

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prinzide 20 mg + 12,5 mg compresse.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

### *Principi attivi:*

lisinopril biidrato 21,8 mg (corrispondenti a 20 mg di lisinopril anidro), idroclorotiazide 12,5 mg.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse esagonali di colore giallo, con impresso '140' su di un lato e lisce sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Prinzide è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti per i quali è appropriata una terapia di associazione.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Ipertensione essenziale*

Il dosaggio usuale è una volta al giorno. Se necessario, può essere aumentato a due 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 severa). Prinzide non si deve utilizzare come terapia iniziale in pazienti con insufficienza renale. In pazienti con clearance della creatinina > 30 e < 80 ml/min. Prinzide 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 Prinzide 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 Prinzide. Se ciò non fosse possibile, il trattamento deve essere iniziato con lisinopril da solo, alla dose di 5 mg.

### ***Popolazione pediatrica***

Sicurezza ed efficacia nei bambini non sono state stabilite.

### ***Modo di somministrazione***

Uso orale.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Inoltre:

- Anuria;
- Storia angioneurotica correlata ad un trattamento precedente con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina;
- ipersensibilità ad altri medicinali sulfamidico-derivati;
- angioedema ereditario o idiopatico;
- secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Prinzide con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare  $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### **Ipotensione e squilibrio idroelettrolitico**

Come con tutte le terapie antipertensive, in alcuni pazienti può verificarsi ipotensione sintomatica. Questo è stato osservato raramente in pazienti con ipertensione non complicata, ma è più probabile in presenza di squilibrio idrico o elettrolitico, ad es. riduzione della volemia, iponatriemia, alcalosi ipocloremica, ipomagnesemia o ipokaliemia, alterazioni che possono verificarsi a causa di una precedente terapia diuretica, per restrizione salina nella dieta, per dialisi o durante episodi intercorrenti di diarrea o vomito. In tali pazienti si devono effettuare controlli periodici degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati. Particolare considerazione deve essere posta quando la terapia è somministrata a pazienti con cardiopatia o cerebropatia ischemica, dato che un'eccessiva caduta della pressione arteriosa potrebbe provocare un infarto miocardico o un accidente 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 pazienti con ipertensione renovascolare il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale è aumentato dalla somministrazione di ACE-Inibitori. Il trattamento con diuretici può rappresentare un fattore predisponente.

### **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 duplici 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.

### **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). Prinzide 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. In alcuni pazienti ipertesi senza un'apparente compromissione renale preesistente, quando lisinopril è stato somministrato in terapia concomitante ad un diuretico, si sono verificati aumenti solitamente lievi e transitori dell'azotemia e della creatininemia. Qualora si verificasse tale condizione in corso di terapia con Prinzide l'associazione deve essere sospesa. Il ripristino della terapia è possibile a dosaggio ridotto oppure entrambi i componenti possono essere usati appropriatamente da soli. In alcuni pazienti con stenosi dell'arteria renale bilaterale o stenosi dell'arteria renale in monorene, sono stati osservati con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) incrementi dell'azotemia e della creatininemia di solito reversibili dopo la sospensione della terapia.

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 idroelettrolitico possono precipitare in coma epatico.

### **Chirurgia/anestesia**

In pazienti sottoposti ad interventi di alta chirurgia 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.

### **Effetti metabolici ed endocrini**

La terapia tiazidica può alterare la tolleranza al glucosio; può quindi rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio degli agenti antidiabetici, compresa l'insulina (vedere paragrafo 4.5). 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. Aumenti dei livelli di colesterolo sono stati associati alla terapia diuretica con tiazidici. In alcuni pazienti il trattamento con tiazidici può precipitare 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.

### **Ipersensibilità/edema angioneurotico**

Edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato riscontrato raramente in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso lisinopril. 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. In quei casi in

cui il gonfiore era limitato al viso e alle labbra, la condizione si è, in genere, risolta senza trattamento, sebbene gli antistaminici si siano dimostrati utili nell'alleviare i sintomi. L'edema angioneurotico associato ad edema della laringe può essere fatale. Nel caso siano interessate lingua, glottide o laringe, il che può provocare ostruzione delle vie aeree, deve essere somministrata prontamente un'appropriata terapia come adrenalina diluita 1:1000 (0,3 - 0,5 ml) per via sottocutanea. Pazienti con storia di edema angioneurotico non correlato a terapia con ACE-inibitori, possono essere a rischio aumentato di angioedema durante assunzione di un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3). In pazienti che assumono tiazidici, possono verificarsi reazioni di sensibilità 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.

Nel corso di recenti studi, durante emodialisi con membrane per dialisi high-flux e durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità eseguite con colonne di destran-solfato, nei pazienti in terapia con ACE-Inibitori sono state osservate reazioni anafilattoidi. Si raccomanda l'uso di membrane alternative o di altri medicinali antipertensivi.

In due pazienti in trattamento desensibilizzante al veleno di imenotteri, la contemporanea somministrazione di un altro ACE-Inibitore ha provocato gravi reazioni anafilattoidi. Pertanto, in questo caso, è necessario usare un antipertensivo di classe diversa.

### **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**

Con altri inibitori dell'enzima di conversione sono state segnalate agranulocitosi ed altre alterazioni della crasi ematica più frequentemente in soggetti con compromissione renale, specie se accompagnata da una collagenopatia e in quelli in terapia con immunosoppressori. I dati dai trial clinici non sono sufficienti ad escludere che il lisinopril non causi agranulocitosi. Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati rari casi di leucopenia/neutropenia e di depressione del midollo osseo, nei quali una relazione causale con il lisinopril non può essere esclusa. Nei pazienti con patologie del collagene vascolare e malattie renali deve essere preso in considerazione un periodico monitoraggio della conta dei globuli bianchi e i pazienti stessi devono essere avvertiti di segnalare immediatamente qualsiasi indicazione di infezione che può essere segno di neutropenia.

### **Stenosi aortica/cardiomiopatia ipertrofica**

Gli ACE-Inibitori devono essere utilizzati con estrema cautela.

### **Uso pediatrico**

Sicurezza ed efficacia nei bambini non sono state stabilite.

### **Uso negli anziani**

Lisinopril, entro un range di dosaggio giornaliero di 20-80 mg è stato egualmente efficace nei pazienti anziani (65 anni o più) che in quelli non anziani. In pazienti ipertesi anziani la monoterapia con lisinopril è stata così 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. Tuttavia, quando l'età avanzata è associata ad una diminuzione della funzione renale, seguire le indicazioni che si trovano alla voce "Compromissione della funzione renale" (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici l'efficacia e la tollerabilità di lisinopril ed idroclorotiazide, somministrati insieme, sono state simili sia nei pazienti ipertesi anziani che nei più giovani.

### **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).

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

##### **Potassio sierico**

La deplezione di potassio indotta dai diuretici tiazidici viene in genere attenuata dall'effetto risparmiatore di potassio di lisinopril. L'uso di integratori di potassio, di agenti risparmiatori di potassio o di sostituti del sale contenenti potassio, può condurre ad un significativo aumento del potassio sierico, specie in pazienti con funzione renale compromessa. Se l'impiego concomitante di Prinzide e di uno qualsiasi di questi agenti è ritenuto appropriato, essi debbono essere utilizzati con cautela e con frequenti controlli del potassio sierico.

##### **Litio**

Il litio generalmente non deve essere somministrato con i diuretici o con gli ACE-Inibitori. Gli agenti diuretici e gli ACE-Inibitori riducono la clearance renale del litio, comportandone un rischio elevato di tossicità. Prima di usare prodotti contenenti litio, consultare i relativi Riassunti delle caratteristiche del prodotto.

##### **Altri medicinali**

L'indometacina può diminuire l'efficacia antiipertensiva di lisinopril e di idroclorotiazide somministrati contemporaneamente. I tiazidici possono aumentare la sensibilità alla tubocurarina.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa in trattamento con FANS, la contemporanea somministrazione di ACE-Inibitori può comportare un deterioramento della funzione renale.

Allopurinolo e agenti citostatici e immunosoppressivi se somministrati insieme ad ACE-Inibitori possono aumentare il rischio di leucopenia.

##### **Interazioni farmacologiche potenziali**

Altri agenti antiipertensivi - possono aversi effetti additivi.

Quando somministrati insieme, i seguenti medicinali possono interagire con i diuretici tiazidici:

Alcol, barbiturici, narcotici - può verificarsi un potenziamento del calo pressorio in ortostatismo

Medicinali antidiabetici (agenti orali e insulina) - può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio di medicinali antidiabetici

Corticosteroidi, ACTH - intensificata deplezione elettrolitica specialmente ipopotassiemia

Amine pressorie (ad es. adrenalina) - è possibile una diminuita risposta alle amine pressorie, ma non tale da precluderne l'uso.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) - in alcuni pazienti la somministrazione di FANS può diminuire l'effetto diuretico, natriuretico ed antiipertensivo dei diuretici.

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

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensinaaldosterone (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

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.

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 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, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia).

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).

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.

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 in donne in gravidanza eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento potrebbe essere usato.

### Allattamento

ACE inibitori:

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di ACE inibitori durante l'allattamento, Prinzide 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 Prinzide durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se Prinzide viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

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

Il prodotto non interferisce sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Prinzide è generalmente ben tollerato. Negli studi clinici, gli effetti indesiderati sono stati in genere di natura lieve e transitoria, inoltre, 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. L'effetto indesiderato di più frequente riscontro clinico è stato il capogiro che in genere ha risposto alla riduzione del dosaggio e raramente ha reso necessaria l'interruzione della terapia. Altri effetti indesiderati meno frequenti sono stati: cefalea, tosse secca, faticabilità ed ipotensione, inclusa ipotensione ortostatica.

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

### **Ipersensibilità/edema angioneurotico**

Raramente è stato riferito edema angioneurotico del volto, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe (vedere paragrafo 4.4). È stato riportato un complesso sintomatologico che può includere febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, positività per anticorpi antinucleo, elevata velocità di eritrosedimentazione, eosinofilia e leucocitosi. Si possono verificare rash, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

### **Parametri clinici di laboratorio**

Raramente si sono verificate alterazioni dei parametri di laboratorio clinicamente importanti. Occasionalmente sono state osservate iperglicemia, iperuricemia, iperkaliemia e ipokaliemia. Incrementi dell'azotemia e della creatininemia in genere lievi e transitori sono stati rilevati in pazienti senza segni di danno renale preesistente. Se tali aumenti persistono essi sono di solito reversibili dopo la sospensione di Prinzide. Frequentemente, in pazienti ipertesi trattati con Prinzide, sono state riferite lievi diminuzioni dell'emoglobina e dell'ematocrito, ma raramente sono state di importanza clinica a meno che non coesistesse un'altra causa di anemia. Raramente si sono avuti innalzamenti degli enzimi epatici e/o della bilirubina sierica, ma una relazione causale con Prinzide non è stata stabilita. Altri effetti indesiderati che sono stati osservati con i singoli componenti e che possono essere effetti indesiderati potenziali di Prinzide sono:

### **Idroclorotiazide**

Anoressia, irritazione gastrica, stipsi, ittero (ittero colestatico intraepatico), pancreatite, scialoadenite, vertigine, xantopsia, leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, anemia emolitica, porpora, fotosensibilità, febbre, orticaria, angioite necrotizzante (vasculite), vasculite cutanea, esantema, difficoltà respiratoria inclusa polmonite ed edema polmonare, reazione anafilattica, iperglicemia, glicosuria, iperuricemia, squilibri elettrolitici inclusa iponatriemia, ipomagnesiemia, spasmo muscolare, agitazione, transitorio offuscamento della visione, insufficienza renale, disfunzione renale e nefrite interstiziale. In rarissimi casi può insorgere sindrome di Stevens-Johnson.

In casi isolati: alcalosi ipocloremica, ipercalcemia, quest'ultima che rende necessari accertamenti diagnostici per evidenziare un possibile iperparatiroidismo. Sono possibili aritmie cardiache e ipotensione ortostatica, eventualmente potenziata da alcol, barbiturici, ipnotici e sedativi.

### **Lisinopril**

Infarto miocardico o accidente cerebrovascolare che è possibile siano secondari ad una eccessiva ipotensione in pazienti a rischio elevato, tachicardia, dolore addominale, alterazioni dell'umore, orticaria, diaforesi, uremia, oliguria/anuria, disfunzione renale, insufficienza renale acuta, epatite (epatocellulare o colestatica) e ittero.

In pazienti in terapia con ACE-Inibitori sono stati riportati casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati rari casi di leucopenia/neutropenia e di depressione midollare nei quali una relazione causale con il lisinopril non può essere esclusa.

## 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 <http://www.agenziafarmaco.it/it/responsabili>.

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche riguardo il trattamento di un sovradosaggio di Prinzide. Il trattamento è sintomatico e di supporto. La terapia con Prinzide deve essere interrotta ed il paziente tenuto sotto stretta osservazione. Le misure terapeutiche suggerite includono induzione del vomito e/o lavanda gastrica se l'ingestione è recente, nonché correzione della disidratazione, dello squilibrio elettrolitico e dell'ipotensione secondo le procedure stabilite.

### Lisinopril

L'effetto più rilevante da sovradosaggio è l'ipotensione, per la quale il trattamento abituale è l'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Lisinopril può essere rimosso dal circolo generale con emodialisi.

### Idroclorotiazide

I segni e sintomi più comunemente osservati sono quelli causati dalla deplezione degli elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatriemia) e dalla disidratazione quale risultato di un'eccessiva diuresi. Se è stata somministrata anche digitale, l'ipokaliemia può accentuare le aritmie cardiache.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà Farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-Inibitori (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina) e diuretici.

Codice ATC: C09BA03.

Prinzide (lisinopril e idroclorotiazide) è l'associazione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (lisinopril) e un diuretico (idroclorotiazide). Lisinopril è descritto chimicamente come (S)-1-[N<sup>2</sup>-1(1-carbossi-3-fenilpropil)-L-lisil]-L-prolina biidrata, mentre l'idroclorotiazide è 6-cloro-7-solfamoil-3,4-diidro-(2H)-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-diossido. Prinzide fornisce attività antipertensiva e diuretica. Lisinopril e idroclorotiazide sono stati usati singolarmente e in concomitanza per il trattamento dell'ipertensione. Gli effetti antipertensivi di questi due agenti sono approssimativamente additivi. È stato dimostrato che la componente lisinopril di Prinzide attenua la perdita di potassio associata all'idroclorotiazide. Lisinopril e idroclorotiazide hanno un simile schema di dosaggio. Prinzide rappresenta, dunque, una formulazione conveniente per la somministrazione concomitante di lisinopril e idroclorotiazide.

## Meccanismo di azione

**Lisinopril:** l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è una peptidil dipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, sostanza ad azione pressoria. Dopo l'assorbimento, lisinopril inibisce l'ACE. L'inibizione dell'ACE dà luogo ad una diminuzione dei livelli plasmatici di angiotensina II, portando ad un aumento dell'attività reninica plasmatica (dovuto all'interruzione del feedback negativo esercitato sul rilascio di



renina) e ad una diminuita secrezione di aldosterone. L'ACE è identico alla kininasi II, di conseguenza il lisinopril può anche bloccare la degradazione di bradichinina, un potente vasodilatatore peptidico. Tuttavia il ruolo di quest'ultimo negli effetti terapeutici di lisinopril è ancora da chiarire.

Sembra che il meccanismo attraverso il quale lisinopril abbassa la pressione arteriosa sia principalmente costituito dalla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, che gioca un ruolo di grande importanza nella regolazione pressoria. Lisinopril svolge un'azione antipertensiva anche in pazienti con ipertensione a bassa renina.

**Lisinopril/Idroclorotiazide:** l'idroclorotiazide è un agente diuretico ed antipertensivo che aumenta l'attività reninica plasmatica. Sebbene lisinopril da solo abbia un'attività antipertensiva anche in pazienti con ipertensione a bassa renina, la somministrazione concomitante di idroclorotiazide porta, in questi pazienti, ad una maggiore riduzione pressoria.

## Effetti farmacodinamici

**Lisinopril:** la somministrazione di lisinopril a pazienti con ipertensione ha dato luogo ad una riduzione della pressione arteriosa sia in clino che in ortostatismo, senza tachicardia compensatoria. Ipotensione posturale sintomatica non è stata di solito osservata sebbene possa essere presente in pazienti ipovolemici e/o sodio depleti (vedere paragrafo 4.4). Nella maggior parte dei pazienti studiati, l'inizio dell'attività antipertensiva è stato osservato 1-2 ore dopo la somministrazione orale di una dose unica di lisinopril, con raggiungimento della riduzione massima della pressione arteriosa entro 6 ore. In alcuni pazienti il raggiungimento di una riduzione ottimale della pressione arteriosa può richiedere da 2 a 4 settimane di terapia. Alle singole dosi giornaliere raccomandate, gli effetti antipertensivi si mantengono sino alla 24<sup>a</sup> ora. Gli effetti antipertensivi di lisinopril sono continuati durante la terapia a lungo termine. Una brusca interruzione di lisinopril non è stata associata ad un rapido aumento della pressione arteriosa, né ad un significativo rialzo rispetto ai livelli pressori prima del trattamento. In studi emodinamici su pazienti con ipertensione essenziale, la riduzione della pressione arteriosa era associata ad una riduzione delle resistenze periferiche con scarsa o nessuna variazione della gittata e della frequenza cardiaca. In uno studio su pazienti ipertesi, dopo somministrazione di lisinopril si è verificato un aumento del flusso ematico renale e nessuna variazione del volume di filtrazione glomerulare. Lisinopril, entro un range di dosaggio di 20-80 mg, è stato egualmente efficace nei pazienti ipertesi anziani (65 anni e più) e nei più giovani. Negli studi clinici, l'età non ha influenzato il profilo di sicurezza di lisinopril. In pazienti con ipertensione renovascolare, lisinopril ha mostrato di essere ben tollerato ed efficace nel controllare la pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

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

**Idroclorotiazide:** il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei tiazidici non è noto. I tiazidici di solito non influenzano la pressione arteriosa normale. L'idroclorotiazide è un agente diuretico ed antipertensivo, agisce a livello dei tubuli renali distali sul meccanismo di riassorbimento elettrolitico. L'idroclorotiazide aumenta l'escrezione di sodio e cloro in quantità approssimativamente equivalenti. La natriuresi può essere accompagnata da una perdita di potassio, magnesio e bicarbonato. Dopo l'impiego orale la diuresi inizia entro 2 ore, raggiunge il massimo in circa 4 ore e dura circa 6-12 ore.

**Lisinopril/Idroclorotiazide:** quando somministrato insieme a diuretici tipo tiazidici, gli effetti di riduzione pressoria di lisinopril sono risultati additivi.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Lisinopril:** le concentrazioni sieriche massime si hanno entro circa 6-8 ore dopo somministrazione orale. Il declino 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. Lisinopril non viene metabolizzato ed è interamente escreto come tale con le urine. Basandosi sul recupero urinario, il grado di assorbimento di lisinopril è di circa il 25%. L'assorbimento di lisinopril non viene influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale. Dopo dosi multiple, lisinopril mostra un'emivita efficace di accumulo di 12 ore. Nei soggetti anziani sani (65 anni e più) una dose singola di lisinopril 20 mg ha determinato concentrazioni sieriche più elevate rispetto a quelle osservate in giovani adulti sani trattati con analogo dosaggio. In un altro studio, una singola dose giornaliera di lisinopril 5 mg è stata somministrata per 7 giorni consecutivi a volontari sani, giovani e anziani, ed a pazienti anziani con insufficienza cardiaca congestizia. Le concentrazioni sieriche massime di lisinopril al 7° giorno erano più elevate nei volontari anziani rispetto ai giovani ed ancora più elevate nei pazienti anziani con insufficienza cardiaca congestizia. Tali dati sono in accordo con il concetto che medicinali con bassa liposolubilità (quali lisinopril) raggiungono un volume di distribuzione più basso negli anziani i quali presentano un basso rapporto "peso corporeo privato dei grassi/grassi". Anche la clearance renale di lisinopril era diminuita negli anziani, specie in presenza di insufficienza cardiaca congestizia. La distribuzione di lisinopril nei pazienti con insufficienza renale era simile a quella osservata nei pazienti con funzione renale normale, quando la velocità di filtrazione glomerulare non raggiungeva valori  $\leq 30$  ml/min; in tal caso aumentavano i livelli di lisinopril, sia di picco e non, e aumentava il tempo per raggiungere le concentrazioni massime e, talvolta, si prolungava il periodo per raggiungere lo stato stazionario. Studi sui ratti indicano che lisinopril attraversa scarsamente la barriera ematoencefalica. Dosi multiple di lisinopril nei ratti non determinano fenomeni di accumulo in alcun tessuto. È presente radioattività nel latte dei ratti cui viene somministrato lisinopril marcato con  $C^{14}$ . Si è ritrovata radioattività nella placenta, dopo somministrazione del farmaco marcato a femmine di ratto gravide, ma non nei feti.

**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. L'idroclorotiazide non viene metabolizzata, ma è rapidamente eliminata per via renale. Almeno il 61% della dose orale è eliminato immodificato entro 24 ore. L'idroclorotiazide attraversa la barriera placentare ma non quella ematoencefalica.

**Lisinopril/Idroclorotiazide:** dosi multiple concomitanti di lisinopril e idroclorotiazide hanno un effetto scarso o nullo sulla biodisponibilità di questi medicinali. L'associazione preconstituita è bioequivalente ai due medicinali somministrati contemporaneamente.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

**Lisinopril:** la sicurezza di lisinopril è stata studiata esaurientemente negli animali da laboratorio. La DL<sub>50</sub> orale di lisinopril era superiore a 20 g/kg in topi e ratti. Sembra che la tossicità di 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 creatininemia), 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 di lisinopril. Un apporto salino supplementare migliora o previene la tossicità di lisinopril nei ratti così come nei cani, ad ulteriore sostegno dell'ipotesi di una tossicità basata sul meccanismo d'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 nei test mutageno microbico di Ames con o senza attivazione metabolica. È 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 eluizione alcalina in epatociti di ratto. Lisinopril non ha prodotto, inoltre, aumento delle aberrazioni cromosomiche in un test in vitro su cellule ovariche di criceto cinese o 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 1.000 mg/kg/die (1.250 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 1.000 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 livello 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 DL<sub>50</sub> 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 stata somministrata 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 nei test di Ames. È stata misurata sull'*Aspergillus nidulans* la capacità di alcuni medicinali di indurre la non-disgiunzione e il crossing-over. Un elevato numero di medicinali, tra cui l'idroclorotiazide ha 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 somministrata 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 dell'attività farmacologica di lisinopril quando somministrato in associazione a diuretici (idroclorotiazide), l'incremento della tossicità con i due medicinali era stato previsto. Benché 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 medicinali. La sicurezza di 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 produsse rotture della monoelica del DNA nel liquido di eluizione 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 o nello studio in vivo del midollo osseo del topo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo, calcio fosfato bibasico, ferro ossido giallo, amido di mais, amido pregelatinizzato, magnesio stearato.

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

**Precauzioni particolari per la conservazione** Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

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

Le compresse sono contenute in blister in PVC e alluminio.

Confezione da 14 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 – 20143 Milano.

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

PRINZIDE 20 mg + 12,5 mg compresse , 14 compresse, AIC n. 027481011.

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Gennaio 2007.

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**