

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lisinopril Sandoz 5 mg compresse  
Lisinopril Sandoz 10 mg compresse  
Lisinopril Sandoz 20 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 5 mg di lisinopril (come lisinopril diidrato)

Ciascuna compressa contiene 10 mg di lisinopril (come lisinopril diidrato)

Ciascuna compressa contiene 20 mg di lisinopril (come lisinopril diidrato)

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Lisinopril Sandoz 5 mg

Le compresse sono rotonde, biconvesse, con linea di incisione su un lato.

Le compresse sono di colore rosso uniforme, screziate con una superficie liscia.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Lisinopril Sandoz 10 mg

Le compresse sono rotonde, biconvesse, con linea di incisione su un lato.

Le compresse sono di colore rosso uniforme, screziate con una superficie liscia.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Lisinopril Sandoz 20 mg

Le compresse sono rotonde, biconvesse, con linea di incisione su un lato.

Le compresse sono di colore rosso uniforme, screziate con una superficie liscia.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

*Ipertensione arteriosa*

Trattamento dell'ipertensione arteriosa.

*Insufficienza cardiaca*

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.

*Infarto miocardico acuto*

Trattamento di breve periodo (6 settimane) di pazienti emodinamicamente stabili entro 24 ore da infarto miocardico acuto.

*Complicanze renali del diabete mellito*

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Lisinopril Sandoz deve essere assunto per via orale in un'unica dose giornaliera. Come gli altri prodotti medicinali da assumersi una volta die, il lisinopril va preso ogni giorno approssimativamente alla stessa ora. L'assorbimento del lisinopril non è influenzato dal cibo.

La dose deve essere personalizzata in base al profilo del paziente ed alla risposta della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

### **Ipertensione arteriosa**

Lisinopril Sandoz può essere utilizzato in monoterapia, o in combinazione con altre classi di farmaci utilizzate nella terapia antiipertensiva (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### *Dosaggio iniziale*

Nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa, la dose iniziale solitamente raccomandata è pari a 10 mg. I pazienti con un sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (in particolare, ipertensione nefrovascolare, deplezione di sodio e/o del volume, scompenso cardiaco, o ipertensione grave) possono manifestare un'eccessiva caduta della pressione sanguigna dopo l'assunzione della prima dose. In tali casi, pertanto, si raccomanda una dose iniziale pari a 2.5-5 mg e l'inizio della terapia deve avvenire sotto sorveglianza medica. In presenza di alterazione della funzione renale, si richiede una dose iniziale inferiore (vedere la Tabella 1 in basso).

#### *Dose di mantenimento*

L'abituale dose di mantenimento efficace è pari a 20 mg somministrati in una singola dose giornaliera. In generale, se l'effetto terapeutico desiderato non viene raggiunto in un periodo compreso tra le 2 e le 4 settimane ad un certo livello di dosaggio, la dose può essere ulteriormente incrementata. La dose massima usata nel corso di sperimentazioni cliniche controllate, a lungo termine è stata di 80 mg/die.

#### *Pazienti in trattamento con diuretici*

All'inizio della terapia con lisinopril può verificarsi ipotensione sintomatica. Ciò è più probabile che accada nel caso di pazienti che assumano contemporaneamente diuretici. Pertanto, occorre prestare cautela, in quanto tali pazienti possono manifestare deplezione di sali e/o del volume. Se possibile, il diuretico va sospeso 2 o 3 giorni prima di iniziare la terapia con lisinopril. Nei pazienti ipertesi che non possano interrompere la terapia con diuretici, il trattamento con lisinopril va iniziato ad un dosaggio di 5 mg. Occorre monitorare la funzionalità renale ed il potassio sierico. Le dosi successive di lisinopril devono essere adattate in base alla risposta della pressione sanguigna. Se necessario, la terapia a base di diuretici può essere ripresa (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.5).

#### *Uso nei pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 6 e 16 anni*

La dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg una volta al giorno in pazienti da 20 a <50 kg e 5 mg una volta al giorno in pazienti ≥ 50 kg. Il dosaggio deve essere adattato individualmente fino ad un massimo di 20 mg al giorno in pazienti di peso da 20 a <50 kg e 40 mg in pazienti ≥ 50 kg. Dosi superiori a 0,61 mg/kg (o superiori a 40 mg) non sono state studiate nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.1).

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

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

Il dosaggio, nei pazienti con danno renale, dipende dalla clearance della creatinina, come delineato nella Tabella 1 in basso.

Tabella 1 Aggiustamento del dosaggio nei pazienti con danno renale.

<b>Clearance della Creatinina (ml/min)</b>	<b>Dose Iniziale (mg/die)</b>
Inferiore ai 10 ml/min (inclusi i pazienti in dialisi)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

\*Il dosaggio e/o la frequenza di somministrazione vanno aggiustati secondo la risposta della pressione sanguigna.

Il dosaggio può essere titolato verso l'alto fino al controllo della pressione sanguigna, o fino ad un massimo di 40 mg giornalieri.

### **Insufficienza cardiaca**

Nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca sintomatica, il lisinopril va utilizzato quale terapia aggiuntiva a diuretici e, quando appropriato, a digitale o beta-bloccanti. Il Lisinopril Sandoz può essere assunto a una dose iniziale di 2,5 mg una volta al giorno, somministrata sotto sorveglianza medica per determinare l'effetto iniziale sulla pressione sanguigna. La dose del lisinopril deve essere aumentata:

- ad incrementi non superiori a 10 mg
- ad intervalli non inferiori a 2 settimane
- al più elevato dosaggio tollerato dai pazienti, fino ad un massimo di 35 mg una volta die.

Gli aggiustamenti del dosaggio dipendono dalla risposta clinica individuale dei pazienti. I pazienti ad alto rischio di ipotensione sintomatica, come quelli sodio depleti, (con o senza iponatriemia), quelli ipovolemici o che abbiano seguito una forte terapia con diuretici, devono correggere queste condizioni, se possibile, prima di iniziare il trattamento con lisinopril. Occorre monitorare la funzionalità renale ed il potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

### **Infarto miocardico acuto**

I pazienti devono ricevere, se indicati, i trattamenti standard raccomandati, come trombolitici, acido acetilsalicilico e beta-bloccanti. In associazione con il lisinopril può essere utilizzato gliceril trinitato per via endovenosa o transdermica.

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

Il trattamento con lisinopril può cominciare entro 24 ore dall'inizio dei sintomi. Esso non va iniziato se la pressione sanguigna sistolica è inferiore ai 100 mm Hg. La prima dose di lisinopril è pari a 5 mg somministrati oralmente, seguiti da 5 mg dopo 24 ore, 10 mg dopo 48 ore ed infine 10 mg una volta al giorno. I pazienti la cui pressione sistolica risulti bassa (120 mm Hg o inferiore), all'inizio del trattamento o durante i primi 3 giorni dall'infarto, devono assumere una dose inferiore – (2.5 mg in forma orale) (vedere paragrafo 4.4). In caso di danno renale (clearance della creatinina <80 ml/min), il dosaggio iniziale di lisinopril va aggiustato sulla base della clearance della creatinina del paziente (vedere la Tabella 1).

#### *Dose di mantenimento*

La dose di mantenimento risulta pari a 10 mg una volta die. Se si manifesta ipotensione (pressione sanguigna sistolica inferiore o uguale a 100 mm Hg) può essere somministrata una dose di mantenimento giornaliera pari a 5 mg, con temporanee riduzioni a 2.5 mg, se necessario. In caso di prolungata ipotensione (pressione sanguigna sistolica inferiore a 90 mm Hg per più di 1 ora), il lisinopril deve essere sospeso. La terapia si deve protrarre per 6 settimane, quindi il paziente va rivalutato. I pazienti che sviluppino sintomi di insufficienza cardiaca, devono continuare l'assunzione di lisinopril (vedere paragrafo 4.2)

### **Complicanze renali del diabete mellito**

Nei pazienti ipertesi affetti da diabete mellito di tipo 2 e da nefropatia incipientela dose è pari a 10 mg di lisinopril una volta al giorno, che può essere incrementata fino a 20 mg una volta al giorno, se necessario, fino a raggiungere una pressione sanguigna diastolica in posizione seduta inferiore ai 90 mm Hg. In caso di danno renale (clearance della creatinina <80 ml/min), il dosaggio iniziale di lisinopril va aggiustato in base alla clearance della creatinina del paziente (vedere la Tabella 1).

### **Popolazioni speciali**

#### *Popolazione pediatrica*

Vi è esperienza limitata sull'efficacia e sulla sicurezza nei bambini ipertesi di età > 6 anni, ma nessuna esperienza in altre indicazioni (vedere paragrafo 5.1). Lisinopril non è raccomandato nei bambini per indicazioni diverse dall'ipertensione.

Lisinopril non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni, o in bambini con grave danno renale (GFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 5.2).

#### *Uso nei Pazienti Anziani*

Negli studi clinici, non si sono evidenziate modifiche legate all'età nel profilo di efficacia e sicurezza del prodotto medicinale. Tuttavia, quando l'età avanzata risulti associata ad una diminuzione della funzione renale, occorre seguire le linee guida delineate nella Tabella 1 per determinare il dosaggio iniziale di lisinopril. Successivamente, il dosaggio va aggiustato in base alla risposta della pressione sanguigna.

#### *Uso nei pazienti con trapianto renale*

Non sono disponibili esperienze circa la somministrazione di lisinopril nei pazienti che abbiano recentemente subito un trapianto renale. Pertanto, il trattamento con lisinopril non è raccomandato.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità a lisinopril, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualsiasi altro inibitore dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE).
- Storia di angioedema associato a precedente terapia con ACE inibitori.
- Angioedema idiopatico ereditario.
- Secondo o terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Lisinopril Sandoz con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### **Ipotensione sintomatica**

Nei pazienti affetti da ipertensione non complicata raramente è stata osservata ipotensione sintomatica. Tra i pazienti ipertesi che stiano assumendo lisinopril, l'ipotensione è più probabile in quelli che abbiano manifestato deplezione del volume, come quella conseguente a terapia con diuretici, a restrizione dietetica di sodio, a dialisi, a diarrea o vomito, o che presentino grave ipertensione renino-dipendente (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8). Nei pazienti con insufficienza cardiaca, associata o meno ad insufficienza renale, è stata osservata ipotensione sintomatica. Ciò si verifica con maggiore probabilità nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca di grado più elevato, confermata dall'utilizzo di alte dosi di diuretici dell'ansa e dalla presenza di iponatremia o di alterazione della funzione renale. Nei pazienti con aumentato rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e gli aggiustamenti nel dosaggio devono essere strettamente monitorati. Simili considerazioni valgono per i pazienti con cardiopatia o cerebropatia ischemica, nei quali un'eccessiva caduta nella pressione sanguigna può provocare infarto miocardico o accidente cerebrovascolare. Se si verifica ipotensione, il paziente va posto in clinostatismo e, se necessario, infuso con soluzione di cloruro di sodio per via endovenosa. Una temporanea risposta ipotensiva non rappresenta una controindicazione per ulteriori dosi che, solitamente, possono essere date senza difficoltà una volta che la pressione sanguigna sia aumentata dopo espansione del volume.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca la cui pressione sanguigna risulti normale o bassa, con lisinopril può verificarsi un'ulteriore riduzione della pressione sanguigna sistemica. L'effetto è previsto e di solito non rappresenta motivo per interrompere il trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, può rendersi necessaria una riduzione della dose o l'interruzione del lisinopril.

#### **Ipotensione nell'infarto miocardico Acuto**

Il trattamento con lisinopril non deve essere iniziato in pazienti con infarto miocardico acuto a rischio di ulteriore grave deterioramento emodinamico in seguito a terapia con un vasodilatatore. Si tratta di quei pazienti la cui pressione sanguigna sistolica risulti pari a 100 mm Hg o più bassa e di quelli con shock cardiogeno. Durante i primi 3 giorni successivi all'infarto, occorre ridurre la dose nei casi in cui la pressione sanguigna sistolica sia pari a 120 mm Hg o più bassa. Le dosi di mantenimento devono essere ridotte a 5 mg o, temporaneamente, a 2,5 mg se la pressione sanguigna sistolica risulta pari a 100 mm Hg o più bassa. In caso di ipotensione persistente (pressione sanguigna sistolica inferiore ai 90 mm Hg per più di 1 ora), il lisinopril va sospeso.

#### **Stenosi aortica e della valvola mitrale/cardiomiopatia ipertrofica**

Come nel caso di altri ACE inibitori, lisinopril deve essere prescritto con cautela ai pazienti affetti da stenosi della valvola mitrale ed ostruzione nel tratto di deflusso del ventricolo sinistro, come stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

#### **Alterazione della funzione renale**

In caso di danno renale (clearance della creatinina <80 ml/min), il dosaggio iniziale di lisinopril va aggiustato in base alla clearance della creatinina del paziente (vedere la Tabella 1 nel paragrafo 4.2) e, quindi, in funzione della risposta del paziente al trattamento. In questi casi, nella normale prassi medica, si richiede un monitoraggio di routine del potassio e della creatinina.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'ipotensione conseguente l'inizio della terapia con ACE inibitori può comportare ulteriore alterazione della funzione renale. In questi casi, è stata segnalata insufficienza renale acuta, generalmente reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o con stenosi dell'arteria in monorene, trattati con inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina, sono stati osservati un incremento dell'urea ematica e della creatinina sierica, solitamente reversibili una volta interrotta la terapia. Ciò è soprattutto probabile nei pazienti con insufficienza renale. Se è presente anche ipertensione nefrovascolare, esiste un rischio potenziato di grave ipotensione ed insufficienza renale. In questi pazienti, il trattamento va iniziato sotto stretto controllo medico a basse dosi e con attenta titolazione della dose. Dal momento che la terapia con diuretici può contribuire a creare tali condizioni, essi devono essere sospesi e la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con lisinopril.

Alcuni pazienti ipertesi senza evidenza di malattia nefrovascolare preesistente, hanno sviluppato incrementi dell'urea ematica e della creatinina sierica, solitamente di carattere minore e transitorio, soprattutto nei casi in cui lisinopril sia stato assunto in associazione ad un diuretico. È più probabile che ciò accada nei pazienti con alterazioni renali preesistenti. Possono rendersi necessari una riduzione nel dosaggio e/o la sospensione del diuretico e/o del lisinopril.

In caso di infarto miocardico acuto, il trattamento con lisinopril non deve essere somministrato a pazienti con segni di disfunzione renale, resa manifesta da una concentrazione di creatinina sierica superiore a 177 micromol/l e/o da proteinuria superiore ai 500 mg/24 h. Se in corso di trattamento con lisinopril dovesse svilupparsi disfunzione renale (concentrazioni di creatinina sierica superiori a 265 micromol/l o raddoppiate rispetto ai valori precedenti il trattamento), il medico deve considerare la possibilità di sospendere lisinopril.

#### *Ipersensibilità/angioedema*

In pazienti trattati con inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina, incluso lisinopril è stato riportato, raramente, angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe. Ciò può verificarsi in qualsiasi momento durante la terapia. In tali casi, prima di dimettere i pazienti, la terapia con lisinopril va prontamente interrotta e vanno istituiti un adeguato trattamento e un attento monitoraggio per assicurare la completa remissione dei sintomi. Analogamente, anche nei casi in cui ci sia solo gonfiore della lingua, senza presenza di sofferenza respiratoria, i pazienti possono necessitare di prolungata osservazione, dal momento che il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non risultare sufficiente.

Molto raramente, sono stati segnalati esiti fatali dovuti ad angioedema associato ad edema laringeo o edema della lingua. I pazienti con coinvolgimento di lingua, glottide o laringe, manifesteranno probabilmente ostruzione delle vie aeree, soprattutto quelli con storia di intervento chirurgico alle vie aeree. In tali casi va somministrata prontamente una terapia di emergenza. Ciò può includere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente va tenuto sotto stretta sorveglianza medica, fino alla completa e stabile scomparsa dei sintomi.

Gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina causano una maggiore percentuale di angioedema nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di razza non nera.

I pazienti con storia di angioedema non collegato a terapia con un ACE inibitore possono essere a rischio aumentato di angioedema durante assunzione di un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3)

**Uso concomitante di inibitori mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus):** I pazienti che assumono una terapia concomitante con inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono essere esposti a un rischio maggiore di angioedema (ad es. gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

#### **Reazioni anafilattoidi nei pazienti in emodialisi**

Reazioni anafilattoidi sono state segnalate in pazienti in dialisi con membrane ad alto flusso (come AN 69), trattati contemporaneamente con un ACE inibitore. Nel caso di questi pazienti, va presa in considerazione la possibilità di utilizzare membrane dialitiche di diverso tipo o agenti antiipertensivi appartenenti a una classe differente.

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

Raramente, i pazienti che hanno assunto ACE inibitori durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato, hanno manifestato reazioni anafilattoidi con pericolo per la vita. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia a base di ACE inibitori prima di ogni aferesi.

### **Desensibilizzazione**

I pazienti che ricevono ACE inibitori in corso di trattamento di desensibilizzazione (come con veleno di hymenoptera) hanno reazioni anafilattoidi persistenti. Nei medesimi pazienti, tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente gli ACE inibitori, ma sono comparse nuovamente in caso di involontaria riassunzione del prodotto.

### **Insufficienza epatica**

Molto raramente, gli ACE inibitori sono stati associati ad una sindrome che ha inizio con ittero colestatico e progredisce fino a necrosi fulminante ed (alcune volte) alla morte. Il meccanismo di questa sindrome non è chiaro. I pazienti in trattamento con lisinopril che sviluppano ittero o un marcato aumento degli enzimi epatici devono interrompere lisinopril e ricevere un appropriato follow-up medico.

### **Neutropenia/agranulocitosi**

Neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia sono state segnalate in pazienti che abbiano assunto ACE inibitori. Nei pazienti con funzione renale normale e senza altri fattori di complicazione, la neutropenia si verifica raramente. La neutropenia e l'agranulocitosi una volta interrotto l'ACE inibitore, sono reversibili. Lisinopril va utilizzato con estrema cautela nei pazienti con vasculopatie da collagenopatia, in terapia con immunodepressori, in trattamento con allopurinolo o procainamide, o nei casi di combinazione di questi fattori di complicazione, soprattutto se era già presente un'alterazione della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato gravi infezioni, che in pochi casi non hanno risposto a terapia antibiotica intensiva. Se il lisinopril viene utilizzato da questi pazienti, si consiglia un periodico monitoraggio della conta leucocitaria ed i pazienti vanno informati della necessità di riferire qualsiasi sintomo di infezione.

### **Razza**

Gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina provocano una percentuale più elevata di angioedema nei pazienti di razza nera, rispetto a quelli di altre razze. Come nel caso di altri ACE inibitori, il lisinopril può risultare meno efficace nell'abbassamento della pressione sanguigna tra i pazienti di razza nera, rispetto a quelli di razza non nera, probabilmente a causa di una più elevata prevalenza di situazioni di bassa renina nei pazienti ipertesi di razza nera.

### **Tosse**

In seguito all'utilizzo di ACE inibitori, è stata segnalata tosse. Quest'ultima è caratteristicamente non produttiva, persistente e si risolve con l'interruzione della terapia. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale di tosse.

### **Intervento chirurgico/anestesia**

Nei pazienti sottoposti ad interventi di alta chirurgia o durante anestesia con agenti che provocano ipotensione, il lisinopril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria al rilascio compensatorio di renina. Se si verifica ipotensione e si ritiene che essa sia dovuta a tale meccanismo, essa può essere corretta attraverso espansione della volemia.

### **Iperpotassiemia**

In alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, incluso lisinopril, è stata osservata elevazione del potassio sierico. I pazienti a rischio di iperpotassiemia comprendono quelli con insufficienza renale, diabete mellito, ipoaldosteronismo o quelli che stiano assumendo contemporaneamente diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti salini contenenti potassio, o quei pazienti che stiano assumendo altri prodotti medicinali associati ad un incremento nel potassio sierico (come eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). Se l'utilizzo contemporaneo degli agenti sopra menzionati sia ritenuto adeguato, si raccomanda il regolare monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

### **Pazienti diabetici**

Nei pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o con insulina, occorre effettuare uno stretto monitoraggio del controllo glicemico durante il primo mese di trattamento con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.5.)

### **Litio**

L'associazione tra litio e lisinopril generalmente non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

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

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

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

### **Gravidanza**

Gli ACE inibitori non devono essere usati durante la gravidanza. A meno che la terapia con ACE inibitori non sia considerata essenziale, le pazienti che hanno programmato una gravidanza devono passare a trattamenti anti-ipertensivi alternativi che abbiano un profilo di sicurezza comprovato nell'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto, e se necessario deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

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

### **Agenti antipertensivi**

Quando lisinopril è dato in associazione con altri agenti antipertensivi (ad es. nitroglicerina e altri nitrati, o altri vasodilatatori), si può verificare un effetto ipotensivo additivo.

### **Diuretici**

Nei casi in cui un diuretico sia aggiunto alla terapia con lisinopril, solitamente si verifica un effetto antipertensivo aggiuntivo.

I pazienti già in terapia con diuretici e, soprattutto, quelli che abbiano recentemente iniziato una terapia a base di diuretici, una volta aggiunto lisinopril, possono occasionalmente manifestare una eccessiva caduta della pressione sanguigna. La possibilità di ipotensione sintomatica con lisinopril può essere ridotta al minimo sospendendo il diuretico prima di iniziare il trattamento con lisinopril (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.2).

### **Integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti salini contenenti potassio e altri prodotti medicinali che possono aumentare i livelli di potassio sierico**

Anche se nelle sperimentazioni cliniche il potassio sierico solitamente è rimasto nei limiti della norma, in alcuni pazienti si è verificata iperpotassiemia. L'utilizzo di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o di sostituti salini contenenti potassio e di altri prodotti medicinali che possono aumentare i livelli di potassio sierico, soprattutto in pazienti la cui funzionalità renale sia alterata, può comportare significativi incrementi di potassio sierico. Il monitoraggio del potassio dovrebbe essere effettuato se opportuno. Vedere paragrafo 4.4.

Se il lisinopril viene somministrato in associazione a un diuretico che induce perdite di potassio, può migliorare l'ipopotassiemia diuretico-indotta.

### **Inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus)**

I pazienti che assumono una terapia concomitante con inibitori di mTOR possono essere esposti a un maggiore rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4.).

### **Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)**

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

### **Litio**

In caso di assunzione contemporanea di litio e di ACE inibitori, è stato segnalato un incremento reversibile nelle concentrazioni sieriche di litio, oltre a tossicità. L'utilizzo contemporaneo di diuretici tiazidici può incrementare il rischio di tossicità da litio e può potenziare la già incrementata tossicità da litio derivante dall'assunzione di ACE inibitori. L'utilizzo di lisinopril con il litio non è raccomandato, tuttavia se la

combinazione si rende necessaria, va effettuato un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

#### **Farmaci antiinfiammatori non-steroidi (FANS), incluso acido acetilsalicilico $\geq$ 3g/die**

Quando gli ACE-inibitori sono somministrati simultaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (per es. acido acetilsalicilico ai regimi di dosaggio antinfiammatori, inibitori delle COX-2 e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di ACE-inibitori e FANS può portare un aumentato rischio di deterioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, e un aumento del potassio sierico, specialmente nei pazienti con scarsa funzionalità renale pre-esistente. Questi effetti sono generalmente reversibili. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere tenuto in considerazione un monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante, ed in seguito periodicamente.

#### **Oro**

Reazioni nitritoidi (sintomi di vasodilatazione compresi vampate, nausea, capogiri e ipotensione, che può essere molto grave) a seguito di oro iniettabile (per esempio, aurotiomato di sodio) sono state riportate più frequentemente in pazienti sottoposti a terapia con ACE-inibitori.

#### **Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) con ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren**

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

#### **Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici**

L'utilizzo concomitante di alcuni farmaci anestetici, di antidepressivi triciclici e di antipsicotici con ACE inibitori può determinare un'ulteriore riduzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

#### **Simpaticomimetici**

I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antipertensivi degli ACE inibitori.

#### **Antidiabetici**

Gli studi epidemiologici suggeriscono che la somministrazione contemporanea di ACE inibitori e prodotti medicinali antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali) può potenziare l'effetto di riduzione della glicemia, con conseguente rischio di ipoglicemia. Tale fenomeno appare più probabile durante le prime settimane di terapia combinata e nei pazienti con alterazione della funzione renale.

#### **Attivatori del plasminogeno tissutale**

Il trattamento concomitante con gli attivatori del plasminogeno tissutale può aumentare il rischio di angioedema.

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

Lisinopril può essere utilizzato in associazione ad acido acetilsalicilico (alle dosi cardiologiche), tromboliti, betabloccanti e/o nitrati.

### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

#### *Gravidanza*

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

Evidenze epidemiologiche riguardanti il rischio di teratogenicità conseguenti all'esposizione a ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono state conclusive; comunque un lieve aumento nel rischio non può essere escluso. A meno che la continuazione della terapia con ACE inibitori non sia considerata essenziale, pazienti che hanno programmato una gravidanza devono passare a trattamenti anti-ipertensivi alternativi che hanno un profilo di sicurezza comprovato nell'utilizzo in gravidanza. Quando viene accertata

una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto, e se necessario deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione ad una terapia con ACE inibitori durante il secondo e il terzo trimestre induce fetotossicità (ridotta funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia). (Vedere paragrafo 5.3).

Nel caso in cui l'esposizione ad ACE inibitori avvenisse dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio. I lattanti le cui madri hanno assunto ACE inibitori devono essere strettamente monitorati per ipotensione (Vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

#### **Allattamento**

Poiché non sono disponibili informazioni sull'uso di lisinopril durante l'allattamento, Lisinopril Sandoz non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con profili di sicurezza meglio stabiliti durante l'allattamento, specialmente durante l'allattamento di un neonato o di un neonato prematuro

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

Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, va preso in considerazione che occasionalmente possono manifestarsi capogiri o stanchezza.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

In corso di trattamento con lisinopril e con altri ACE inibitori, sono stati osservati e riportati i seguenti effetti indesiderati, con la seguente frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ),

comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ),

non comune ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ),

raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ )

molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

#### **Patologie del sistema emolinfopoietico:**

Raro: riduzione dell'emoglobina e dell'ematocrito.

Molto raro: depressione del midollo osseo, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), anemia emolitica, linfadenopatia, autoimmunopatia.

#### **Patologie endocrine**

Raro: sindrome di secrezione inappropriata 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, parestesie, vertigini, disturbi del gusto, turbe del sonno, allucinazioni.

Raro: confusione mentale, disturbi olfattivi

Non nota: sintomi depressivi, sincope

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

Comune: effetti ortostatici (inclusa ipotensione)

Non comune: infarto miocardico o accidente cerebrovascolare, possibilmente conseguente ad eccessiva ipotensione nei 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 ed indigestione

Raro: secchezza delle fauci

Molto raro: pancreatite, angioedema intestinale, 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: orticaria, alopecia, psoriasi, ipersensibilità/edema angioneurotico: edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide, e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4)

Molto raro: sudorazione, pemfigo, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutaneo.

È stata riportata una sintomatologia complessa che può includere uno o più dei seguenti sintomi: febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, positività degli anticorpi antinucleari (ANA), aumento della velocità di sedimentazione degli eritrociti (VES), eosinofilia e leucocitosi, eruzione cutanea, fotosensibilità ed 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: affaticamento, astenia

#### **Esami diagnostici**

Non comune: incremento dell'urea ematica, incremento della creatinina sierica, aumento degli enzimi epatici, iperpotassiemia.

Raro: incremento della bilirubina sierica, iponatremia.

I dati sulla sicurezza provenienti da studi clinici suggeriscono che il lisinopril è generalmente ben tollerato in pazienti pediatrici ipertesi, e che il profilo di sicurezza in questa fascia di età è paragonabile a quello osservato negli adulti.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

### **4.9 Sovradosaggio**

Sono disponibili dati limitati circa il sovradosaggio negli uomini. I sintomi associati ad un sovradosaggio da ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, vertigini, ansia e tosse.

La terapia raccomandata in caso di sovradosaggio consiste nella somministrazione di soluzione di cloruro di sodio per infusione endovenosa. Se si verifica ipotensione, il paziente va collocato in posizione da shock. Se disponibile, va considerata la possibilità di trattamento con angiotensina II per infusione e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione è recente, adottare misure mirate ad eliminare lisinopril (come emesi, lavanda gastrica, somministrazione di assorbenti e di sodio solfato). Lisinopril può essere rimosso dalla circolazione attraverso emodialisi (vedere paragrafo 4.4). La terapia con pacemaker risulta indicata in caso di bradicardia terapia-resistente. Vanno monitorati frequentemente i segni vitali, gli elettroliti sierici e le concentrazioni di creatinina.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo d'azione

Lisinopril è un inibitore della peptidil-dipeptidasi. Esso inibisce l'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE) che catalizza la conversione dell'angiotensina I nel peptide vasoconstrictore, angiotensina II. L'angiotensina II, inoltre, stimola la secrezione di aldosterone attraverso la corteccia surrenale. L'inibizione dell'ACE determina una riduzione nelle concentrazioni di angiotensina II, con conseguente diminuzione dell'attività vasopressoria e della secrezione di aldosterone. Quest'ultima riduzione può determinare un incremento nella concentrazione di potassio sierico.

#### Effetti farmacodinamici

Anche se si ritiene che il meccanismo attraverso il quale il lisinopril abbassa la pressione sanguigna sia principalmente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, esso presenta efficacia antiipertensiva anche nei pazienti con ipertensione a bassa renina. L'ACE è identico alla chininasi II, un enzima che degrada la bradichina. Resta da stabilire se l'incremento dei livelli di bradichina, un potente vasodilatatore peptidico, giochi un ruolo negli effetti terapeutici del lisinopril.

#### Effetti e sicurezza clinica

L'effetto di lisinopril su mortalità e morbilità dell'insufficienza cardiaca è stato studiato comparando dosi elevate (32,5 mg o 35 mg una volta die) con dosi basse (2,5 mg o 5 mg una volta die). In uno studio condotto su 3164 pazienti, con un periodo medio di follow up pari a 46 mesi per i pazienti sopravvissuti, dosi elevate nel confronto con bassi dosaggi di lisinopril hanno prodotto una diminuzione del rischio pari al 12% nell'endpoint combinato di tutte le cause di mortalità e di tutte le cause di ospedalizzazione ( $p = 0.002$ ), e pari all'8% di tutte le cause di mortalità e di ospedalizzazione per malattia cardiovascolare ( $p = 0.036$ ). Sono state osservate riduzioni del rischio di tutte le cause di mortalità (8%;  $p = 0.128$ ) e di mortalità da malattie cardiovascolari (10%;  $p = 0.073$ ). In un'analisi post-hoc, il numero di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca è risultato ridotto del 24% ( $p=0.002$ ) nei pazienti trattati con dosi elevate di lisinopril nel confronto con bassi dosaggi. I benefici sintomatici sono risultati simili nei pazienti trattati con dosaggi elevati e bassi di lisinopril.

I risultati degli studi hanno dimostrato che gli eventi avversi complessivi manifestati dai pazienti trattati con elevati o bassi dosaggi di lisinopril sono risultati simili sia per tipologia che per numero. Gli eventi prevedibili conseguenti all'ACE inibizione, come l'ipotensione o l'alterazione della funzionalità renale, sono risolvibili e raramente richiedono l'interruzione del trattamento. La tosse è risultata meno frequente nei pazienti trattati con dosi elevate di lisinopril rispetto ai bassi dosaggi.

Nello studio GISSI-3, che ha utilizzato un disegno fattoriale 2x2 per confrontare gli effetti di lisinopril e gliceril trinitrato in monoterapia o in combinazione per 6 settimane versus controllo, in 19,394 pazienti cui era stato somministrato il trattamento entro 24 ore da un infarto miocardico acuto, lisinopril ha prodotto una riduzione statisticamente significativa del rischio di mortalità pari all'11% versus controllo ( $2p=0.03$ ). La riduzione del rischio con gliceril trinitrato non è risultata significativa, mentre la combinazione tra lisinopril e gliceril trinitrato ha determinato una significativa riduzione del rischio di mortalità pari al 17% versus controllo ( $2p=0.02$ ). Nel sotto-gruppo composto da pazienti anziani (età > 70 anni) e donne, pre-definiti quali pazienti ad alto rischio di mortalità, è stato osservato un beneficio significativo in un endpoint combinato mortalità-funzioni cardiache. L'endpoint combinato di tutti i pazienti, così come quello dei sotto-gruppi a rischio elevato, anche a 6 mesi ha mostrato un beneficio significativo sia per i pazienti trattati con lisinopril, sia per quelli trattati con lisinopril più gliceril trinitrato per 6 settimane, indicando un'efficacia di prevenzione di lisinopril. Come ci si poteva aspettare nel caso di trattamento con vasodilatatori, alla terapia a base di lisinopril sono stati associati un'aumentata incidenza dell'ipotensione e disfunzioni renali, senza tuttavia un conseguente incremento della mortalità.

Nel corso di uno studio a doppio-cieco, randomizzato, multicentrico, che ha confrontato lisinopril con un farmaco bloccante dei canali del calcio in 335 soggetti ipertesi con diabete mellito di Tipo 2 con nefropatia incipiente caratterizzata da microalbuminuria, lisinopril in formulazioni da 10 mg a 20 mg, somministrato una volta die per 12 mesi, ha ridotto la pressione sanguigna sistolica/diastolica di 13/10 mmHg ed il tasso di escrezione urinaria di albumina del 40%. Se confrontati con quelli in terapia con il farmaco bloccante del canale del calcio, il quale ha prodotto una simile riduzione della pressione sanguigna, i pazienti trattati con lisinopril hanno mostrato una diminuzione maggiormente significativa del tasso di escrezione urinaria di albumina, prova che l'azione inibitoria dell'ACE di lisinopril ha ridotto la microalbuminuria attraverso un meccanismo diretto sul tessuto renale in aggiunta al suo effetto di abbassamento della pressione. Il

trattamento a base di lisinopril non influisce sul controllo glicemico, come confermato dalla mancata produzione di un effetto significativo sui livelli di emoglobina glicata (HbA1c).

#### *Agenti ad azione sul sistema renina-angiotensina (RAS)*

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

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

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

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

#### *Popolazione pediatrica*

In uno studio clinico che ha coinvolto 115 pazienti pediatrici ipertesi dai 6 ai 16 anni, i pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg hanno ricevuto 0,625 mg, 2,5 mg oppure 20 mg di lisinopril una volta al giorno, ed i pazienti con peso corporeo da 50 kg in su hanno ricevuto 1,25 mg, 5 mg oppure 20 mg di lisinopril una volta al giorno. Dopo 2 settimane il lisinopril somministrato una volta al giorno ha abbassato il valore pressorio minimo in modo dipendente dalla dose con un'efficacia antiipertensiva costante verificata a dosi maggiori di 1,25 mg.

Questo effetto è stato confermato nella fase di sospensione, in cui la pressione diastolica è cresciuta di circa 9 mm Hg in più nei pazienti randomizzati verso placebo rispetto ai pazienti randomizzati per continuare con i dosaggi medi ed alti di lisinopril. L'efficacia antiipertensiva dose-dipendente di lisinopril è risultata essere costante per parecchi sottogruppi demografici: età, stadio di Tanner, sesso e razza.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il lisinopril è un ACE inibitore non contenente solfidrile attivo in forma orale.

#### *Assorbimento*

Dopo somministrazione orale di lisinopril, le concentrazioni di picco nel siero si raggiungono in circa 7 ore, anche se si è manifestata la tendenza ad un leggero ritardo nel tempo richiesto per raggiungere le concentrazioni di picco in caso di pazienti affetti da infarto miocardico acuto. Basandosi sul recupero urinario, il tasso medio di assorbimento di lisinopril è risultato pari a circa il 25% con una variabilità intrapaziente del 6-60% superiore al range di dosaggio esaminato (5-80 mg).

La biodisponibilità assoluta risulta ridotta di circa il 16% nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca. L'assorbimento di Lisinopril non è influenzato dalla presenza di cibo.

#### *Distribuzione*

Lisinopril mostra di legarsi soltanto all'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE) in circolo e non ad altre proteine plasmatiche. Studi sui ratti indicano che lisinopril attraversa scarsamente la barriera ematoencefalica.

#### *Eliminazione*

Lisinopril non viene metabolizzato ed è interamente escreto in forma immodificata nelle urine. Dopo dosi multiple, lisinopril mostra un'emivita efficace di accumulo di 12.6 ore. La clearance di lisinopril nei soggetti sani è di circa 50 ml/min. Il declino delle concentrazioni sieriche mostra una fase terminale prolungata che non contribuisce all'accumulo del farmaco. Tale fase terminale probabilmente rappresenta il legame saturabile a livello dell' ACE e non è proporzionale alla dose.

### *Alterazioni epatiche*

L'alterazione della funzione epatica nei pazienti cirrotici determina una riduzione dell'assorbimento di lisinopril (circa il 30% così come determinato in base al recupero urinario), ma un incremento nell'esposizione (circa il 50%) rispetto ai soggetti sani, dovuto alla clearance ridotta.

### *Alterazioni renali*

Una funzionalità renale ridotta riduce l'eliminazione di lisinopril, che viene escreto attraverso i reni, ma tale riduzione diventa rilevante dal punto di vista clinico solo quando la velocità di filtrazione glomerulare risulta essere inferiore a 30 ml/min. In caso di alterazione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30-80 ml/min), l'AUC media è risultata aumentata di solo il 13%, mentre un incremento pari a 4,5 volte dell'AUC media è stato osservato in caso di grave alterazione renale (clearance della creatinina 5-30 ml/min).

Lisinopril può essere rimosso attraverso dialisi. Nel corso di 4 ore di emodialisi, le concentrazioni plasmatiche di lisinopril sono diminuite del 60%, con una clearance di dialisi compresa tra i 40 ed i 55 ml/min.

### *Insufficienza cardiaca*

I pazienti con insufficienza cardiaca, nel confronto con soggetti sani, presentano una maggiore esposizione al lisinopril (un incremento medio nell'AUC pari al 125%), tuttavia basandosi sul recupero urinario di lisinopril, nel confronto con i soggetti sani, l'assorbimento risulta ridotto di circa il 16%.

### *Pazienti anziani*

Gli anziani se confrontati con i soggetti più giovani, presentano livelli ematici e valori più elevati dell'area sotto la curva della concentrazione temporale plasmatica (incremento di circa il 60%).

### *Popolazione pediatrica*

Il profilo farmacocinetico del lisinopril è stato studiato su 29 pazienti pediatrici ipertesi tra i 6 e i 16 anni di età, con una GFR superiore a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. A seguito di dosi da 0,1 a 0,2 mg/kg le concentrazioni plasmatiche di picco allo stato stazionario sono state raggiunte entro 6 ore ed il grado di assorbimento sulla base dell'escrezione urinaria è stato all'incirca del 28%.

Questi valori sono simili a quelli ottenuti in precedenza negli adulti. I valori di AUC e C<sub>max</sub> nei bambini di questo studio sono stati coerenti con quelli osservati negli adulti.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici basati su studi convenzionali di farmacologia generale, tossicità a dosaggi ripetuti, genotossicità e potenziale carcinogenico non hanno mostrato la presenza di rischi particolari per l'uomo. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, come gruppo, hanno mostrato di indurre effetti avversi sullo sviluppo fetale nello stadio avanzato, con conseguenti morte fetale ed effetti congeniti, in particolare sul cranio. Sono stati riportati anche fetotossicità, ritardo nella crescita intrauterina e dotto arterioso pervio. Tali anomalie nello sviluppo si ritiene siano parzialmente dovute ad un'azione diretta degli ACE inibitori sul sistema fetale renina-angiotensina, oltre che ad ischemia conseguente ad ipotensione della madre ed a riduzione del flusso ematico fetale-placentare e del passaggio di ossigeno/sostanze nutritive al feto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Calcio fosfato dibasico diidrato  
Croscarmellosa sodica  
Amido di mais  
Mannitolo  
Magnesio stearato

5 mg, 10 mg, 20 mg  
Ossido di ferro rosso (E 172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Lisinopril Sandoz 5 mg

Le compresse sono confezionate in blister di PVC/Al inseriti in scatole di cartone contenenti 10, 14, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 98 e 100 compresse.

Lisinopril Sandoz 10 mg

Le compresse sono confezionate in blister di PVC/Al inseriti in scatole di cartone contenenti 10, 14, 28, 30, 50, 98 e 100 compresse.

Lisinopril Sandoz 20 mg

Le compresse sono confezionate in blister di PVC/Al inseriti in scatole di cartone contenenti 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100. 100X1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento .

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

Sandoz S.p.A. Largo U. Boccioni, 1 21040 Origgio (VA)

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

5 mg compresse 10 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471012  
5 mg compresse 14 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471024  
5 mg compresse 28 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471036  
5 mg compresse 30 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471048  
5 mg compresse 50 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471051  
5 mg compresse 56 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471063  
5 mg compresse 98 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471075  
5 mg compresse 100 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471087  
5 mg compresse 30X1 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471240  
5 mg compresse 60 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471265

10 mg compresse 10 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471099  
10 mg compresse 14 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471101  
10 mg compresse 28 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471113  
10 mg compresse 30 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471125  
10 mg compresse 50 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471137  
10 mg compresse 98 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471149  
10 mg compresse 100 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471152

20 mg compresse 10 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471164  
20 mg compresse 14 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471176  
20 mg compresse 28 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471188  
20 mg compresse 30 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471190  
20 mg compresse 50 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471202  
20 mg compresse 56 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471214  
20 mg compresse 98 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471226  
20 mg compresse 100 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471238  
20 mg compresse 100x1 compresse in blister PVC/AL AIC n. 037471253

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

Agosto 2007

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco