

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zestoretic 20 mg + 12,5 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

principi attivi: lisinopril diidrato 21,8 mg (equivalente a 20 mg di lisinopril anidro) + idroclorotiazide 12,5 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zestoretic è indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa primaria in pazienti per i quali è appropriata una terapia di associazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Iipertensione arteriosa primaria

Il dosaggio usuale è di una compressa somministrata una volta al giorno. Come per altri farmaci somministrati una volta al giorno Zestoretic deve essere assunto circa alla stessa ora.

In generale se l'effetto terapeutico desiderato non è ottenuto entro 2-4 settimane il dosaggio può essere aumentato a 2 compresse somministrate in una singola dose giornaliera.

Dosaggio nell'insufficienza renale

I tiazidici possono risultare diuretici inappropriati per l'uso in pazienti con compromissione renale e sono inefficaci a valori di clearance della creatinina di 30 ml/min o inferiori (cioè in presenza di insufficienza renale moderata o grave). Zestoretic non si deve utilizzare come terapia iniziale in pazienti con insufficienza renale.

In pazienti con clearance della creatinina >30 e <80 ml/min Zestoretic deve essere utilizzato solo dopo titolazione dei singoli componenti.

Quando impiegato da solo, la dose iniziale di lisinopril raccomandata nell'insufficienza renale lieve è di 5-10 mg.

Terapia diuretica precedente

Dopo la dose iniziale di Zestoretic si può avere ipotensione sintomatica; ciò è più probabile che accada in pazienti ipovolemici e/o sodio depleti in conseguenza di una precedente terapia diuretica. La terapia diuretica deve essere sospesa per 2-3 giorni prima di iniziare la terapia con Zestoretic. Se ciò non fosse possibile, il trattamento deve essere iniziato con lisinopril da solo, alla dose di 5 mg.

Popolazione pediatrica

Non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia di Zestoretic nei bambini.

Uso negli anziani

Negli studi clinici l'efficacia e la tollerabilità del lisinopril e dell'idroclorotiazide somministrate insieme erano simili sia negli anziani che nei pazienti ipertesi più giovani.

Lisinopril, entro un range di dosaggio giornaliero di 20-80 mg, è stato egualmente efficace nei pazienti ipertesi anziani (65 anni o più) e in quelli non anziani. In pazienti ipertesi anziani la monoterapia con lisinopril è stata efficace nel ridurre la pressione arteriosa diastolica come quella con idroclorotiazide o atenololo.

Negli studi clinici, l'età non ha influenzato la tollerabilità di lisinopril.

4.3 Controindicazioni

Zestoretic è controindicato

- in pazienti ipersensibili al lisinopril, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ad altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).
- in pazienti ipersensibili all'idroclorotiazide o ad altri farmaci sulfamidico-derivati.
- in pazienti con anuria.
- in pazienti con storia di reazioni anafilattiche/anafilattoidi o angioedema correlato ad un trattamento precedente con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).
- in pazienti con angioedema ereditario o idiopatico.
- nel secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4. e 4.6).
- in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).
- in pazienti con grave compromissione epatica.
- l'uso concomitante di Zestoretic 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

Ipotensione sintomatica

Ipotensione sintomatica è stata osservata raramente in pazienti con ipertensione non complicata, ma è più probabile che si verifichi nel paziente che ha subito una riduzione della volemia o ipomagnesemia a causa di una precedente terapia diuretica, per restrizione salina nella dieta, per dialisi, diarrea o vomito, o con una grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). In tali pazienti si devono effettuare controlli regolari degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati.

In pazienti maggiormente a rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'adattamento della dose devono essere attentamente monitorati.

Particolare considerazione si deve applicare a pazienti con cardiopatia o cerebropatia ischemica, dato che un'eccessiva caduta della pressione arteriosa potrebbe provocare un infarto miocardico o un evento cerebrovascolare.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in clinostatismo e, se necessario, infuso con soluzione fisiologica per via endovenosa. Una risposta ipotensiva transitoria non costituisce una

controindicazione ad ulteriori dosi di farmaco. Con il ripristino di un volume ematico efficace e della pressione arteriosa si può ristabilire la terapia ad un dosaggio ridotto; altrimenti è possibile usare singolarmente l'uno o l'altro componente dell'associazione.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca e normali o bassi valori di pressione arteriosa, si può verificare un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa con lisinopril. Questo effetto è previsto e non costituisce di solito una ragione per interrompere il trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può essere necessaria una riduzione del dosaggio o l'interruzione di Zestoretic.

Stenosi della valvola aortica o mitralica/cardiomiopatia ipertrofica

Come per gli altri ACE-inibitori, Zestoretic deve essere somministrato con cautela nei pazienti con stenosi della valvola mitralica ed ostruzione dell'efflusso dal ventricolo sinistro come stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

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.

Chirurgia/anestesia

In pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore o durante anestesia con agenti che producono ipotensione, lisinopril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria al rilascio compensatorio di renina. Qualora si verifichi ipotensione attribuibile a tale meccanismo, questa può essere corretta mediante espansione della volemia.

Compromissione della funzione renale

I tiazidici possono non essere i diuretici appropriati nel trattamento di pazienti con compromissione renale e sono inefficaci a valori di clearance della creatinina di 30 ml/min o meno (cioè in presenza di insufficienza renale moderata o grave).

Zestoretic non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina \leq 80 ml/min) finché la titolazione dei singoli componenti non abbia prima dimostrato la necessità dei dosaggi presenti nella compressa dell'associazione.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'ipotensione che segue l'inizio della terapia con ACE-inibitori può portare ad un'ulteriore compromissione della funzionalità renale. In questa situazione è stata riportata insufficienza renale acuta, di solito reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in monorene, sono stati osservati, con gli ACE-inibitori, incrementi dell'azotemia e della creatininemia di solito reversibili dopo la sospensione della terapia. Questo è vero soprattutto in pazienti con insufficienza renale. Qualora sia presente anche ipertensione renovascolare, vi è un aumentato rischio di insorgenza di grave ipotensione e di insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento dovrebbe essere iniziato sotto stretto controllo medico a basse dosi e dopo adeguata titolazione della dose. Poiché il trattamento con diuretico può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra, la funzione renale dovrebbe essere monitorata durante le prime settimane di terapia con Zestoretic.

Alcuni pazienti ipertesi senza apparenti malattie renali di tipo vascolare hanno sviluppato aumenti solitamente lievi e transitori dell'azotemia e della creatininemia quando lisinopril è stato somministrato in concomitanza ad un diuretico.

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

In pazienti con grave insufficienza cardiaca la cui funzione renale può dipendere dal sistema renina-angiotensina-aldosterone il trattamento con ACE-inibitori può essere associato ad oliguria e/o azotemia progressiva e, raramente, a insufficienza renale acuta e/o morte. In questi pazienti, il trattamento con ACE-inibitori deve essere introdotto con particolare cautela.

Epatopatia

I tiazidici devono essere usati con cautela in pazienti con funzione epatica compromessa o un'epatopatia progressiva, in quanto minime alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono precipitare in coma epatico (vedere paragrafo 4.3). Raramente, gli ACE-inibitori sono stati associati a una sindrome che inizia con ittero colestatico o epatite e progredisce fino a necrosi fulminante e (talvolta) decesso. Il meccanismo di tale sindrome non è noto. I pazienti trattati con lisinopril/idroclorotiazide che sviluppano ittero o un marcato aumento degli enzimi epatici devono sospendere il trattamento con lisinopril/idroclorotiazide ed essere sottoposti a un adeguato follow-up medico.

Ipersensibilità/angioedema

Angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato riscontrato non comunemente in pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso lisinopril. Ciò può avvenire in un qualunque momento durante la terapia. In tali casi, la somministrazione di lisinopril deve essere interrotta prontamente e si deve istituire un appropriato monitoraggio per assicurarsi della completa remissione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Anche in quei casi in cui il gonfiore interessasse unicamente la lingua senza distress respiratorio, i pazienti devono essere osservati per un periodo prolungato poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi potrebbe non essere sufficiente. Molto raramente sono stati riportati eventi fatali dovuti ad angioedema associato a edema della laringe o della lingua. Nei pazienti con coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe può verificarsi ostruzione delle vie aeree, specialmente nei soggetti con precedenti di interventi chirurgici alle vie aeree. In questi casi deve essere prontamente somministrata una terapia d'emergenza. Ciò può includere la somministrazione di adrenalina e/o misure per il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione medica fino a completa e persistente risoluzione dei sintomi. Gli ACE-inibitori causano angioedema con maggior frequenza nei pazienti neri rispetto a quelli non neri. Pazienti con storia di angioedema non correlato a terapia con ACE-inibitori possono essere a rischio aumentato di angioedema durante assunzione di un ACE-inibitore (vedere anche paragrafo 4.3). Alcuni farmaci se somministrati in concomitanza con gli ACE-inibitori possono aumentare il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.5). In pazienti che assumono tiazidici, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità con o senza anamnesi positiva per gli episodi allergici o asma bronchiale. Con l'uso di tiazidici è stata riportata esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

Cancro della pelle non melanoma

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

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario

riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Effetti metabolici ed endocrini

Nei pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o con insulina, i livelli della glicemia devono essere attentamente monitorati durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore.

La terapia tiazidica può alterare la tolleranza al glucosio; può quindi rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio degli agenti antidiabetici, compresa l'insulina.

Aumenti dei livelli di colesterolo e dei trigliceridi sono stati associati alla terapia diuretica con tiazidici.

In alcuni pazienti il trattamento con tiazidici può precipitare in un'iperuricemia e/o gotta. Lisinopril può, tuttavia, indurre un aumento dell'acido urico nelle urine e di conseguenza attenuare l'effetto iperuricemico dell'idroclorotiazide.

Desensibilizzazione

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

Reazioni anafilattoidi in pazienti emodializzati

L'uso di lisinopril-idroclorotiazide non è indicato nei pazienti che richiedono dialisi per insufficienza renale.

Sono state segnalate reazioni anafilattoidi in pazienti soggetti a certe procedure emodialitiche (es. con membrane ad alto flusso AN 69 e durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) eseguite con colonne di destran-solfato) trattati in concomitanza con ACE-inibitori. Per questi pazienti deve essere considerata la possibilità di utilizzare differenti tipi di membrana da dialisi o differenti tipi di agenti antipertensivi.

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

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

Etnia

Gli ACE-inibitori causano angioedema con maggior frequenza nei pazienti neri rispetto a quelli non neri. Come con altri ACE-inibitori, il lisinopril può essere meno efficace nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti neri rispetto a quelli non neri, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione nera ipertesa.

Tosse

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

Neutropenia e agranulocitosi

Nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e in assenza di altri fattori di complicazione, raramente compare neutropenia. La neutropenia e l'agranulocitosi scompaiono dopo l'interruzione del trattamento con ACE-inibitori.

Il lisinopril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatia, in quelli in terapia con immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentino una combinazione di

questi fattori di complicazione, specialmente in caso di pregressa compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con lisinopril si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e si devono istruire i pazienti a segnalare qualunque episodio di infezione.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi comprendono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore oculare e in genere si manifestano entro ore fino a settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nel sospendere la somministrazione del farmaco il prima possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline.

Gravidanza

La terapia con ACE-inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE-inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Terapia diuretica precedente

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

Pazienti sottoposti a trapianto renale

Poiché non esiste nessuna esperienza con pazienti che hanno subito di recente un trapianto di reni, questa associazione non deve essere usata.

Squilibrio elettrolitico

Come per qualsiasi paziente in terapia con diuretici, si deve eseguire la determinazione periodica degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati.

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono causare squilibrio idrico e elettrolitico (ipopotassiemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). I segni indicatori dello squilibrio idrico o elettrolitico sono secchezza della bocca, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, crampi o dolore muscolare, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastro-intestinali tipo nausea e vomito.

Iponatremia da diluizione può verificarsi in pazienti edematosi nella stagione calda. Un deficit di cloruro è generalmente lieve e non richiede trattamento. I tiazidici hanno dimostrato di aumentare l'escrezione urinaria di magnesio, che può risultare in ipomagnesiemia.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e causare aumenti lievi ed intermittenti della calcemia. Un'ipercalcemia marcata può svelare un iperparatiroidismo asintomatico. La terapia tiazidica deve essere sospesa prima che vengano effettuati i test di funzionalità paratiroidea.

Iperpotassiemia

In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso lisinopril, sono stati osservati innalzamenti del potassio sierico. I pazienti a rischio di sviluppare iperpotassiemia includono quelli con insufficienza renale, diabete mellito o quelli in trattamento concomitante con diuretici risparmiatori di potassio, con integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, o quei pazienti in trattamento con altri

farmaci ai quali è associato un incremento del potassio sierico (es. eparina). Se l'uso concomitante dei sopraccitati agenti viene considerato necessario, si raccomanda un monitoraggio regolare del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici

Nei pazienti diabetici in trattamento con farmaci antidiabetici orali o insulina, deve essere attentamente monitorato il controllo glicemico durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.5).

Litio

L'associazione di ACE-inibitori, litio e lisinopril è generalmente non raccomandata (vedere il paragrafo 4.5).

Test antidoping

L'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può dare un risultato positivo delle analisi nel test antidoping.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone

La somministrazione concomitante con altri farmaci antipertensivi può ridurre ulteriormente 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 insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1). Controllare attentamente la pressione arteriosa, la funzione renale e gli elettroliti in pazienti trattati con lisinopril e altri agenti che influenzano il RAAS. Non somministrare aliskiren con lisinopril nei pazienti con diabete. Evitare l'uso di aliskiren con lisinopril in pazienti con compromissione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

Altri antipertensivi

La somministrazione concomitante di questi farmaci può aumentare l'effetto ipotensivo di lisinopril/idroclorotiazide. La somministrazione concomitante di nitroglicerina e altri nitrati o altri vasodilatatori può ridurre ulteriormente la pressione sanguigna.

L'associazione di lisinopril con farmaci contenenti aliskiren deve essere evitata (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Farmaci che possono aumentare il rischio di angioedema

Il trattamento concomitante di ACE-inibitori con inibitori del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR) (ad esempio temsirolimus, sirolimus, everolimus) o inibitori della endopeptidasi neutra (NEP) (ad esempio raccadotril) o attivatori del plasminogeno tissutale, possono aumentare il rischio di insorgenza di angioedema.

Integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio ed altri farmaci che possono aumentare i livelli di potassio sierico

La deplezione di potassio indotta dai diuretici tiazidici viene in genere attenuata dall'effetto risparmiatore di potassio del lisinopril.

L'uso di integratori di potassio, agenti risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio e altri farmaci che possono aumentare i livelli di potassio sierico (per es. eparina, cotrimossazolo), può condurre ad un significativo aumento del potassio sierico, specie in pazienti con funzione renale compromessa o diabete mellito. Se è richiesto l'impiego concomitante di lisinopril/idroclorotiazide e di

qualsiasi di questi agenti, essi debbono essere utilizzati con cautela e con frequenti controlli del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio e ACE-inibitori sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità.

Gli agenti diuretici e gli ACE-inibitori riducono la clearance renale del litio, comportandone un rischio elevato di tossicità.

Pertanto l'impiego di lisinopril/idroclorotiazide in associazione con il litio non è raccomandato, ma, se l'associazione è necessaria, si deve eseguire un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4). Prima di usare prodotti contenenti litio, consultare i relativi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

Oro

Sono state riportate reazioni nitritoidi (sintomi di vasodilatazione incluso vampate, nausea, capogiri e ipotensione, che possono essere molto gravi) più frequentemente in pazienti in trattamento con ACE-inibitori in seguito a somministrazione di oro iniettabile (per esempio sodio aurotomialato).

Altre terapie concomitanti

L'indometacina può diminuire l'efficacia antipertensiva del lisinopril e dell'idroclorotiazide somministrati contemporaneamente.

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) incluso acido acetilsalicilico

La somministrazione cronica di FANS compresi inibitori selettivi della ciclo ossigenasi-2 può ridurre l'effetto anti-ipertensivo di un ACE-inibitore.

Gli ACE-inibitori e i FANS possono esercitare un effetto additivo sul peggioramento della funzione renale. Tali effetti sono di solito reversibili.

Raramente può verificarsi un'insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con compromissione della funzione renale come gli anziani o i soggetti disidratati. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante.

Miorilassanti non-depolarizzanti (per esempio, tubocurarina cloruro)

L'effetto di questi farmaci può essere intensificato dall'idroclorotiazide.

Allopurinolo

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

Agenti citostatici e immunosoppressivi, procainamide, ciclofosfamide, metotrexate

La somministrazione concomitante di ACE-inibitori può aumentare il rischio di leucopenia. Le tiazidi possono, riducendo l'escrezione renale dei medicinali citotossici, potenziarne l'effetto mielosoppressivo (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci che inducono torsioni di punta

A causa del rischio di ipopotassiemia, la somministrazione di idroclorotiazide e farmaci che inducono torsioni di punta, per esempio alcuni antiaritmici, alcuni antipsicotici ed altri farmaci che notoriamente inducono torsioni di punta, deve essere utilizzata con cautela.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici

La somministrazione concomitante di taluni anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici con ACE-inibitori può determinare un'ulteriore diminuzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

Simpaticomimetici

I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antipertensivi degli ACE-inibitori.

Interazioni farmacologiche potenziali

Altri agenti antipertensivi: possono aversi effetti additivi.

Quando somministrati insieme, i seguenti farmaci possono interagire con i diuretici tiazidici: Alcool - Barbiturici - Narcotici: può verificarsi un potenziamento del calo pressorio in ortostatismo.

Farmaci antidiabetici

Il trattamento con un diuretico tiazidico può compromettere la tolleranza al glucosio. Studi epidemiologici hanno indicato che la somministrazione concomitante di ACE- inibitori e antidiabetici (agenti ipoglicemizzanti orali e insulina) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembra si verifichi con maggiore probabilità durante le prime settimane di trattamento in associazione e in pazienti con compromissione renale. Nei pazienti diabetici può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio di farmaci antidiabetici e il fabbisogno di altri farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina, può rimanere invariato o essere aumentato o diminuito.

Altri diuretici kaliuretici, amfotericina B (parenterale), carbenoxolone, corticosteroidi, corticotropina (ACTH) o lassativi stimolanti, derivati dell'acido salicilico

L'effetto di deplezione del potassio dell'idroclorotiazide può essere intensificato da farmaci che causano perdita di potassio e ipopotassiemia. Ipototassiemia può svilupparsi durante l'uso concomitante di steroidi o adrenocorticotropi (ACTH).

Sali di calcio (integratori di calcio o vitamina D)

Quando somministrati in concomitanza con diuretici tiazidici, possono causare un aumento dei livelli di calcio sierico conseguente a diminuzione dell'escrezione.

Se sono necessari integratori di calcio o vitamina D si devono monitorare i livelli sierici di calcio e la loro dose deve essere aggiustata di conseguenza.

Glicosidi cardiaci

C'è un aumentato rischio di intossicazione da digitale associato a ipopotassiemia indotta da tiazide.

L'ipopotassiemia può sensibilizzare o aumentare la risposta del cuore agli effetti tossici da digitale (per es. aumento dell'irritabilità ventricolare).

Colestiramina e colestipolo

Possono ridurre o rallentare l'assorbimento dell'idroclorotiazide. Pertanto, i diuretici solfonamidici devono essere assunti almeno un'ora prima o 4-6 ore dopo l'assunzione di questi farmaci.

Trimetoprim

La somministrazione concomitante di ACE-inibitori e tiazidi con trimetoprim aumenta il rischio di iperpotassiemia.

Sotalolo

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

Ciclosporine

La somministrazione concomitante di ACE-inibitori con ciclosporine aumenta il rischio di danno renale, iperpotassiemia, iperuricemia e complicanze simili alla gotta.

Amine pressorie (ad es. adrenalina)

Le tiazidi possono diminuire la risposta arteriosa alla noradrenalina, ma non tale da precluderne l'uso in terapia come agente pressorio.

Diazossido

Le tiazidi possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido.

Amantadina

Le tiazidi possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina.

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio, particolarmente a carico del sistema cardiovascolare e nervoso centrale. Se lisinopril viene usato durante il primo trimestre di gravidanza, le pazienti devono essere informate dei potenziali rischi per il feto.

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

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

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

Si è verificata oligodramniosi materna, che presumibilmente rappresenta una diminuita funzione renale a carico del feto e che può dare luogo a contrattura degli arti, deformazioni cranio-facciali e sviluppo polmonare ipoplastico.

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

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

In quei rari casi in cui l'uso durante la gravidanza sia ritenuto essenziale, qualora fosse avvenuta un'esposizione a Zestoretic durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza devono essere effettuate ecografie seriali per verificare le condizioni intra-amniotiche. Nel caso in cui si riscontri oligodramniosi, lisinopril deve essere sospeso a meno che non venga considerato salvavita per la madre.

Medici e pazienti debbono essere consci tuttavia che l'oligodramniosi può anche risultare evidente solo dopo che si è instaurato un danno irreversibile per il feto.

I neonati le cui madri hanno assunto lisinopril, devono essere strettamente osservati anche per ciò che riguarda oliguria ed iperpotassiemia.

Lisinopril, che attraversa la placenta, è stato rimosso dal circolo neonatale per mezzo di dialisi intraperitoneale con qualche beneficio clinico e teoricamente può essere rimosso tramite plasmaferesi.

Idroclorotiazide:

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

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

L'uso continuativo di diuretici in donne gravide sane non è raccomandato ed espone la madre ed il feto ad un rischio non necessario tra cui ittero neonatale, trombocitopenia ed inoltre sono possibili anche altre reazioni avverse che sono state riscontrate negli adulti.

Non vi è esperienza di rimozione dell'idroclorotiazide, che attraversa la placenta, dalla circolazione neonatale.

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

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

Allattamento

ACE-inibitori:

Non è noto se lisinopril venga secreto nel latte materno poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di lisinopril/idroclorotiazide durante l'allattamento. Lisinopril/idroclorotiazide non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

Idroclorotiazide:

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 Zestoretic durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se Zestoretic viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

A causa delle possibili gravi reazioni provocate da idroclorotiazide nei bimbi allattati al seno, si deve decidere se sia più opportuno sospendere l'allattamento o Zestoretic, tenendo in considerazione l'importanza del farmaco per la madre.

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

Come con altri antiipertensivi, l'associazione di lisinopril/idroclorotiazide può avere un effetto da lieve a moderato sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Ciò avviene in modo particolare all'inizio del trattamento o quando si modifica la dose, ed anche quando l'associazione è assunta con alcool, ma questi effetti sono legati alla sensibilità del singolo soggetto.

Durante la guida di veicoli o di macchinari occorre tenere in considerazione che si possono verificare capogiri o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici

Zestoretic è generalmente ben tollerato. Negli studi clinici, gli effetti indesiderati sono stati in genere di natura lieve e transitoria; nella maggior parte dei casi non è stato necessario interrompere la terapia. Gli effetti indesiderati che sono stati osservati sono stati limitati a quelli riferiti precedentemente con lisinopril o idroclorotiazide.

Gli effetti indesiderati (ADRs) più comunemente riportati sono capogiro, che in genere ha risposto alla riduzione del dosaggio e raramente ha reso necessaria l'interruzione della terapia, cefalea, tosse e ipotensione inclusa l'ipotensione ortostatica che possono verificarsi nel 1-10% dei pazienti trattati.

Ancora meno comuni sono stati: diarrea, nausea, vomito, secchezza della bocca, eruzione cutanea, gotta, palpitazioni, disturbi toracici, crampi muscolari e debolezza, parestesia, astenia, impotenza, insufficienza renale acuta e sincope.

Post Marketing

Durante il trattamento con lisinopril/idroclorotiazide sono stati osservati e riportati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rari ($< 1/10.000$) inclusi casi singoli, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari: anemia.

Molto rari: depressione midollare ossea, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi, anemia emolitica.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazione anafilattica/anafilattoide

Patologie endocrine

Rari: secrezione inappropriata di ormone antidiuretico.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comuni: gotta.

Rari: iperglicemia, ipopotassiemia, iperuricemia, iperpotassiemia.

Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici

Comuni: capogiri, cefalea, parestesia.

Rari: disturbi olfattivi.

Non comuni: sintomi depressivi.

Patologie cardiache e patologie vascolari

Comuni: effetti ortostatici (inclusa ipotensione), sincope.

Non comuni: palpitazioni.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni: tosse.

Patologie gastrointestinali

Comuni: diarrea, nausea, vomito.

Non comuni: secchezza della bocca.

Rari: pancreatite.

Molto rari: angioedema intestinale.

Patologie epatobiliari

Molto rari: epatite sia epatocellulare che colestatica, ittero, insufficienza epatica. Molto raramente è stato riportato che in alcuni pazienti i casi di epatite sono progrediti in insufficienza epatica. I pazienti che ricevono Zestoretic nei quali si manifestano ittero o aumento marcato degli enzimi epatici, devono interrompere il trattamento con Zestoretic e ricevere un appropriato controllo medico.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: eruzione cutanea.

Non comuni: ipersensibilità/edema angioneurotico: edema angioneurotico della faccia, estremità, labbra, lingua, glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4).

Molto rari: pseudolinfoma cutaneo.

E' stata riportata una sintomatologia complessa che può includere uno o più dei seguenti: febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, positività degli anticorpi antinucleari (ANA), aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES), eosinofilia e leucocitosi, eruzione cutanea, fotosensibilità e altre manifestazioni dermatologiche.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comuni: crampi muscolari.

Rari: debolezza muscolare.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comuni: impotenza.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: affaticamento, astenia.

Non comuni: oppressione toracica.

Esami di laboratorio

Comuni: aumento dell'urea nel sangue, aumento della creatinina sierica, aumento degli enzimi epatici, diminuzione dell'emoglobina.

Non comuni: diminuzione dell'ematocrito.

Rari: aumento della bilirubina sierica.

Altri effetti indesiderati che sono stati riportati con i singoli componenti e che possono essere potenziali effetti indesiderati di Zestoretic sono:

Idroclorotiazide (frequenze non note):

<i>Infezioni e infestazioni</i>	Sialodenite
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, anemia emolitica, depressione del midollo osseo
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Anoressia, iperglicemia, glicosuria, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (incluse iponatriemia, ipopotassiemia, alcalosi ipocloremica e ipomagnesemia), aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi, gotta
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Irrequietezza, depressione, disturbi del sonno
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Perdita dell'appetito, parestesia, stordimento
<i>Patologie dell'occhio</i>	Xantopsia, visione offuscata transitoria, effusione coroidale
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Vertigini
<i>Patologie cardiache</i>	Ipotensione posturale
<i>Patologie vascolari</i>	Angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Sofferenza respiratoria (inclusi polmonite ed edema polmonare)
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Irritazione gastrica, diarrea, stipsi, pancreatite
<i>Patologie epatobiliari</i>	Ittero (ittero colestatico intraepatico)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Reazioni di fotosensibilità, eruzione cutanea, reazioni cutanee simili a lupus eritematoso, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, orticaria, reazioni anafilattiche, necrolisi epidermica tossica
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Spasmi muscolari, debolezza muscolare

Patologie renali e urinarie	Disfunzione renale, nefrite interstiziale
Patologie sistemiche	Febbre, debolezza
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

Altri effetti indesiderati: porpora, lupus erimatoso sistemico, esantema.

In rarissimi casi può insorgere sindrome di Stevens-Johnson.

In casi isolati: ipercalcemia, quest'ultima che rende necessari accertamenti diagnostici per evidenziare un possibile iperparatiroidismo. Sono possibili aritmie cardiache, miopia acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Lisinopril

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Rari	Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito
Molto rari	Depressione del midollo osseo, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), anemia emolitica, linfadenopatia, malattia autoimmune

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto raro	Ipoglicemia
Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici	
Comuni	Capogiri, cefalea, sincope
Non comuni	Parestesie, vertigini, alterazione del gusto, disturbi del sonno, alterazioni dell'umore, disturbi olfattori.
Rari	Confusione mentale
Frequenza non nota	Sintomi depressivi
Patologie cardiache e vascolari	
Comuni	Effetti ortostatici (inclusa ipotensione ortostatica)
Non comuni	Infarto miocardico o accidente cerebrovascolare, talora secondari a ipotensione eccessiva nei pazienti ad alto rischio (vedere il paragrafo 4.4), palpitazioni, tachicardia, sindrome di Raynaud

Frequenza non nota	Vampate di calore
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Comuni	Tosse (vedere paragrafo 4.4)
Non comuni	Rinite
Molto rari	Broncospasmo, sinusite, alveolite allergica/polmonite eosinofila
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comuni	Diarrea, vomito
Non comuni	Nausea, dolore addominale ed indigestione
Raro	Bocca secca
Molto rari	Pancreatite, angioedema intestinale
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Non comuni	Enzimi epatici e bilirubina elevati
Molto rari	Epatite epatocellulare o colestatica, ittero, insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4)*
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Non comuni	Eruzione cutanea, prurito
Rari	Ipersensibilità/edema angioneurotico, edema angioneurotico di viso, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe (vedere paragrafo 4.4), orticaria, alopecia, psoriasi.
Molto rari	Diaforesi, pemfigo, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutaneo**
<i>Patologie renali e urinarie</i>	
Comuni	Disfunzione renale
Rari	Uremia, insufficienza renale acuta
Molto rari	Oliguria/anuria
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
Non comuni	Impotenza

Raro	Ginecomastia
Patologie endocrine Rari	Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Non comuni	Astenia, affaticamento
Esami diagnostici Non comuni Raro	Aumenti dell'urea ematica, aumenti della creatinina sierica, iperpotassiemia Iponatriemia

* Molto raramente, è stato riportato che in alcuni pazienti lo sviluppo indesiderato di epatite è progredito sino all'insufficienza epatica. I pazienti che ricevono lisinopril/idroclorotiazide e che sviluppano ittero o un marcato innalzamento degli enzimi epatici devono interrompere lisinopril/idroclorotiazide e ricevere un appropriato trattamento medico.

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

Come con altri ACE-inibitori sono state riscontrate allucinazioni visive e/o uditive.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

I dati sul sovradosaggio nell'uomo sono limitati.

Il trattamento è sintomatico e di supporto. La terapia con Zestoretic deve essere interrotta ed il paziente tenuto sotto stretta osservazione. Le misure terapeutiche dipendono dalla natura e dalla gravità dei sintomi. Dovrebbero essere adottate misure per prevenire l'assorbimento e per accelerare l'eliminazione del farmaco.

I sintomi associati al sovradosaggio di ACE-inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazioni del quadro elettrolitico, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, vertigine, ansia e tosse. In caso di ipotensione grave il paziente deve essere posto in posizione da shock. Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio è la somministrazione di soluzione fisiologica

per infusione endovenosa. Qualora insorga ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina. Se disponibile, si può anche considerare il trattamento mediante infusione di angiotensina II e/o l'iniezione endovenosa di catecolamine. Se l'ingestione è recente, adottare le misure tendenti ad eliminare il lisinopril (ad esempio: vomito, lavanda gastrica, somministrazione di sostanze assorbenti e di sodio solfato).

Lisinopril può essere rimosso dalla circolazione con emodialisi (vedere paragrafo 4.4). Evitare l'impiego di membrane da dialisi in poliacrilonitrile ad alto flusso. La terapia con pacemaker è indicata per la bradicardia resistente alla terapia. I segni vitali, gli elettroliti sierici e la creatinina devono essere monitorati frequentemente.

I sintomi addizionali del sovradosaggio da idroclorotiazide sono aumento della diuresi, depressione della coscienza (incluso il coma), convulsioni, paresi, aritmie cardiache ed insufficienza renale. Se è stata somministrata anche digitale, l'ipopotassiemia può accentuare le aritmie cardiache.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori, associazioni – ACE-inibitori e diuretici. Codice ATC: C09BA03

Zestoretic è l'associazione a dosi fisse di lisinopril un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) ed idroclorotiazide, un diuretico tiazidico. Entrambi i componenti hanno meccanismi d'azione complementari ed esercitano un effetto antiipertensivo additivo.

Quando associato ad altri agenti antiipertensivi, si può verificare un'ulteriore diminuzione della pressione arteriosa.

Lisinopril è un inibitore della peptidil dipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II peptide vasocostrittore.

L'angiotensina II stimola anche la secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenalica.

L'inibizione dell'ACE dà luogo a una riduzione delle concentrazioni di angiotensina II con conseguente diminuzione di attività vasopressoria e secrezione di aldosterone. Quest'ultima riduzione può causare un innalzamento della concentrazione del potassio sierico.

Benchè il meccanismo attraverso cui il lisinopril riduce la pressione arteriosa sembra essere soprattutto la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, lisinopril risulta essere efficace anche nei pazienti con ipertensione a bassa renina. L'ACE è identico alla chininasi II, un enzima che degrada la bradichinina. Rimane ancora da chiarire se un aumento dei livelli di bradichinina, un potente vasodilatatore, abbia un ruolo nell'effetto terapeutico di lisinopril.

L'idroclorotiazide è un agente diuretico ed antiipertensivo. Esercita la sua azione antiipertensiva sul meccanismo di riassorbimento elettrolitico del tubulo renale distale ed aumenta in misura equivalente l'escrezione di cloruri e di sodio. La natriuresi può essere accompagnata da perdita di potassio e di bicarbonati. Il meccanismo dell'effetto antiipertensivo dei diuretici tiazidici non è noto. I tiazidici di solito non influenzano la pressione arteriosa normale. La somministrazione concomitante di altri farmaci antiipertensivi dà luogo ad una riduzione pressoria additiva.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa $\geq 50 000$ mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una

possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VANEPHRON-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. VANEPHRON-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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di lisinopril e idroclorotiazide ha effetti scarsi o nulli sulla biodisponibilità di entrambi i farmaci. L'associazione preconstituita è bioequivalente ai due farmaci somministrati contemporaneamente.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di lisinopril il picco delle concentrazioni plasmatiche si osserva entro 7 ore, con un lieve ritardo nei pazienti con infarto acuto del miocardio. Sulla base del recupero urinario, il grado di assorbimento di lisinopril è di circa il 25%, con una variabilità interpaziente di 6-60% a tutte le dosi testate (5-80 mg). La biodisponibilità assoluta è ridotta di circa il 16% nei pazienti con scompenso cardiaco. L'assorbimento di Zestoretic non è influenzato dal cibo.

Distribuzione

Lisinopril non sembra essere legato ad altre proteine plasmatiche se non all'ACE circolante. Studi sui ratti indicano che lisinopril attraversa in scarsa quantità la barriera ematoencefalica.

Eliminazione

Lisinopril non viene metabolizzato e viene escreto completamente immodificato per via renale. Dopo dosi multiple, lisinopril mostra una emivita di accumulo di 12,6 ore. La clearance di lisinopril nei soggetti sani è di circa 50 ml/min. La riduzione delle concentrazioni sieriche mostra una fase terminale prolungata che non contribuisce all'accumulo del farmaco. Questa fase terminale probabilmente rappresenta il legame saturabile a livello dell'ACE e non è proporzionale alla dose.

Insufficienza epatica

Un'insufficienza della funzionalità epatica nei pazienti cirrotici comporta una diminuzione dell'assorbimento di lisinopril (circa il 30% sulla base del recupero urinario), ma un aumento dell'esposizione (circa il 50%) rispetto ai soggetti sani, dovuta ad una diminuzione della clearance.

Insufficienza renale

Una funzione renale alterata riduce l'eliminazione di lisinopril, che viene escreto per via renale, ma questa riduzione diventa clinicamente importante solo quando la velocità di filtrazione glomerulare è inferiore a 30 ml/min.

Parametri farmacocinetici di lisinopril in relazione alla funzione renale nei differenti gruppi di pazienti dopo somministrazione di un multiplo della dose da 5 mg.

Funzione renale	N	Cmax (ng/ml)	Tmax (ore)	AUC (0-24 ore) (ng/ora/ml)	t1/2 (ore)
Misurata con clearance della creatinina					
> 80 ml/min	6	40,3	6	492+/-172	6,0+/-1,1
30-80 ml/min	6	36,6	8	555+/-364	11,8+/-1,9
5-30 ml/min	6	106,7	8	2228+/-938	19,5+/-5,2

Con una clearance della creatinina di 30-80 ml/min, l'AUC media aumentava solo del 13%, mentre si osservava un aumento di 4-5 volte con clearance della creatinina 5-30 ml/min.

Lisinopril può essere rimosso tramite dialisi. Durante un'emodialisi di 4 ore, le concentrazioni plasmatiche di lisinopril diminuiscono in media del 60% con una clearance della dialisi tra 40 e 55 ml/min.

Scompenso cardiaco

Rispetto ai soggetti sani, i pazienti con scompenso cardiaco hanno una esposizione maggiore a lisinopril (un aumento dell'AUC in media del 125%), ma sulla base del recupero urinario di lisinopril, si nota una riduzione dell'assorbimento di circa il 16%.

Anziani

Rispetto ai soggetti giovani, i pazienti anziani hanno aumenti delle concentrazioni ematiche e dell'AUC (incremento approssimativo del 60%).

Idroclorotiazide

Con il monitoraggio dei livelli plasmatici per almeno 24 ore, si è osservato che l'emivita plasmatica variava in un range di 5,6-14,8 ore.

Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immodificata entro 24 ore. Dopo somministrazione orale di idroclorotiazide l'effetto diuretico inizia entro 2 ore, raggiunge il picco in circa 4 ore e dura da 6 a 12 ore. L'idroclorotiazide attraversa la barriera placentare ma non quella ematoencefalica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Lisinopril

La sicurezza del lisinopril è stata studiata esaurientemente negli animali da laboratorio. La DL₅₀ orale di lisinopril era superiore ai 20 g/kg in topi e ratti.

Sembra che la tossicità del lisinopril in ratti e cani sia correlata principalmente ad una esasperazione degli effetti farmacologici. C'era un ampio divario fra la dose terapeutica per l'uomo e le dosi tossiche per gli animali.

Il rapporto della dose non tossica per i cani (5 mg/kg/die) rispetto a quella raccomandata per l'uomo di 40 mg/die era in questa specie sensibile 6 volte maggiore.

Nell'uomo, con una dose di 40 mg/die, si raggiungeva una concentrazione plasmatica massima di 468 ng/ml, notevolmente inferiore agli 11.370 ng/ml del livello plasmatico determinato da una dose nefrotossica nei cani.

I principali segni di tossicità nei cani erano correlati alle alterazioni della funzione renale (concentrazioni elevate di azotemia e creatinemia), talvolta associate a degenerazione dei tubuli renali. Quest'ultima non è stata osservata nei ratti, anche se sono stati rilevati aumenti dell'azotemia. Queste modificazioni della funzione renale rappresentano probabilmente variazioni pre-renali dell'azotemia farmaco-indotta correlata all'attività farmacologica del lisinopril. Un apporto salino supplementare migliora o previene la tossicità del lisinopril nei ratti così come nei cani, ad ulteriore sostegno dell'ipotesi di una tossicità basata sul meccanismo di azione.

Carcinogenesi, mutagenesi e studi sulla fertilità

Non sono stati evidenziati effetti oncogenici quando lisinopril è stato somministrato per 105 settimane a ratti maschi e femmine a dosaggi fino a 90 mg/kg/die (circa 110 volte la dose massima giornaliera raccomandata per l'uomo). Lisinopril è stato anche somministrato per 92 settimane a topi (maschi e femmine) a dosi fino a 135 mg/kg/die (circa 170 volte la dose massima giornaliera raccomandata per l'uomo) e non ha mostrato alcun segno di carcinogenicità. Lisinopril non ha mostrato proprietà mutagene nel test mutageno microbico di Ames con o senza attivazione metabolica. E' risultato negativo in un'analisi di mutazione precoce che utilizza cellule di polmone di criceto cinese. Lisinopril non ha prodotto rotture del filamento singolo del DNA in un'analisi in vitro di eluzione alcalina in epatociti di ratto. Il lisinopril non ha prodotto, inoltre, aumento delle aberrazioni cromosomiche in un test in vitro su cellule ovariche di criceto cinese e in uno studio in vivo sul midollo osseo di topo. Non si sono verificati effetti avversi sulla capacità riproduttiva in maschi e femmine di ratti trattati con dosi di lisinopril fino a 300 mg/kg/die.

Teratogenesi

Lisinopril non si è dimostrato teratogeno nel topo trattato con dosi fino a 1000 mg/kg/die (1250 volte la dose massima giornaliera raccomandata per l'uomo) dal 6° al 15° giorno di gestazione.

Non si è verificato un aumento di riassorbimenti fetali con dosi inferiori a 100 mg/kg; a dosi di 1000 mg/kg ciò è stato prevenuto da un apporto supplementare di sale. Non si è verificata fetotossicità o teratogenicità in ratti trattati con dosi di lisinopril fino a 300 mg/kg/die (375 volte la dose massima raccomandata) dal 6° al 17° giorno di gestazione.

In ratti che avevano ricevuto lisinopril dal 15° giorno di gestazione fino ad oltre il 21° giorno post-partum, si è verificato un aumento dell'incidenza delle morti dei nati fra il 2° e il 7° giorno post-partum. Inoltre il 21° giorno post-partum il peso medio corporeo dei nati risultò inferiore. Con un apporto supplementare di sale alla madre non si è verificato né l'aumento delle morti né una diminuzione ponderale nei nati. Nei conigli, lisinopril non ha mostrato teratogenicità quando somministrato durante l'intero periodo organogenetico a dosaggi fino a 1 mg/kg/die in presenza di un apporto supplementare di sale.

Quest'ultimo è stato usato per eliminare gli effetti tossici nella madre e consentire una valutazione del potenziale teratogeno al più alto livello di dosaggio possibile. Si è osservato che il coniglio è estremamente sensibile agli inibitori dell'enzima di conversione (captopril ed enalapril) mostrando effetti materno e feto-tossici a livelli di dosaggio uguali o inferiori a quelli terapeutici raccomandati per l'uomo. Nei conigli la fetotossicità si è verificata con un aumento di incidenza di riassorbimento fetale a dosi di 1 mg/kg/die di lisinopril e con un aumento di incidenza di ossificazione incompleta alla più bassa dose testata (0,1 mg/kg/die). Una singola dose di 15 mg/kg/die di lisinopril somministrata per via endovenosa a femmine gravide di coniglio durante il 16°, 21° e 26° giorno di gestazione provocò dall'88 al 100% di morti fetali.

Idroclorotiazide

In studi di tossicologia acuta e cronica è stato osservato che l'idroclorotiazide presenta una tossicità relativamente bassa. In studi di tossicologia animale acuta la DL₅₀ nei topi è stata maggiore di 10 g/kg in sospensione per os.

I cani tollerarono almeno 2 g/kg per os senza segni di tossicità. L'idroclorotiazide è stato somministrato in ratti in uno studio di due cucciolate, nel topo in uno studio di 2 generazioni e in conigli con test di gravidanza positivo. Nessuno di questi studi ha mostrato effetti teratogeni dell'idroclorotiazide.

La prole cresciuta fino allo svezzamento o alla maturità non ha mostrato segni di effetti correlabili al trattamento.

Carcinogenesi, mutagenesi e studi sulla fertilità

L'idroclorotiazide è attualmente in studio nell'US Carcinogenesis Testing Program. L'idroclorotiazide non ha mostrato proprietà mutagene in vitro, nel test mutageno microbico di Ames a concentrazioni massime di 5 mg/piastra utilizzando ceppi TA98 e TA100. Campioni di urine di pazienti trattati con idroclorotiazide non hanno mostrato attività mutagena nel test di Ames. E' stata misurata sull'*Aspergillus nidulans* la capacità di alcuni farmaci di indurre la non-disgiunzione e il crossing-over. Un elevato numero di farmaci, tra cui l'idroclorotiazide, hanno indotto la non-disgiunzione.

Teratogenesi

Studi sulla riproduzione nel coniglio, nel topo e nel ratto con dosi fino a 100 mg/kg/die (50 volte la dose massima per l'uomo) non hanno mostrato alcuna evidenza di anomalie esterne del feto dovute all'idroclorotiazide.

L'idroclorotiazide somministrato in uno studio di due generazioni in ratti a dosi di 4-5-6 mg/kg/die (circa 1-2 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) non ha alterato la fertilità o prodotto anomalie della prole alla nascita.

Lisinopril/idroclorotiazide

La somministrazione di lisinopril con idroclorotiazide determina risposte tossiche a dosi più basse rispetto a quelle osservate con ciascun composto somministrato da solo. Dato che la tossicità di ciascun componente è dovuta alla sua attività terapeutica (ipotensione) e dato che si verifica un incremento della attività farmacologica del lisinopril quando somministrato in associazione a diuretici (idroclorotiazide), l'incremento della tossicità con i due farmaci era stata prevista. Benchè a dosi elevate sia stato osservato un potenziamento della tossicità secondario al potenziamento dell'effetto farmacologico, non c'è motivo di prevedere nell'uomo una risposta tossica a dosi terapeutiche di entrambi i farmaci. La sicurezza del lisinopril e dell'idroclorotiazide somministrati in associazione a dosaggi terapeutici è stata dimostrata negli studi clinici. Lisinopril in associazione all'idroclorotiazide non ha mostrato proprietà mutagene in un test mutageno microbico che utilizzava *Salmonella typhimurium* (test di Ames) o *Escherichia coli* con o senza attivazione o in un test di mutazione che utilizzava cellule polmonari di criceto cinese. Lisinopril-idroclorotiazide non ha prodotto rotture della monoelica del DNA nel liquido di eluzione alcalina nel test in vitro con epatociti di ratto. Inoltre, non ha prodotto aumenti di aberrazione cromosomica nel test in vitro su cellule ovariche di criceto cinese o nello studio in vivo del midollo osseo del topo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo, calcio fosfato dibasico diidrato, amido di mais, amido pregelatinizzato, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare le compresse nell'astuccio per tenerle al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC e alluminio

Confezione da 14 compresse.

Confezione da 28 compresse.

Confezione da 42 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non è richiesta alcuna precauzione speciale

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A.

Palazzo Ferraris, Via Ludovico il Moro, 6/C - Basiglio (MI)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“20 mg + 12,5 mg compresse 14 compresse” A.I.C. 027482013

“20 mg + 12,5 mg compresse 28 compresse” A.I.C. 027482025

“20 mg + 12,5 mg compresse 42 compresse” A.I.C. 027482037

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

29.01.1992/02.2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO