

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE RATIOPHARM 20 mg/12,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene lisinopril biidrato corrispondente a 20 mg di lisinopril e 12,5 mg di idroclorotiazide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compressa di colore bianco, rotonda, biconvessa, con linea di frattura (diametro di 8 mm), con impresso "LH" su un lato.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolare la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE RATIOPHARM è indicato in pazienti per i quali la pressione sanguigna non è adeguatamente controllata dal lisinopril da solo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'associazione a dose fissa non è adatta all'inizio della terapia.

E' raccomandata una titolazione individuale della dose dei componenti. Quando clinicamente appropriato, può essere considerato un passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa.

Adulti:

La dose abituale di LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE RATIOPHARM 20 mg + 12,5mg compresse

è di 1 compressa una volta al giorno.

Come per tutti gli altri medicinali assunti una volta al giorno, LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE RATIOPHARM deve essere assunto approssimativamente alla stessa ora ogni giorno.

Dose nella compromissione renale

L'associazione di lisinopril/idroclorotiazide è controindicata nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina <30ml/min).

Nei pazienti con clearance della creatinina tra 30 e 80 ml/min LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE RATIOPHARM può essere usato solo dopo titolazione dei singoli componenti.

La dose iniziale di lisinopril raccomandata in monoterapia è 5-10 mg.

Terapia diuretica precedente

Dopo la dose iniziale di LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE RATIOPHARM può verificarsi ipotensione sintomatica; ciò è più probabile che accada nei pazienti che hanno subito una perdita di volume e/o di sale in conseguenza di una precedente terapia diuretica. La terapia diuretica deve essere interrotta 2 o 3 giorni prima dell'inizio della terapia con LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE RATIOPHARM. Se ciò non fosse possibile, il trattamento deve essere iniziato con una dose di 5 mg di lisinopril da solo.

Popolazione pediatrica

L'uso di LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE RATIOPHARM non è raccomandato nei bambini o negli adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Uso negli anziani

Negli studi clinici l'efficacia e la tollerabilità di lisinopril e idroclorotiazide (somministrati in concomitanza) sono identiche nei pazienti ipertesi anziani e nei più giovani.

Modo di somministrazione

Uso Orale.

Le compresse devono essere assunte con una sufficiente quantità di liquido (ad es. un bicchiere d'acqua).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al lisinopril, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualsiasi altro inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)
- Ipersensibilità all'idroclorotiazide o ad altri farmaci sulfamidico-derivati
- Anamnesi di angioedema con precedente terapia a base di ACE-inibitori
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Anuria
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min)
- Grave compromissione della funzionalità epatica
- L'uso concomitante di LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE 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 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante degli 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.

Ipotensione sintomatica

Nei pazienti con ipertensione non complicata si osserva raramente ipotensione sintomatica, ma può verificarsi con maggiore probabilità in pazienti che hanno subito una perdita di volume, per es. a causa di terapia diuretica, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito, o che hanno una grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Per questi pazienti è opportuno eseguire determinazioni periodiche degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati. In pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica. Ciò è più probabile che si verifichi in quei pazienti con insufficienza cardiaca di grado più grave, come mostrato dall'uso di alte dosi di diuretici dell'ansa, iponatremia o compromissione della funzionalità renale.

Nei pazienti ad aumentato rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'aggiustamento della dose devono essere eseguiti sotto stretta sorveglianza medica. Una considerazione particolare deve essere rivolta a pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cerebrovascolare, poiché una eccessiva caduta della pressione sanguigna può causare un infarto del miocardio o un accidente cerebrovascolare.

Se si verifica ipotensione il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve ricevere un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non costituisce una controindicazione per ulteriori dosi di farmaco. Dopo il ripristino di un volume ematico efficace e della pressione arteriosa, è possibile ristabilire la terapia ad un dosaggio ridotto, oppure utilizzare appropriatamente in monoterapia l'uno o l'altro componente dell'associazione.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca con normale o bassa pressione sanguigna, si può verificare con lisinopril un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa sistemica. Questo effetto è previsto e non è di solito una ragione per sospendere il trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, una riduzione del dosaggio o l'interruzione di lisinopril / idroclorotiazide può essere necessario.

Stenosi delle valvole aortica e mitralica / cardiomiopatia ipertrofica

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

Compromissione della funzionalità renale

I tiazidici possono non essere i diuretici appropriati nel trattamento di pazienti con danno renale e sono inefficaci a valori di clearance della creatinina uguali o inferiori a 30 ml/min (corrispondenti ad insufficienza renale moderata o grave).

Nei pazienti con patologia renale, le tiazidi possono precipitare l'azotemia. Nei pazienti con compromissione della funzione renale possono svilupparsi effetti cumulativi del principio attivo. Qualora si evidenzino una progressiva compromissione renale, come indicato dall'innalzamento dell'azoto non proteico, è necessaria un'attenta rivalutazione della terapia, tenendo in considerazione l'interruzione della terapia diuretica (vedere paragrafo 4.3).

L'associazione lisinopril/idroclorotiazide non deve essere somministrata a pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore o uguale a 80 ml/min), fino a quando la titolazione dei singoli componenti non abbia dimostrato la necessità d'impiego dei dosaggi presenti nella compressa dell'associazione.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'ipotensione che segue l'inizio della terapia con ACE inibitori può causare una compromissione aggiuntiva della funzione renale. In questa situazione è stata segnalata insufficienza renale acuta, di solito reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale di un rene solitario, che sono stati trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, sono stati osservati incrementi dell'azotemia e della creatinina sierica di solito reversibili dopo la sospensione della terapia. Ciò è particolarmente probabile nei pazienti con insufficienza renale. Se è presente anche ipertensione renovascolare si ha un aumentato rischio di ipotensione grave e insufficienza renale. In questi pazienti, il trattamento deve essere iniziato sotto stretta supervisione medica con bassi dosaggi e un'attenta titolazione della dose. Poiché il trattamento con diuretici può essere un fattore che contribuisce agli effetti sopraindicati, la funzionalità renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con l'associazione lisinopril/idroclorotiazide.

Alcuni pazienti ipertesi senza un'apparente patologia renale preesistente hanno sviluppato aumenti di solito modesti e transitori dell'azotemia e della creatininemia quando lisinopril è stato somministrato in associazione con un diuretico. Questo è più probabile che si verifichi in pazienti con insufficienza renale preesistente. Può essere necessario ridurre il dosaggio e / o sospendere il diuretico e / o lisinopril.

Precedente terapia diuretica

La terapia diuretica deve essere interrotta 2-3 giorni prima di iniziare il trattamento con lisinopril/idroclorotiazide. Se ciò non fosse possibile, il trattamento deve essere iniziato con il solo lisinopril, alla dose di 5 mg.

Trapianto renale

Il medicinale non deve essere utilizzato, poiché non c'è esperienza nei pazienti che hanno subito recentemente un trapianto di rene.

Reazioni anafilattoidi in pazienti emodializzati

L'uso di lisinopril/idroclorotiazide non è indicato nei pazienti che necessitano di dialisi a causa di insufficienza renale.

Sono state riportate reazioni anafilattoidi in pazienti sottoposti a particolari procedure di emodialisi (per es. con l'utilizzo di membrane AN 69 ad alto flusso e durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato) e trattati contemporaneamente con un ACE inibitore. In questi pazienti è opportuno prendere in considerazione l'utilizzo di un altro tipo di membrana per la dialisi o una diversa classe di anti-ipertensivi.

Reazioni anafilattoidi correlate ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL)

In rare occasioni, i pazienti trattati con ACE inibitori durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato, hanno manifestato reazioni anafilattiche potenzialmente letali. Questi sintomi possono essere evitati interrompendo temporaneamente il trattamento con ACE inibitori prima dell'esecuzione dell'aferesi.

Epatopatia

I tiazidici devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa o epatopatia progressiva, poiché minime alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono precipitare in coma epatico (vedere paragrafo 4.3). Raramente, gli ACE inibitori sono stati associati ad una sindrome che esordisce con ittero colestatico o epatite e progredisce fino alla necrosi fulminante e (talvolta) alla morte. Il meccanismo alla base di questa sindrome non è noto. I pazienti in trattamento con lisinopril/idroclorotiazide che sviluppano ittero o presentano un marcato innalzamento degli enzimi epatici devono interrompere l'assunzione di lisinopril/idroclorotiazide ed essere sottoposti ad un appropriato follow-up medico.

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 al rilascio compensatorio di renina. Qualora si verifichi ipotensione attribuibile a questo meccanismo, questa può essere corretta mediante espansione della volemia.

Effetti metabolici ed endocrini

Gli ACE inibitori e la terapia tiazidica possono alterare la tolleranza al glucosio. Può quindi rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio degli agenti antidiabetici, compresa l'insulina. I pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, devono essere sottoposti ad attenti controlli dei livelli glicemici durante il primo mese di trattamento con un ACE inibitore. Un diabete mellito latente può rendersi manifesto durante la terapia tiazidica.

Aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi possono essere associati alla terapia diuretica con tiazidici.

In alcuni pazienti il trattamento con tiazidici può degenerare in iperuricemia e/o gotta. Comunque, il lisinopril può aumentare l'acido urico nelle urine ed attenuare così l'effetto iperuricemico dell'idroclorotiazide.

Squilibrio elettrolitico

Come in tutti i pazienti che ricevono una terapia diuretica, è opportuno effettuare controlli periodici degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati.

I tiazidici, compreso l'idroclorotiazide, possono causare squilibri idro-elettrolitici (ipokaliemia, iponatriemia, ed alcalosi ipocloremica). I segni di avvertimento di squilibri idro-elettrolitici sono secchezza della bocca, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali come nausea o vomito. Con i climi caldi, i pazienti edematosi possono sviluppare iponatriemia da diluizione. Il deficit di cloruro è generalmente lieve e non richiede alcun trattamento. E' stato osservato che i tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, con possibile conseguente ipomagnesiemia.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e causare innalzamenti lievi e intermittenti della calcemia. Un'ipercalcemia marcata può svelare un iperparatiroidismo nascosto. La terapia tiazidica deve essere sospesa prima dell'esecuzione degli esami di funzionalità paratiroidea.

Iperkaliemia

In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE RATIOPHARM sono stati osservati aumenti del potassio sierico. Tra i pazienti a rischio di sviluppare iperkaliemia ci sono quelli con insufficienza renale, diabete mellito o quelli che usano contemporaneamente diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio o quei pazienti che assumono altri farmaci associati ad aumenti del potassio sierico (es. eparina). Se l'uso concomitante dei summenzionati agenti è considerato appropriato, si raccomanda un regolare monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Rischio di ipokaliemia

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

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

Pazienti diabetici

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

Ipersensibilità/angioedema

Nei pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso il lisinopril, sono stati segnalati, con frequenza non comune, angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe. Tali eventi possono manifestarsi in qualunque momento nel corso della terapia. In tali casi, la somministrazione di lisinopril deve essere prontamente interrotta e si devono istituire un trattamento e un monitoraggio appropriati per assicurarsi della completa remissione dei sintomi prima della dimissione del paziente. Anche nei casi in cui è coinvolto il gonfiore della sola lingua, senza disturbi respiratori, i pazienti possono richiedere un'osservazione prolungata perché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente, sono stati riportati casi fatali a causa di angioedema associato all'edema laringeo o edema della lingua. I pazienti con coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, possono presentare ostruzione alle vie aeree, specialmente quelli con un'anamnesi di operazioni chirurgiche alle vie aeree.

In questi casi deve essere subito somministrata una terapia d'emergenza. Ciò può includere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

Il paziente deve essere tenuto sotto stretta supervisione medica fino a completa e prolungata remissione della sintomatologia.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano una frequenza più alta di angioedema nei pazienti neri rispetto ai pazienti di altre razze.

Pazienti con un'anamnesi di angioedema non correlato alla terapia con un ACE inibitore possono essere ad aumentato rischio di angioedema durante l'assunzione di un ACE inibitore. (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti che assumono tiazidici possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità con o senza anamnesi positiva per allergia o asma bronchiale. Con l'uso di tiazidici è stata riportata esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

Desensibilizzazione

I pazienti che assumono gli ACE inibitori durante il trattamento di desensibilizzazione (ad es. al veleno degli imenotteri) hanno presentato reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti, tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente gli ACE inibitori ma sono ricomparse dopo risomministrazione involontaria.

Neutropenia/agranulocitosi

Per i pazienti trattati con ACE inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con normale funzione renale e senza altri fattori complicanti raramente si verifica neutropenia. Neutropenia e agranulocitosi sono reversibili dopo interruzione degli ACE inibitori. Lisinopril deve essere usato con estrema cautela nei pazienti con malattia vascolare del collagene, terapia immunosoppressiva, trattamento con allopurinolo o procainammide, o una combinazione di questi fattori di complicazione, in particolar modo se c'è una preesistente compromissione della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato gravi infezioni, che in pochi casi non hanno risposto ad una terapia antibiotica intensiva. Se in questi pazienti si utilizza lisinopril, si raccomanda un monitoraggio periodico della conta dei globuli bianchi e i pazienti devono essere avvertiti di segnalare qualsiasi segno di infezione.

Razza

Gli inibitori degli enzimi di conversione dell'angiotensina causano una frequenza più elevata di angioedema in pazienti di razza nera rispetto a quelli di altre razze.

Come con altri ACE inibitori, il lisinopril può essere meno efficace nel diminuire la pressione sanguigna nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di altre razze, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di stati con ridotti livelli di renina nella popolazione nera ipertesa.

Tosse

Con l'uso di ACE-inibitori è stata segnalata tosse. Tipicamente la tosse è non produttiva, persistente e si risolve dopo l'interruzione della terapia. La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere considerata come parte della diagnosi differenziale di tosse.

Litio

Generalmente non è raccomandata l'associazione di ACE inibitori e litio (vedere paragrafo 4.5)

Test antidoping

L'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può causare un risultato positivo ai test antidoping.

Gravidanza

Il trattamento con ACE inibitori non deve essere iniziato durante la gravidanza. A meno che la terapia continuativa con ACE inibitori sia considerata essenziale, le pazienti che progettano una gravidanza devono essere indirizzate verso trattamenti antipertensivi alternativi, con un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata la gravidanza, il trattamento con gli ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente, e, se appropriato, deve essere avviata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6)

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio ed ACE inibitori sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della sua tossicità. Gli agenti diuretici e gli ACE inibitori riducono la

clearance renale del litio, determinandone un elevato rischio di tossicità. L'associazione di lisinopril ed idroclorotiazide con il litio non è pertanto consigliato, e si raccomanda un attento controllo dei livelli sierici di litio qualora l'associazione si rivelasse necessaria (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici

Quando si aggiunge un diuretico alla terapia di un paziente che riceve LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE RATIOPHARM l'effetto antiipertensivo è di solito additivo.

I pazienti che sono già in terapia con diuretici e specialmente quelli con terapia diuretica iniziata recentemente, possono occasionalmente essere soggetti ad un'eccessiva riduzione della pressione sanguigna quando si aggiunge LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE RATIOPHARM. La possibilità di ipotensione sintomatica con LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE RATIOPHARM può essere minimizzata dalla interruzione del diuretico prima dell'inizio del trattamento con LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE RATIOPHARM (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.2).

Integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

L'effetto della perdita di potassio indotta dai diuretici tiazidici viene in genere attenuata dall'effetto di conservazione di potassio del lisinopril. L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti salini contenenti potassio, può indurre un aumento significativo del potassio sierico, specie nei pazienti con funzione renale compromessa o diabete mellito. Se è richiesto l'uso concomitante di lisinopril/idroclorotiazide ed uno qualsiasi di questi agenti è ritenuto opportuno, essi devono essere impiegati con cautela e con frequenti controlli del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali associati a torsioni di punta

La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e medicinali associati a torsioni di punta, per es. alcuni antiaritmici, alcuni antipsicotici ed altri farmaci noti per indurre torsioni di punta, deve essere effettuata con cautela, a causa del rischio di ipokaliemia.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici

L'uso concomitante di alcuni medicinali anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici con gli ACE inibitori può causare un ulteriore abbassamento della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) incluso acido acetilsalicilico

La somministrazione cronica di FANS (inclusi gli inibitori selettivi della COX-2) può ridurre l'effetto antiipertensivo dell'ACE inibitore. FANS ed ACE inibitori possono esercitare un effetto additivo sul deterioramento della funzionalità renale. Questi effetti sono di norma reversibili. Raramente può verificarsi insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con funzione renale compromessa come gli anziani o i pazienti disidratati.

Oro

Nei pazienti in terapia con ACE inibitori sono state riportate più frequentemente reazioni nitritoidi (sintomi di vasodilatazione comprendenti arrossamento, nausea, capogiri ed ipotensione, che possono essere di entità molto seria) a seguito di somministrazione di preparazioni iniettabili a base di oro (per esempio sodio aurotiomalato).

Simpaticomimetici

I simpaticomimetici possono ridurre l'effetto antiipertensivo degli ACE inibitori.

Altri antiipertensivi

L'uso concomitante di questi agenti può aumentare l'effetto ipotensivo di lisinopril/idroclorotiazide. La somministrazione contemporanea di gliceril trinitrato ed altri nitrati o altri vasodilatatori può ulteriormente ridurre la pressione sanguigna.

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).

Antidiabetici

Studi epidemiologici indicano che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e prodotti medicinali antidiabetici (insulina, ipoglicemizzanti orali) può causare un aumentato effetto di diminuzione di glucosio nel sangue con rischio di ipoglicemia. Sembra che questo fenomeno si verifichi con maggiore probabilità durante le prime settimane di trattamento associato e in pazienti con compromissione renale.

Amfotericina B (per via parenterale), carbenoxolone, corticosteroidi, corticotropina (ACTH) o lassativi stimolanti

L'idroclorotiazide può intensificare lo squilibrio elettrolitico, in particolar modo l'ipokaliemia.

Sali di calcio

Se somministrati in associazione a diuretici tiazidici, possono verificarsi aumenti nei livelli sierici di calcio a causa della diminuzione nella loro escrezione.

Glicosidi cardiaci

Vi è un aumento del rischio di tossicità da digitalici associato a ipokaliemia indotta dai tiazidici.

Colestiramina e colestipolo

Possono ritardare o ridurre l'assorbimento di idroclorotiazide. Perciò, i diuretici sulfonamidici devono essere assunti almeno 1 ora prima o da 4 a 6 ore dopo l'assunzione di questi medicinali.

Rilassanti muscolari non depolarizzanti (ad es. tubocurarina cloruro)

Gli effetti di questi agenti possono essere potenziati dall'idroclorotiazide.

Trimetoprim

La somministrazione concomitante di ACE inibitori e tiazidici con trimetoprim aumenta il rischio di iperkaliemia.

Sotalolo

L'ipokaliemia indotta da tiazidici può aumentare il rischio di aritmia indotta da sotalolo.

Allopurinolo

La somministrazione concomitante di ACE inibitori e allopurinolo aumenta il rischio di danno renale e può indurre un aumento del rischio di leucopenia.

Ciclosporina

La somministrazione concomitante di ACE inibitori e ciclosporina aumenta il rischio di danno renale ed iperkaliemia.

Lovastatina

La somministrazione concomitante di ACE inibitori e lovastatina aumenta il rischio di iperkaliemia.

Citostatici, immunosoppressori, procainamide

La somministrazione concomitante di ACE inibitori può indurre un aumento del rischio di leucopenia (vedere paragrafo 4.4).

Capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

I medicinali a base dell'associazione lisinopril/idroclorotiazide possono alterare in modo lieve o moderato la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari (vedere paragrafo 4.7).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ace inibitori

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 2° ed il 3° trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

L'evidenza epidemiologica riguardo il rischio di teratogenicità in seguito ad esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha fornito risultati conclusivi; tuttavia un piccolo aumento del rischio non può essere escluso.

A meno che la terapia continuativa con ACE inibitori sia considerata essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono essere indirizzate verso trattamenti antipertensivi alternativi, con un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata la gravidanza, il trattamento con gli ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se opportuno, deve essere istituita una terapia alternativa. E' noto che nella specie umana l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza può indurre fetotossicità (riduzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). (Vedere paragrafo 5.3). Se l'esposizione agli ACE inibitori si è verificata dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I bambini le cui madri hanno assunto ACE inibitori devono essere strettamente monitorati per ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

Idroclorotiazide

L'esperienza con l'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza è limitata, specialmente nel primo trimestre. Gli studi negli animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo utilizzo durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e può causare effetti fetali e neonatali quali ittero, squilibri elettrolitici e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usato in presenza di edema gestazionale, ipertensione gestazionale o pre-eclampsia, a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, in assenza di un effetto positivo sul decorso della malattia. L'idroclorotiazide non deve essere utilizzato per il trattamento dell'ipertensione essenziale nella donna in gravidanza, eccetto in rari casi per i quali nessun'altro trattamento può essere impiegato.

Allattamento

ACE inibitori

Poiché non sono disponibili informazioni riguardo l'uso di lisinopril/idroclorotiazide durante l'allattamento al seno, l'impiego di lisinopril/idroclorotiazide non è raccomandato ed è preferibile adottare trattamenti alternativi con migliori e comprovati profili di sicurezza durante l'allattamento, specie nel caso di allattamento di neonati o bambini prematuri.

Idroclorotiazide

Idroclorotiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I diuretici tiazidici ad alte dosi provocano intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE RATIOPHARM durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE RATIOPHARM viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

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

Come per altri antipertensivi, i prodotti medicinali a base dell'associazione lisinopril/idroclorotiazide possono indurre un effetto da lieve a moderato sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Ciò si verifica in modo particolare all'inizio del trattamento o quando viene modificata la dose, o ancora quando il medicinale viene utilizzato in associazione ad alcol, ma questi effetti dipendono dalla sensibilità individuale dei pazienti.

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

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e segnalati durante il trattamento con lisinopril e/o idroclorotiazide 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).

Le reazioni avverse (ADRs) più comunemente riportate sono state tosse, capogiri, ipotensione e cefalea, che possono manifestarsi dall'1 al 10% dei pazienti trattati. Negli studi clinici gli effetti indesiderati sono apparsi solitamente di entità lieve e transitoria, ed in molti casi non hanno richiesto l'interruzione della terapia.

Lisinopril

Patologie del sistema emolinfopoietico:	
Molto raro	Depressione del midollo osseo, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), anemia emolitica, linfadenopatia
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro	Malattia autoimmune
Patologie endocrine	
Raro	Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:	
Non comune	Iperkalemia
Raro	Iponatremia
Molto raro	Ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	
Non comune	Disturbi del sonno, alterazione dell'umore,
Raro	Confusione mentale
Non nota	Sintomi depressivi
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiri, cefalea, sincope
Non comune	Parestesia, alterazione del gusto, accidente cerebrovascolare, possibilmente secondario ad ipotensione eccessiva in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigine
Patologie cardiache	
Non comune	Infarto miocardico, probabilmente secondari ad eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4), palpitazioni, tachicardia.
Patologie vascolari	
Comune	Effetti ortostatici (compresa ipotensione ortostatica)
Non comune	Sindrome di Raynaud.

Non nota	Vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	Tosse (vedere paragrafo 4.4)
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 della bocca
Molto raro	Pancreatite, angioedema intestinale
Patologie epatobiliari	
Molto raro	Epatite – sia epatocellulare che colestatica, ittero ed insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Eruzione cutanea, prurito
Raro	Ipersensibilità/edema angioneurotico: edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4), orticaria, alopecia, psoriasi.
Molto raro	Diaforesi, pemfigo, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutaneo.**
Patologie renali e urinarie	
Comune	Disfunzione renale
Raro	Uremia, insufficienza renale acuta
Molto raro	Oliguria/anuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune	Impotenza
Raro	Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Astenia, affaticamento
Esami diagnostici	
Non comune	Aumenti dell'azotemia, aumenti della creatinina sierica, aumento degli enzimi epatici e della bilirubina
Raro	Riduzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito

* E' stato segnalato, molto raramente, che in alcuni pazienti lo sviluppo indesiderato di epatite è progredito fino all'insufficienza epatica. I pazienti in trattamento con l'associazione lisinopril-idroclorotiazide che sviluppano ittero o presentano innalzamenti marcati degli enzimi epatici, devono

interrompere l'assunzione dell'associazione lisinopril-idroclorotiazide e ricevere un appropriato follow-up medico.

** E' stato segnalato un complesso di sintomi che comprendono uno o più dei seguenti: febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpi anti-nucleo positivi (ANA), elevata velocità di eritrosedimentazione (VES), eosinofilia e leucocitosi, eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Idroclorotiazide

Non comune	Scialoadenite
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune	Trombocitopenia,
Raro	Leucopenia, depressione del midollo osseo
Molto raro	Neutropenia/agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica
Comune	Iperglicemia, glicosuria, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (comprese iponatriemia ed ipokaliemia), aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi, .
Non comune	Anoressia.
Non noto	Gotta.
Disturbi psichiatrici	
Non comune	Depressione, disturbi del sonno.
Raro	Irrequietezza.
Patologie del sistema nervoso	
Non comune	Perdita di appetito, parestesia, .
Raro	Stordimento.
Patologie dell'occhio	
Raro	Xantopsia, visione offuscata transitoria.
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini.
Patologie cardiache	
Non comune	Ipotensione posturale, aritmie cardiache.,
Patologie vascolari	
Raro	Angite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea).
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	

Raro	Sofferenza respiratoria (comprese polmonite ed edema polmonare).
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Irritazione gastrica, diarrea, stipsi, Pancreatite.
Raro	
Patologie epatobiliari	
Raro	Ittero (ittero colestatico intraepatico).
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Raro	Reazioni di fotosensibilità, eruzione cutanea, orticaria, reazioni anafilattiche, necrosi epidermica tossica.
Molto raro	Reazioni tipo lupus eritematoso, riattivazione del lupus eritematoso cutaneo.
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Spasmo muscolare, .
Non noto	Debolezza muscolare.
Patologie renali e urinarie	
Raro	Disfunzione renale, nefrite interstiziale.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Debolezza.
Raro	Febbre.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati riguardo il sovradosaggio nell'uomo. I sintomi associati a sovradosaggio di ACE inibitori comprendono 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 salina standard. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere disteso in posizione supina. Se disponibile, può essere preso in considerazione anche il trattamento con angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione è avvenuta di recente, si devono prendere le misure necessarie per eliminare il lisinopril (per es. emesi, lavanda gastrica, somministrazione di assorbenti e sodio solfato). Il lisinopril può essere rimosso dal circolo generale mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4). Una terapia che preveda l'impiego di pacemaker è indicata nel caso di bradicardia resistente al trattamento.

I segni vitali, gli elettroliti sierici e le concentrazioni di creatinina devono essere controllati frequentemente. Sintomi addizionali di sovradosaggio di idroclorotiazide sono aumentata diuresi, depressione della coscienza (incluso il coma), convulsioni, paresi, aritmie cardiache ed insufficienza renale. Bradicardia o reazioni vagali

estese devono essere trattate mediante somministrazione di atropina. Qualora sia stata somministrata anche digitale, l'ipokaliemia può accentuare le aritmie cardiache.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori e diuretici

Codice ATC: C 09 BA 03

LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE RATIOPHARM è una associazione di lisinopril, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, e idroclorotiazide, un diuretico tiazidico. Entrambi i componenti hanno una modalità d'azione complementare, ed esercitano un effetto antiipertensivo additivo.

Lisinopril

Il lisinopril è un inibitore della peptidil dipeptidasi. Esso inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), che catalizza la conversione dell'angiotensina I al peptide vasocostrittore, angiotensina II. L'angiotensina II stimola anche la secrezione dell'aldosterone nella corteccia surrenale. L'inibizione dell'ACE causa diminuzione delle concentrazioni di angiotensina II nel plasma, la quale porta a minore attività vasocostrittrice e minore secrezione di aldosterone. Quest'ultimo può portare ad aumento della concentrazione del potassio sierico.

Sebbene si pensi che il meccanismo attraverso il quale il lisinopril abbassi la pressione sanguigna sia principalmente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, si è dimostrato che il lisinopril ha anche un effetto antiipertensivo nei pazienti con ipertensione da bassa renina. L'ACE è identico alla chininasi II, un enzima che degrada la bradichinina. La bradichinina è un potenziale peptide vasodepressivo, e non è stato ancora spiegato fino a che punto il livello aumentato giochi un ruolo negli effetti terapeutici del lisinopril.

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.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico che agisce attraverso l'inibizione del riassorbimento del sodio nel segmento diluente corticale dei tubuli renali. Ciò aumenta l'escrezione del sodio e dei cloruri nelle urine e, in

misura minore, l'escrezione del potassio e del magnesio aumentando così la diuresi ed esercitando un effetto antiipertensivo.

Quando viene associata ad altri antiipertensivi, può verificarsi una riduzione additiva della pressione sanguigna.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Lisinopril

Assorbimento

A seguito della somministrazione orale di lisinopril, si ottengono le concentrazioni sieriche massime entro circa 7 ore, sebbene nei pazienti con infarto acuto del miocardio ci sia stata una tendenza ad un piccolo ritardo del tempo necessario a raggiungere le concentrazioni sieriche massime. In base al recupero urinario, l'assorbimento medio del lisinopril è approssimativamente del 25% con una variabilità tra i pazienti del 6-60% nell'intervallo di dosi studiato (5-80 mg). Nei pazienti con insufficienza cardiaca la biodisponibilità assoluta è ridotta approssimativamente del 16%. L'assorbimento del lisinopril non è influenzato dalla presenza di cibo.

Distribuzione

Il lisinopril sembra non essere legato alle proteine sieriche tranne che all'enzima di conversione dell'angiotensina circolante (ACE). Studi nei ratti indicano che il lisinopril passa scarsamente attraverso la barriera ematoencefalica.

Eliminazione

Il lisinopril non è sottoposto al metabolismo ed è escreto interamente immodificato nelle urine. A dosi multiple, il lisinopril mostra un'emivita effettiva di accumulo di 12,6 ore. La clearance del lisinopril nei soggetti sani è approssimativamente di 50 ml/min. La diminuzione delle concentrazioni sieriche mostra una fase terminale prolungata, che non contribuisce all'accumulo di principio attivo. Questa fase terminale probabilmente rappresenta un legame saturabile con gli ACE e non è proporzionale alla dose.

Compromissione epatica

La compromissione della funzionalità epatica in pazienti con cirrosi ha causato una diminuzione nell'assorbimento del lisinopril (circa del 30% come determinato dal recupero urinario) ma un aumento nella esposizione (approssimativamente del 50%) rispetto a soggetti sani, dovuto ad una diminuzione della clearance.

Compromissione renale

Una funzionalità renale compromessa diminuisce l'eliminazione del lisinopril, che è escreto attraverso i reni, ma questa diminuzione diventa clinicamente importante solo quando la velocità di filtrazione glomerulare è al di sotto di 30 ml/min. Nella compromissione renale da media a moderata (clearance della creatinina 30-80ml/min) l'AUC media è aumentata solo del 13% mentre è stato osservato un aumento di 4,5 volte dell'AUC media nel caso di grave compromissione renale (clearance della creatinina 5-30 ml/min).

Il lisinopril può essere rimosso attraverso la dialisi. Durante 4 ore di emodialisi, le concentrazioni di lisinopril nel plasma diminuiscono in media del 60% con una clearance dialitica tra 40 e 55 ml/min.

Insufficienza cardiaca

Rispetto ai soggetti sani, i pazienti con insufficienza cardiaca hanno una esposizione maggiore al lisinopril (un aumento dell'AUC in media del 125%), ma sulla base del recupero urinario del lisinopril, c'è un assorbimento ridotto approssimativamente del 16% rispetto ai pazienti sani.

Anziani

Rispetto ai soggetti giovani, i pazienti anziani mostrano concentrazioni superiori nel plasma e valori più alti di AUC (aumentati di circa il 60%).

Idroclorotiazide

Se si monitorano i livelli del plasma per almeno 24 ore, si osservano valori di emivita compresi tra 5,6 e 14,8 ore. Almeno il 61% della dose somministrata è eliminata imm modificata entro 24 ore. Gli effetti diuretici cominciano entro le 2 ore seguenti la somministrazione orale, la concentrazione plasmatica massima è raggiunta dopo 4 ore. La durata dell'effetto è di 6-12 ore. L'idroclorotiazide attraversa la placenta ma non la barriera ematoencefalica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati pre-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno.

In studi sugli animali gli ACE inibitori influiscono sull'ultima fase dello sviluppo fetale, causando morte fetale e malformazioni congenite, che interessano in particolare il cranio. Sono state segnalate anche fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e pervietà del dotto arterioso.

Queste anomalie dello sviluppo si pensa possano essere dovute in parte all'azione diretta degli ACE inibitori sul sistema renina-angiotensina fetale e in parte a ischemia derivante dall'ipotensione materna e dalla diminuzione del flusso sanguigno feto-placentare e dell'apporto di ossigeno e nutrienti al feto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo

Calcio idrogeno fosfato diidrato

Amido di mais pregelatinizzato

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

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 (PVC/PVDC-Alluminio). I blister sono trasparenti.

Flacone (PP) con essiccante e chiusura a scatto (LDPE).

Confezioni:

Blister: 14 compresse

Flacone: 30 e 100 compresse

È 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, D-89079 ULM Germania

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

20 mg/12,5 mg compresse – 14 compresse AIC n. 038578011

20 mg/12,5 mg compresse 30 compresse AIC n. 038578023

20 mg/12,5 mg compresse 100 compresse AIC n. 038578035

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione 7 maggio 2009

Data del primo rinnovo 30 ottobre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco