *“20 mg compresse”* 30 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426196 *“20 mg compresse”* 30x1 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426208 *“20 mg compresse”* 50 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426160 *“20 mg compresse”* 60 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426210 *“20 mg compresse”* 56 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426222 *“20 mg compresse”* 98 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426234 *“20 mg compresse”* 100 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426246 *“20 mg compresse”* 400 (10x40) compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426259 *“20 mg compresse”* 500 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037426261 *“20 mg compresse”* 250 compresse in flacone PP
AIC n. 037426297 *“20 mg compresse”* 100 compresse in flacone PP
AIC n. 037426311 *“20 mg compresse”* 100x1 compresse in blister PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Ottobre 2007
Data del rinnovo più recente: 28 Febbraio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2022
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).