RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale
ALAPRIL 5 mg compresse, ALAPRIL 20 mg compresse.

2. Composizione qualitativa e quantitativa
Una compressa contiene:

Principio attivo:	ALAPRIL 5 mg	ALAPRIL 20 mg
Lisinopril biidrato (equivalenti a lisinopril anidro)	mg 5,445 (mg 5)	mg 21,78 (mg 20)

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

3. Forma farmaceutica
Compresse.

4. Informazioni cliniche
4.1 Indicazioni terapeutiche
Ipertensione arteriosa sistemica. Scompenso cardiaco.
Trattamento dei pazienti con infarto miocardico acuto (entro 24 ore) emodinamicamente stabili, volto a prevenire la disfunzione del ventricolo sinistro o l'insufficienza cardiaca ed al miglioramento della sopravvivenza, in associazione con altre misure terapeutiche quando appropriate (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Posologia
I pazienti a rischio elevato di ipotensione acuta severa devono essere monitorati sotto stretta sorveglianza medica. Ciò si applica anche ai pazienti che manifestano ipotensione dopo assunzione della prima dose, ipertensione maligna e insufficienza cardiaca severa sia per l'inizio del trattamento sia per l'aggiustamento del dosaggio.

Ipertensione Essenziale
Nei pazienti con ipertensione essenziale la dose iniziale usuale raccomandata è 10 mg. Il dosaggio usuale di mantenimento è 20 mg, somministrato in una singola dose giornaliera. Il dosaggio deve essere aggiustato secondo la risposta pressoria.
Qualora l'effetto terapeutico nei pazienti ipertesi non venga ottenuto nell'arco di almeno 3 settimane ad un determinato dosaggio, la dose può essere ulteriormente aumentata. La massima dose impiegata negli studi clinici controllati a lungo termine è stata di 80 mg/die.

Una dose iniziale più bassa (2,5 - 5 mg) è richiesta in presenza di compromissione renale, nei pazienti in cui la terapia diuretica non può essere sospesa, in pazienti che sono volume e/o sodio depleti per qualsiasi motivo ed in pazienti con ipertensione

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

renovascolare.

Pazienti in trattamento diuretico
Si può avere ipotensione sintomatica in seguito all'inizio della terapia con ALAPRIL; ciò è più probabile che si verifichi in pazienti che sono al momento trattati con diuretici. Dunque si raccomanda cautela, dato che questi pazienti possono essere volume e/o sodio depleti. Il diuretico deve essere sospeso 2-3 giorni prima di iniziare la terapia con ALAPRIL (vedere paragrafo 4.4).
Nei pazienti ipertesi in cui il diuretico non può essere sospeso, la terapia con ALAPRIL deve essere iniziata con una dose di 5 mg. Il successivo dosaggio di ALAPRIL deve essere aggiustato in base alla risposta pressoria. Se necessario, la terapia diuretica può essere ripresa.

Aggiustamenti posologici nell'insufficienza renale
Il dosaggio nei pazienti con compromissione renale deve basarsi sulla clearance della creatinina come delineato nella successiva tabella.

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

* Il dosaggio e/o la frequenza della somministrazione devono essere aggiustati a seconda della risposta pressoria.

Il dosaggio può essere aumentato finché la pressione arteriosa non sia controllata o fino ad un massimo di 40 mg/die.

Insufficienza cardiaca congestizia
In pazienti non adeguatamente controllati dal trattamento con diuretici e/o digitale, ALAPRIL può essere somministrato alla dose iniziale di 2,5 mg una volta al giorno.
L'aggiustamento della dose può essere effettuato nell'arco di 2-4 settimane, o più rapidamente se indicato clinicamente.
Il range del dosaggio usuale efficace è 5-20 mg/die somministrato in una singola dose giornaliera.
Pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica, es. pazienti con deplezione salina con o senza iponatriemia, pazienti con ipovolemia o pazienti che vengono trattati con alte dosi di diuretici, debbono avere queste condizioni corrette, se possibile, prima della terapia con ALAPRIL. L'effetto del dosaggio iniziale di ALAPRIL sulla pressione arteriosa deve essere attentamente monitorato.

Infarto acuto del miocardio
Il trattamento con ALAPRIL può essere iniziato entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi. Il trattamento non deve essere iniziato se la pressione arteriosa sistolica è minore di 100 mm Hg. ALAPRIL deve essere somministrato alla dose iniziale di 5 mg, seguita da un'altra dose di 5 mg dopo 24 ore, di 10 dopo 48 ore e proseguita alla dose di 10 mg in monosomministrazione per l'intero periodo di trattamento. Ai pazienti con valori di pressione arteriosa sistolica minore o uguale a 120 mmHg all'inizio del trattamento o

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

durante i primi 3 giorni successivi all'infarto dovrà essere somministrata una dose ridotta di 2,5 mg (vedere paragrafo 4.4). Qualora si verificasse ipotensione (pressione arteriosa sistolica minore o uguale a 100 mmHg) potrà essere somministrata una dose giornaliera di mantenimento di 5 mg che, se necessario, potrà essere ridotta temporaneamente a 2,5 mg. Qualora si verificasse ipotensione prolungata (pressione arteriosa sistolica minore di 90 mmHg per più di 1 ora) la somministrazione di ALAPRIL dovrà essere interrotta.
Il trattamento con ALAPRIL dovrebbe prolungarsi per un periodo di 6 settimane. I pazienti con sintomi di insufficienza cardiaca dovranno continuare l'assunzione di ALAPRIL oltre tale periodo (vedere paragrafo 4.2).
L'utilizzo di ALAPRIL è appropriato anche in quei pazienti che ricevono un trattamento con nitrati.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di ALAPRIL nei bambini non sono state stabilite.

Pazienti anziani
Negli studi clinici non si sono verificate variazioni correlate all'età per quanto riguarda l'efficacia o il profilo di sicurezza del farmaco.
Tuttavia, quando l'età avanzata è associata ad una diminuzione della funzione renale, seguire le indicazioni che si trovano nel paragrafo 4.2 (Aggiustamenti posologici nell'insufficienza renale) per determinare la dose iniziale di ALAPRIL. In seguito, il dosaggio deve essere aggiustato secondo la risposta pressoria.

Modo di somministrazione
Uso orale.
Dato che l'assorbimento di ALAPRIL in compresse non è influenzato dal cibo, le compresse possono essere somministrate prima, durante o dopo i pasti. ALAPRIL deve essere somministrato in una dose singola giornaliera, da assumere sempre alla stessa ora.

4.3 Controindicazioni

Ipe*rsensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o agli altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).*
Storia di angioedema correlato ad un precedente trattamento con un ACE inibitore.
Edema angioneurotico ereditario o idiopatico.
Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
L'uso concomitante di ALAPRIL con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipotensione sintomatica
Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi in trattamento con ALAPRIL, l'ipotensione è più probabile che si verifichi nel paziente con ridotta volemia, ad es. per terapia diuretica, restrizione salina nella dieta, dialisi, diarrea o vomito, o che abbia una severa ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).
Ipotensione sintomatica è stata osservata in pazienti con insufficienza cardiaca, in presenza o meno di insufficienza renale associata.
Ciò è più probabile che si verifichi in quei pazienti con gradi più severi di insufficienza cardiaca, come rispecchiato dall'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, con

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

iponatriemia o con compromissione renale funzionale. Nei pazienti con un aumentato rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'aggiustamento della dose devono essere strettamente monitorati.
La sorveglianza medica deve continuare fino al tempo di raggiungimento dell'effetto ipotensivo massimale previsto dopo somministrazione della prima dose e ogni qualvolta si aumenti il dosaggio di ALAPRIL e/o del diuretico.
Analoghe considerazioni si applicano a pazienti con cardiopatia o cerebropatia ischemica in cui una eccessiva caduta della pressione arteriosa potrebbe provocare un infarto miocardico o un evento cerebrovascolare.
Se si verifica un'ipotensione, porre il paziente in posizione supina e, se necessario, somministrare un' infusione endovenosa di soluzione fisiologica.
Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione ad ulteriori dosi che di solito possono essere somministrate senza difficoltà, una volta che la pressione arteriosa è aumentata dopo espansione della volemia.
ALAPRIL deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.
In alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia con pressione arteriosa normale o bassa, con ALAPRIL può verificarsi un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa sistemica.
Questo effetto è previsto e non costituisce di solito una ragione per sospendere il trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può essere necessaria una riduzione del dosaggio o l'interruzione di ALAPRIL.

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

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.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Compromissione della funzione renale
Nei casi di insufficienza renale (clearance della creatinina <80 ml / min), il dosaggio iniziale di ALAPRIL deve essere aggiustato in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedi tabella nella sezione 4.2) e poi in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il monitoraggio di routine del potassio e della creatinina è parte della normale pratica medica per questi pazienti.
In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, un'ipotensione che segua l'inizio della terapia con gli ACE inibitori può portare ad un'ulteriore compromissione della funzione renale. In una tale situazione è stata riferita insufficienza renale acuta, di solito reversibile. In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in monorene, trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, sono stati riportati aumenti dell'azotemia e della creatinina sierica di solito reversibili dopo interruzione della terapia.
Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con insufficienza renale.
La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare comporta un maggior rischio di ipotensione severa e insufficienza renale.
La perdita della funzione renale può avvenire con solo lievi modifiche della creatinina sierica anche in pazienti con stenosi dell'arteria renale unilaterale. In questi pazienti il trattamento va iniziato sotto stretta sorveglianza medica, a basse dosi e con un'attenta calibrazione dei dosaggi.
Poichè il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, la somministrazione di diuretici deve essere interrotta e la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con ALAPRIL.
In alcuni pazienti ipertesi senza un'apparente compromissione renale si sono verificati aumenti, di solito lievi e transitori, dell'azotemia e della creatininemia specialmente quando ALAPRIL veniva somministrato in concomitanza ad un diuretico.
Ciò è più probabile che accada in pazienti con preesistente compromissione renale. Può essere necessario ridurre il dosaggio e/o sospendere il diuretico e/o ALAPRIL.
Nell'infarto acuto del miocardio, il trattamento con ALAPRIL non dovrà essere iniziato nei pazienti con evidenza di disfunzione renale, definita come concentrazione sierica di creatinina maggiore di 177 μmol/l - 2,00 mg/dl - e/o proteinuria maggiore di 500 mg/24h.
Se si sviluppa insufficienza renale durante il trattamento con ALAPRIL (concentrazione sierica di creatinina maggiore di 265 μmol/l - 2,99 mg/dl - o doppia rispetto al valore pre-trattamento) il medico dovrà prendere in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento.

Ipersensibilità/Angioedema
Angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe, è stato raramente riscontrato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso ALAPRIL. Questo può verificarsi in qualunque momento della terapia.
In tali casi, la somministrazione di ALAPRIL deve essere prontamente sospesa e si deve istituire un trattamento ed un monitoraggio appropriati per assicurarsi della completa remissione dei sintomi prima di dimettere il paziente.
Anche in quei casi in cui il gonfiore è limitato alla lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti, possono richiedere un'osservazione prolungata poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.
Molto raramente sono stati segnalati decessi dovuti ad angioedema associato con edema laringeo o edema della lingua. I pazienti con coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, possono andare incontro a ostruzione delle vie aeree, specialmente quelli con una storia di chirurgia delle vie aeree. In questi casi deve essere prontamente somministrata la terapia d'emergenza. Ciò può includere la

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

somministrazione di adrenalina (in soluzione 1:1.000 sottocute – da 0,3 a 0,5 ml – o in soluzione 1:10.000 per iniezione endovenosa lenta) e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree; contemporaneamente deve essere eseguito il monitoraggio ECG e della pressione arteriosa. Il paziente deve essere mantenuto sotto stretto controllo fino a completa e prolungata risoluzione dei sintomi.
Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano angioedema con maggior frequenza nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non di razza nera.
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 (vedi paragrafo 4.3).

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

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

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

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

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

Razza
Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano angioedema con

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

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

Iperkaliemia
Aumenti del potassio sierico sono stati osservati in alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, incluso ALAPRIL. I pazienti a rischio di sviluppare iperkaliemia comprendono quelli con insufficienza renale, diabete mellito o quelli che utilizzano in concomitanza diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti dei sali contenenti potassio, o quei pazienti che assumono altri farmaci associati con aumenti del potassio sierico (es. eparina). Se l'uso concomitante degli agenti sopra menzionati è ritenuto appropriato, un regolare monitoraggio del potassio sierico è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

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

Litio
L'associazione di litio e ALAPRIL è generalmente non raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza e allattamento
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 accertata 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).
L'uso di ALAPRIL non è raccomandato durante l'allattamento.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di ALAPRIL nei bambini non sono state stabilite.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Diuretici

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

Integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti dei sali contenenti potassio

Sebbene negli studi clinici il potassio sierico sia rimasto di solito entro i limiti della norma, in alcuni casi è stata osservata iperpotassiemia. i fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia includono l'insufficienza renale, il diabete mellito, e l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, triamterene o amiloride) o di integratori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio.

L'impiego di integratori di potassio, di diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio può portare a significativi aumenti del potassio sierico soprattutto in pazienti con funzione renale compromessa. Se lisinopril è somministrato con un diuretico disperdente potassio, l'ipopotassiemia diuretico-indotta può essere migliorata.

Litio

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

Co-somministrazione con FANS

Quando ACE inibitori sono somministrati simultaneamente con farmaci anti-infiammatori non steroidei (per es. inibitori selettivi della Cox 2, acido acetil salicilico a partire da 325 mg/die e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto anti-ipertensivo.

L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico specialmente in pazienti con pre-esistente compromessa funzione renale. 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.

Oro

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

Altri agenti antiipertensivi

L'uso concomitante di questi agenti può aumentare l'effetto ipotensivo del lisinopril. L'uso concomitante di glicerolo trinitrato e altri nitrati, o altri vasodilatatori, possono

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

ulteriormente ridurre la pressione ematica.

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

Simpaticomimetici
I farmaci simpatico mimetici possono ridurre l'effetto antiipertensivo degli ACE inibitori.

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

Agenti che inibiscono il mTOR o la DPP-IV:
I pazienti che assumono una terapia concomitante con un inibitore del mTOR (ad es. temsirolimus) o un inibitore della DPP-IV (ad es. vildagliptina) possono presentare un maggiore rischio di comparsa di angioedema. Si deve usare cautela nell'avviare un trattamento con un inibitore del mTOR o un inibitore della DPP-IV in un paziente che sta già assumendo un ACE inibitore.

Alteplase
Usare cautela in pazienti che assumono alteplase. Un aumento del rischio di angioedema orolinguale è stato osservato nei pazienti con ictus ischemico acuto trattati con alteplase in concomitanza con ACE inibitori.
Acido acetilsalicilico, trombolitici, beta bloccanti, nitrati
Lisinopril può essere usato in associazione ad acido acetilsalicilico (a dosi cardiologiche), trombolitici, betabloccanti e/o nitrati.

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)
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).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
L'uso degli ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.
Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.
E' noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo e il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).
Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.
I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento
Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di lisinopril durante l'allattamento, Alapril non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati di seguito sono stati osservati e riportati durante il trattamento con lisinopril e altri ACE inibitori con le seguenti frequenze: molto comune (≥ 10%), comune (≥ 1%, <10%), non comune (≥ 0,1%, <1%) , raro (≥ 0,01%, <0,1%), molto raro (<0,01%) non nota, (la frequenza non può essere definita sulla base dai dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico
Raro: diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito.
Molto raro: depressione midollare, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), anemia emolitica, linfoadenopatia, malattie autoimmuni, angioedema.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Molto raro: ipoglicemia.

Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici
Comune: capogiro, cefalea.
Non comune: alterazioni dell'umore, parestesia, vertigini, disturbo del gusto, disturbo del sonno (per esempio sonnolenza, insonnia e sogni atipici), allucinazioni.
Raro: confusione mentale, disturbi olfattivi.
Frequenza non nota: sintomi depressivi, sincope.

Patologie cardiache e vascolari
Comune: effetti ortostatici (incluso ipotensione).
Non comune: infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare, possibilmente secondario all'ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4), palpitazioni, tachicardia, fenomeno di Reynaud.
Frequenza non nota: edemi periferici.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologierespiratorie, toraciche e mediastiniche
Comune: tosse.
Non Comune: rinite.
Molto raro: broncospasmo, sinusite, alveolite allergica/pneumonia eosinofila.
Frequenza non nota: dolore toracico.

Patologie gastrointestinali
Comune: diarrea, vomito.
Non Comune: nausea, dolore addominale e indigestione.
Raro: bocca secca.
Molto raro: pancreatite, angioedema intestinale, epatite - sia epatocellulare che colestatica, ittero e insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

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

E' stato riportato un sintomo complesso che include uno o più dei seguenti: possono insorgere febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, antinucleo anticorpo (ANA) positivo, velocità di eritrosedimentazione dei globuli rossi elevata (ESR), eosinofilia e leucocitosi, rash, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo
Frequenza non nota: dolori articolari.

Patologie renali ed 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 endocrine
Raro: sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Non comune: fatica, astenia.
Frequenza non nota: febbre.

Esami diagnostici
Non comune: aumento dell'azotemia, aumento della creatinina sierica, aumento degli enzimi epatici, iperkaliemia.
Raro: aumento della bilirubina sierica, iponatremia.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati per overdose nell'uomo. I sintomi da sovradosaggio con ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazioni elettrolitiche, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, vertigini, ansia e tosse. Dopo ingestione di una overdose il paziente deve essere tenuto sotto sorveglianza medica molto stretta (possibilmente in rianimazione).

Il trattamento raccomandato del sovradosaggio è l'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina. Se disponibile, il trattamento con infusione di angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa può anche essere considerata. Se l'ingestione è recente, instaurare misure atte ad eliminare lisinopril (ad esempio emesi, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e solfato di sodio). Lisinopril può essere rimosso dalla circolazione generale mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego"). Il pacemaker è indicato per la bradicardia resistente alla terapia. Segni vitali, elettroliti sierici e concentrazioni della creatinina devono essere controllati frequentemente.

5. Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitore (inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina), non associato.
Codice ATC: C09AA03

Meccanismo d'azione

Lisinopril è un inibitore della peptidil dipeptidasi.
Il farmaco inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) che catalizza la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, sostanza vasocostrittrice. 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.
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 chinasi II, un enzima che degrada la bradichinina; non è ancora definito quale sia il ruolo di un aumentato livello di bradichinina nell'ambito dell'efficacia terapeutica di Lisinopril.

Efficacia e sicurezza clinica

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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 del Lisinopril è di circa il 25%, con una variabilità interpaziente (6-60%) a tutte le dosi testate (5-80 mg).
L'assorbimento di Lisinopril non viene influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale. Dopo dosi multiple, Lisinopril mostra una emivita efficace di accumulo di 12,6 ore.

I pazienti anziani hanno sia livelli ematici che valori di AUC più elevati di pazienti giovani.

Distribuzione
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.
Lisinopril non sembra essere legato ad altre proteine plasmatiche.

Studi sui ratti indicano che Lisinopril attraversa in scarsa quantità la barriera ematoencefalica.

Biotrasformazione ed eliminazione
Lisinopril non viene metabolizzato e viene escreto completamente immodificato per via renale. Una funzione renale alterata riduce l'eliminazione del Lisinopril, riduzione che diventa clinicamente importante solo se la velocità di filtrazione glomerulare è minore di 30 ml/min.
Lisinopril può essere rimosso tramite dialisi.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La sicurezza del Lisinopril è stata studiata esaurientemente negli animali da laboratorio. La DL_{50} 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'è un ampio divario fra la dose terapeutica per l'uomo e le dosi tossiche per gli animali.
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 per l'uomo).
Gli ACE-inibitori, come classe, hanno mostrato indurre effetti avversi sulla fase tardiva dello sviluppo fetale, che risultano in morte fetale ed effetti congeniti, che hanno influenza in modo particolare sul cranio. Inoltre, sono stati riportati fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e dotto arterioso pervio. Queste anomalie dello sviluppo si pensa siano in parte dovute all'azione diretta degli ACE-inibitori sul sistema renina-angiotensina fetale ed in parte dovute all'ischemia derivante dall'ipotensione materna e dalla diminuzione del flusso sanguigno fetale-placentare e dell'apporto di ossigeno/nutrienti al feto.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo, calcio fosfato dibasico, amido di mais, amido pregelatinizzato, magnesio stearato, ferro ossido rosso (cpr 20 mg), ferro ossido giallo (cpr 20 mg).

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono contenute in blister in PVC ed alluminio.
- ALAPRIL 5 mg compresse: confezione di 14 e di 28 compresse
- ALAPRIL 20 mg compresse: confezione di 14 e di 28 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

MEDIOLANUM farmaceutici S.p.A.
Via San Giuseppe Cottolengo 15, Milano

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

- ALAPRIL 5 mg compresse, 14 compresse: AIC n. 026837017
- ALAPRIL 20 mg compresse, 14 compresse: AIC n. 026837029
- ALAPRIL 5 mg compresse, 28 compresse: AIC n. 026837043
- ALAPRIL 20 mg compresse, 28 compresse: AIC n. 026837056

9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

1.6.2010.

10. Data di revisione del testo

Determinazione AIFA del…

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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