

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LISINOPRIL EG 5 mg compresse
LISINOPRIL EG 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 5,44 mg/21,78 mg di lisinopril diidrato equivalente a 5 mg/20 mg di lisinopril anidro

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Le compresse da 5 mg sono bianche, rotonde, biconvesse con impresso 5' su un lato e scanalate su entrambi i lati.

Le compresse da 20 mg sono bianche, rotonde, biconvesse con impresso 20' su un lato e quadripartite su entrambi i lati.

Le compresse da 5 mg possono essere divise in due dosi uguali.

Le compresse da 20 mg possono essere divise in quattro parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Iperensione

Trattamento dell'ipertensione.

Insufficienza cardiaca:

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.

Infarto miocardico acuto:

Trattamento a breve termine (6 settimane) di pazienti emodinamicamente stabilizzati entro le 24 ore da un infarto miocardico acuto.

Complicazioni renali del diabete mellito

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Lisinopril EG deve essere somministrato per via orale in unica dose giornaliera. Come con tutti gli altri farmaci assunti una volta al giorno, Lisinopril EG deve essere preso ogni giorno all'incirca alla stessa ora. L'assorbimento delle compresse di Lisinopril EG non viene influenzato dal cibo. La dose deve essere individualizzata in base al profilo del paziente e alla risposta pressoria (vedere paragrafo 4.4).

Porre le compresse frazionabili di Lisinopril EG su una superficie rigida con la tacca centrale verso l'alto. Esercitare una pressione dall'alto col pollice e la compressa frazionabile si romperà in due parti uguali.

Questa informazione è valida solo per il dosaggio da 5 mg. Per il dosaggio più alto da 20 mg vi è una tacca di rottura per dividere la compressa in 4 parti uguali.

Iperensione

Lisinopril EG può essere usato in monoterapia oppure in associazione con altre classi di farmaci antiipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Dose iniziale

In pazienti con ipertensione, la normale dose iniziale raccomandata è di 10 mg. Nei pazienti con forte attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (in particolare ipertensione renovascolare, deplezione salina e/o del volume, scompenso cardiaco o grave ipertensione) si può verificare una

diminuzione eccessiva della pressione arteriosa in seguito all'assunzione della dose iniziale. In tali pazienti si raccomanda una dose iniziale di 2,5-5 mg e l'inizio del trattamento deve avvenire sotto la supervisione del medico. In presenza di compromissione renale è necessaria una dose iniziale più bassa (vedere oltre tabella 1).

Dose di mantenimento

La usuale dose efficace di mantenimento è 20 mg, somministrata in unica somministrazione giornaliera. Generalmente, se l'effetto terapeutico desiderato non viene raggiunto in un lasso di tempo da 2 a 4 settimane sulla base di un certo livello di dosaggio, la dose può essere ulteriormente aumentata. La dose massima utilizzata negli studi clinici controllati sul lungo periodo è stata 80 mg/giorno.

Uso in bambini ipertesi di età dai 6 ai 16 anni

La dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg una volta al giorno in pazienti da 20 a < 50 kg, e 5 mg una volta al giorno in pazienti ≥ 50 kg. La dose deve essere aggiustata individualmente a un massimo di 20 mg al giorno per i pazienti che pesano da 20 a < 50 kg, e a un massimo di 40 mg in pazienti che pesano ≥ 50 kg. Dosi superiori a 0.61 mg/kg (o superiori ai 40 mg) non sono state studiate nei bambini (vedere paragrafo 5.1).

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

Pazienti in trattamento diuretico

Dopo l'inizio della terapia con Lisinopril EG si può verificare ipotensione sintomatica. Ciò è più probabile in pazienti che sono trattati contemporaneamente con diuretici. Perciò, si raccomanda cautela dato che questi pazienti possono presentare deplezione di volume e/o di sali. Ove possibile il diuretico deve essere interrotto 2 o 3 giorni prima di iniziare il trattamento a base di Lisinopril EG. Nei pazienti ipertesi in cui il diuretico non può essere sospeso, il trattamento con Lisinopril EG deve essere iniziato con una dose di 5 mg. La funzionalità renale e la potassiemia devono essere tenute sotto osservazione. La posologia di Lisinopril EG dovrà essere successivamente adattata in funzione della risposta pressoria. Se necessario, la terapia diuretica può essere ripristinata (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.5).

Aggiustamento della posologia nella compromissione renale:

Nei pazienti affetti da compromissione renale la posologia si deve basare sulla clearance della creatinina come delineato nella sottostante tabella 1.

Tabella 1: Aggiustamento della posologia nella compromissione renale.

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose iniziale (mg/giorno)
Meno di 10 ml/min (inclusi pazienti in dialisi)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

* La dose e/o la frequenza di somministrazione devono essere aggiustate a seconda della risposta pressoria.

La dose può essere aumentata fino a che la pressione sanguigna non è sotto controllo oppure fino a un massimo di 40 mg/die.

Insufficienza cardiaca

Nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, Lisinopril EG deve essere usato come terapia aggiuntiva ai diuretici e, se appropriato, alla digitale o ai beta-bloccanti. Si può iniziare una terapia con Lisinopril EG con una dose di partenza di 2,5 mg una volta al giorno, da somministrare sotto controllo medico per determinare l'effetto iniziale sulla pressione sanguigna. La dose di Lisinopril EG deve essere aumentata:

- con incrementi non superiori a 10 mg
- a intervalli non inferiori a 2 settimane
- alla massima dose tollerata dal paziente fino ad un massimo di 35 mg una volta al giorno.

Gli aggiustamenti posologici devono avvenire in base alla risposta clinica individuale del paziente. Nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica, per es. pazienti con deplezione salina con o senza iponatremia, pazienti ipovolemici o pazienti che ricevono una vigorosa terapia diuretica, si deve procedere, ove possibile, a una correzione di tali fattori prima di iniziare la terapia con Lisinopril EG. Devono essere tenuti sotto controllo la funzione renale ed il potassio nel siero (vedere paragrafo 4.4).

Infarto miocardico acuto.

Se indicato, i pazienti devono ricevere i trattamenti raccomandati standard come trombolitici, aspirina e beta-bloccanti. È possibile somministrare nitroglicerina per via endovenosa o transdermica contemporaneamente al lisinopril.

Dose iniziale (nei primi 3 giorni dopo l'infarto)

Il trattamento con Lisinopril EG può essere iniziato entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi. Non si deve iniziare il trattamento se la pressione sistolica è inferiore a 100 mm Hg. La prima dose di Lisinopril EG è di 5 mg per via orale, seguita da 5 mg dopo 24 ore, 10 mg dopo 48 ore e in seguito 10 mg una volta al giorno. I pazienti con pressione sistolica bassa (120 mm Hg o inferiore) all'inizio del trattamento o nei primi tre giorni dopo l'infarto devono ricevere una dose più bassa – 2,5 mg per via orale (vedere paragrafo 4.4).

Nei casi di compromissione renale (clearance della creatinina < 80 ml/min.), la posologia iniziale di Lisinopril EG deve essere adattata in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedere tabella 1).

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento è 10 mg una volta al giorno. Se si verifica ipotensione (pressione sistolica inferiore o uguale a 100 mm Hg), può essere somministrata una dose giornaliera di mantenimento di 5 mg con riduzioni temporanee a 2,5 mg, se necessario.

Se si verifica un'ipotensione prolungata (pressione sistolica inferiore a 90 mm Hg per più di 1 ora), Lisinopril EG deve essere sospeso. Il trattamento deve proseguire per 6 settimane e successivamente il paziente deve essere ricontrollato. I pazienti che sviluppino sintomi di insufficienza cardiaca devono proseguire con Lisinopril EG (vedere paragrafo 4.2).

Complicazioni renali del diabete mellito

Nei pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 e incipiente nefropatia la dose è di 10 mg di Lisinopril EG una volta al giorno che può essere aumentata, se necessario, a 20 mg una volta al giorno per raggiungere una pressione diastolica in posizione seduta inferiore a 90 mm Hg. Nei casi di compromissione renale (clearance della creatinina < 80 ml/min.), la posologia iniziale di Lisinopril EG deve essere adattata in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedere tabella 1).

Popolazione pediatrica

L'esperienza relativa all'efficacia ed alla sicurezza in bambini ipertesi con più di 6 anni di età è limitata, ma non c'è esperienza in altre indicazioni (vedere paragrafo 5.1). Lisinopril non è raccomandato nei bambini per altre indicazioni diverse dall'ipertensione.

Lisinopril non è raccomandato in bambini sotto i 6 anni di età, o in bambini con grave compromissione renale (GRF <30 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Negli studi clinici, non si sono rilevate differenze associate all'età circa il profilo di efficacia o di sicurezza del farmaco. Comunque, quando l'età avanzata è associata a una diminuzione della funzione renale, devono essere impiegate le linee guida esposte in tabella 1 per stabilire la dose iniziale di Lisinopril EG. La posologia dovrà essere successivamente adattata in funzione della risposta pressoria.

Uso nei pazienti con trapianto renale

Non si ha esperienza sulla somministrazione di Lisinopril EG in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene. L'impiego di Lisinopril EG non è quindi raccomandato.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualsiasi altro inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).
- Anamnesi di angioedema associato a una precedente terapia con ACE-inibitori.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo o terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Lisinopril EG con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipotensione sintomatica

Raramente è stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. In pazienti ipertesi in trattamento con il lisinopril l'ipotensione interverrà con maggiore probabilità, quando il paziente

abbia subito una deplezione in volume, ad es. terapia diuretica, dieta povera di sale, dialisi, diarrea o vomito, oppure abbia una grave ipertensione dipendente dalla renina (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8).

In pazienti con insufficienza cardiaca associata o meno a insufficienza renale, è stata osservata ipotensione sintomatica. Ciò è più probabile che avvenga in pazienti affetti da insufficienza cardiaca di entità più grave, rispecchiato dalla somministrazione di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatremia o dalla compromissione renale funzionale. Nei pazienti con elevato rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'aggiustamento posologico devono essere strettamente monitorati. Analoghe considerazioni valgono per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari, nei quali una eccessiva caduta della pressione arteriosa può portare a un infarto miocardico o a un accidente cerebrovascolare.

Se si manifesta ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve ricevere un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una transitoria risposta ipotensiva non è una controindicazione alla somministrazione di dosi ulteriori, che di solito possono essere somministrate senza difficoltà una volta che la pressione arteriosa è aumentata dopo l'espansione del volume sanguigno.

In alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o bassa, il lisinopril può dar luogo a un ulteriore abbassamento della pressione sistemica. Tale effetto è previsto e generalmente non costituisce motivo per sospendere il trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può rendersi necessaria una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento con il lisinopril.

Ipotensione nell'infarto miocardico acuto

Il trattamento con il lisinopril non deve essere iniziato nei pazienti con infarto miocardico acuto, i quali sono a rischio di ulteriore grave deterioramento emodinamico dopo trattamento con un vasodilatatore. Questi sono pazienti con pressione sistolica di 100 mm Hg o inferiore, oppure quelli in shock cardiogeno. Durante i primi 3 giorni successivi all'infarto la dose deve essere ridotta, se la pressione sistolica è di 120 mm Hg o inferiore. La dose di mantenimento deve essere ridotta a 5 mg o temporaneamente a 2,5 mg, se la pressione sistolica è di 100 mm Hg o inferiore. Se persiste ipotensione (pressione sistolica inferiore a 90 mm Hg per più di 1 ora), il lisinopril deve essere sospeso.

Stenosi delle valvole aortica e mitrale / cardiomiopatia ipertrofica

Al pari degli altri ACE inibitori, il lisinopril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitrale e ostruzione dell'efflusso del ventricolo sinistro come la stenosi aortica o la cardiomiopatia ipertrofica.

Compromissione della funzione renale

Nei casi di compromissione renale (clearance della creatinina < 80 ml/min.) la posologia iniziale di lisinopril deve essere adattata in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedere tabella 1 nel paragrafo 4.2) e successivamente in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il monitoraggio routinario del potassio e della creatinina fa parte della normale gestione medica di questi pazienti.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca l'ipotensione conseguente all'inizio della terapia con ACE inibitori può determinare una ulteriore compromissione della funzione renale. In tale situazione è stata riferita insufficienza renale acuta generalmente reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria verso l'unico rene trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, è stato osservato aumento dell'azotemia e della creatinina sierica, generalmente reversibile all'interruzione del trattamento. Ciò è probabile soprattutto in pazienti con insufficienza renale. Se è presente anche ipertensione renovascolare, aumenta il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale. In questi pazienti, il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico con basse dosi ed un'accurata titolazione della dose. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'istaurarsi di quanto sopra descritto, la loro somministrazione deve essere interrotta e, durante le prime settimane di terapia con lisinopril, deve essere monitorata la funzione renale.

In alcuni pazienti ipertesi senza apparente malattia renovascolare pregressa, è stato riscontrato un aumento generalmente lieve e transitorio dell'azotemia e della creatinina sierica, soprattutto quando lisinopril è stato somministrato in concomitanza a un diuretico. Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con preesistente compromissione renale. Potrebbero rendersi necessarie una riduzione del dosaggio e/o una sospensione del diuretico e/o di lisinopril.

Nell'infarto miocardico acuto, non deve essere iniziato il trattamento con lisinopril in pazienti con evidenza di disfunzione renale, definita come concentrazione della creatinina sierica oltre 177 µmol/l e/o proteinuria oltre 500 mg/24 h. Nel caso la disfunzione renale si sviluppi durante il trattamento con lisinopril (concentrazione

della creatinina sierica oltre 265 µmol/l oppure raddoppio del valore precedente il trattamento) il medico deve considerare la sospensione di lisinopril.

Ipersensibilità/angioedema

In pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso il lisinopril, sono stati segnalati angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, il lisinopril deve essere prontamente sospeso e si devono istituire un trattamento e un monitoraggio appropriati per assicurarsi della completa regressione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Anche nei casi in cui l'edema è limitato alla lingua, senza sofferenza respiratoria, il paziente potrebbe richiedere un'osservazione prolungata poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi potrebbe non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati segnalati eventi fatali dovuti ad angioedema associato ad edema della laringe o della lingua. Nei pazienti in cui siano interessate la lingua, la glottide o la laringe, si possono avere ostruzione delle vie aeree, specialmente in quelli con una storia di chirurgia alle vie aeree. In questi casi deve essere prontamente somministrata una terapia di emergenza. Tale terapia può includere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere posto sotto stretta sorveglianza medica 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 di razza non nera.

Pazienti con anamnesi di edema angioneurotico non associato a terapia con ACE-inibitori possono essere a maggior rischio di angioedema durante l'assunzione di un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

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

Reazioni anafilattoidi nei pazienti in emodialisi

Sono state segnalate reazioni anafilattoidi nei pazienti in dialisi con membrane ad alto flusso (per es. AN 69) e trattati contemporaneamente con un ACE inibitore. Per questi pazienti si deve prendere in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di agenti antiipertensivi.

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

Raramente, nei pazienti che ricevono gli ACE inibitori durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato si sono verificate reazioni anafilattoidi con rischio di vita per il paziente. Queste reazioni sono state prevenute sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi.

Desensibilizzazione

Pazienti che ricevono ACE inibitori durante un trattamento desensibilizzante (per es. veleno di imenotteri) hanno forti reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti, tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con ACE inibitori, ma sono ricomparse dopo che il farmaco era stato inavvertitamente risomministrato.

Insufficienza epatica

Molto raramente, il trattamento con ACE inibitori è stato associato a una sindrome che ha inizio con ittero colestatico e progredisce fino alla necrosi epatica fulminante e (talora) alla morte. Il meccanismo di tale sindrome non è noto. I pazienti che assumono lisinopril e sviluppano ittero o marcati aumenti degli enzimi epatici devono interrompere lisinopril ed essere sottoposti ad adeguato follow-up medico.

Neutropenia/agranulocitosi

Nei pazienti in trattamento con ACE inibitori sono stati segnalati neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e in assenza di altri fattori di complicazione, raramente compare neutropenia. La neutropenia e l'agranulocitosi scompaiono dopo l'interruzione del trattamento con ACE-inibitori. Il lisinopril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatie, con interessamento vasculitico, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide, o con una combinazione di tali fattori di complicazione, specialmente se c'è una preesistente compromissione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con lisinopril si raccomanda un

controllo periodico della conta leucocitaria e occorre istruire i pazienti a segnalare qualunque manifestazione di infezione.

Razza

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano angioedema con maggior frequenza nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di razza non nera. Al pari di altri ACE inibitori, lisinopril può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa in pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di razza non nera, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di soggetti a bassa-renina nella popolazione ipertesa di razza nera.

Tosse

A seguito di somministrazione di ACE inibitori è stata segnalata la comparsa di tosse. Questa tosse è caratteristicamente non produttiva, persistente e si risolve con l'interruzione della terapia. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere tenuta in considerazione come parte della diagnosi differenziale di tosse.

Intervento chirurgico/anestesia

In pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore o in corso di anestesia con agenti che provocano ipotensione, il lisinopril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina. Se si manifesta ipotensione e la si ritiene correlata al suddetto meccanismo, deve essere corretta mediante espansione della volemia.

Iperpotassiemia

In alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, incluso lisinopril, è stato osservato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio. I pazienti a rischio di comparsa di iperpotassiemia sono quelli con insufficienza renale, diabete mellito, o quelli trattati contemporaneamente con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; ovvero pazienti in trattamento con altri farmaci che provocano un aumento del potassio plasmatico (per es. eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). Se l'uso concomitante dei farmaci sopra menzionati è ritenuto appropriato, si raccomanda un controllo regolare del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici

In pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina, si deve tenere sotto stretto controllo la glicemia durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.5).

Litio

L'associazione di litio e lisinopril è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

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).

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

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Diuretici

Quando si aggiunge un diuretico alla terapia di un paziente in trattamento con lisinopril, l'effetto antiipertensivo viene generalmente potenziato. Nei pazienti già in trattamento con diuretici e soprattutto in quelli in cui la terapia diuretica è stata istituita di recente, si può verificare occasionalmente un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa quando viene aggiunto lisinopril. La possibilità di un'ipotensione sintomatica con 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 del sale contenenti potassio

Sebbene negli studi clinici, il potassio sierico sia rimasto solitamente entro i limiti della norma, in alcuni pazienti si è verificata 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 (per es. spironolattone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio. L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, particolarmente nei pazienti con funzione renale ridotta, può portare a un aumento significativo del potassio sierico. Se lisinopril viene somministrato con diuretici disperdenti potassio, l'ipopotassiemia indotta dal diuretico può migliorare.

Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità da litio e potenziare la tossicità da litio già aumentata dagli ACE-inibitori. L'uso di lisinopril insieme al litio non è raccomandato, ma se l'associazione si dimostra necessaria deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) incluso l'acido acetilsalicilico $\geq 3g/die$

La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antiipertensivo di un ACE inibitore. FANS e ACE inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e possono portare a un deterioramento della funzionalità renale. Tali effetti sono generalmente reversibili. Raramente, può verificarsi un'insufficienza renale acuta, specialmente nei pazienti con funzione renale compromessa, quali gli anziani o i pazienti disidratati.

Oro

Sono state riportate con maggiore frequenza reazioni nitritoidi (sintomi di vasodilatazione incluso vampate, nausea, capogiri e ipotensione, che possono essere molto gravi) in pazienti in terapia con oro per via iniettabile (ad es. aurotiomalato di sodio) e trattati contemporaneamente con un ACE-inibitore.

Altri agenti antiipertensivi

L'uso concomitante di questi farmaci può aumentare l'effetto ipotensivo di lisinopril. L'uso concomitante di nitroglicerina e altri nitrati o altri vasodilatatori può ridurre ulteriormente la pressione arteriosa.

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

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici

L'uso concomitante di taluni anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici con ACE inibitori può provocare una ulteriore diminuzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

Simpaticomimetici

I simpaticomimetici possono ridurre l'efficacia antiipertensiva degli ACE inibitori.

Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali) può provocare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. La comparsa di tale fenomeno sembra essere più probabile durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con insufficienza renale.

Acido acetilsalicilico, trombolitici, beta-bloccanti, nitrati

Lisinopril può essere impiegato in concomitanza con acido acetilsalicilico (alle dosi cardiologiche), trombolitici, beta bloccanti e/o nitrati.

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

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

Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

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

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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

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 un ACE inibitore 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) (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 EG durante l'allattamento, Lisinopril EG 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 e prematuri.

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

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

4.8. Effetti indesiderati

Durante il trattamento con lisinopril e con altri ACE-Inibitori sono stati osservati e segnalati i seguenti effetti indesiderati, con le seguenti frequenze: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Raro: diminuzione dell'emoglobina, diminuzioni dell'ematocrito.

Molto raro: depressione midollare, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), anemia emolitica, linfadenopatia, malattie autoimmuni.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Molto raro: ipoglicemia

Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici:

Comune: capogiri, cefalea

Non comune: alterazioni dell'umore, parestesie, vertigini, alterazioni del gusto, disturbi del sonno.
Raro: confusione mentale
Non nota: sintomi depressivi, sincope

Patologie cardiache e vascolari:

Comune: effetti ortostatici (inclusa ipotensione)
Non comune: infarto miocardico o accidente cerebrovascolare, probabilmente secondari ad una eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4), palpitazioni, tachicardia.
Fenomeno di Raynaud

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comune: tosse
Non comune: rinite
Molto raro: broncospasma, sinusite. Alveolite allergica/polmonite eosinofila.

Patologie gastrointestinali:

Comune: diarrea, vomito
Non comune: nausea, dolore addominale e indigestione
Raro: bocca secca
Molto raro: pancreatite, angioedema intestinale; epatite epatocellulare o colestatica, ittero e insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: eruzioni cutanee, prurito, ipersensibilità/edema angioneurotico: edema angioneurotico di faccia, estremità, labbra, lingua, glottide, e/o laringe (vedere paragrafo 4.4)
Raro: orticaria, alopecia, psoriasi.
Molto raro: sudorazione, pemfigo, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutaneo.
Non nota: è stata riportata una sintomatologia complessa che può includere uno o più dei seguenti sintomi: possono verificarsi febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpi antinucleari positivi (ANA), aumento della velocità di eritrosedimentazione, eosinofilia e leucocitosi, eruzioni cutanee, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Patologie renali e urinarie:

Comune: disfunzione renale
Raro: uremia, insufficienza renale acuta
Molto raro: oliguria/anuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: impotenza
Raro: ginecomastia

Patologie endocrine:

Raro: sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comune: affaticamento, astenia

Esami diagnostici:

Non comune: aumento dell'urea nel sangue, aumento della creatinina sierica, aumento degli enzimi epatici, iperpotassiemia.
Raro: aumento della bilirubina sierica, iponatriemia.

Dati di sicurezza emersi dagli studi clinici suggeriscono che lisinopril è generalmente ben tollerato nei pazienti pediatrici ipertesi e che il profilo di sicurezza in questo gruppo di età è comparabile con quanto visto negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9. Sovradosaggio

Sono disponibili dati clinici limitati relativi al sovradosaggio negli esseri umani. I sintomi associati al sovradosaggio di ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazione degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse. Il trattamento raccomandato del sovradosaggio è l'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Se si manifesta ipotensione il paziente deve essere posizionato come in caso di shock. Ove disponibile, può essere anche preso in considerazione il trattamento con angiotensina II per infusione e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione è recente devono essere messe in atto misure mirate all'eliminazione del lisinopril (per es. vomito, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e sodio solfato). Lisinopril può essere rimosso dalla circolazione con emodialisi (vedere paragrafo 4.4). Per la bradicardia resistente alla terapia è indicata la terapia con pacemaker. Devono essere controllati con frequenza i segni vitali, gli elettroliti sierici e la concentrazione di creatinina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina
Codice ATC: C09A A03

Il lisinopril è un inibitore della peptidil dipeptidasi. Esso inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) che catalizza la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, peptide con azione vasocostrittiva. L'angiotensina II stimola anche la secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenale. L'inibizione dell'ACE provoca una riduzione delle concentrazioni di angiotensina II con conseguente diminuzione dell'attività vasopressoria e della secrezione di aldosterone. Quest'ultima riduzione può causare un innalzamento della concentrazione del potassio sierico. Anche se si pensa che il meccanismo d'azione attraverso il quale il lisinopril abbassa la pressione arteriosa sia principalmente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il lisinopril è antiipertensivo 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 se un aumento dei livelli di bradichinina, un potente peptide vasoattivo, abbia un ruolo negli effetti terapeutici del lisinopril.

L'effetto del lisinopril sulla mortalità e sulla morbilità nell'insufficienza cardiaca è stato studiato confrontando una dose alta (32,5 mg o 35 mg una volta al giorno) con una dose bassa (2,5 mg o 5 mg una volta al giorno). In uno studio condotto su 3164 pazienti, con un follow-up mediano, per i pazienti sopravvissuti, di 46 mesi, alte dosi di lisinopril, in confronto alle basse dosi, hanno comportato una riduzione del rischio del 12% nell'endpoint combinato di mortalità per tutte le cause e di ospedalizzazione per tutte le cause ($p=0,002$) e una riduzione del rischio dell'8% nella mortalità per tutte le cause e nell'ospedalizzazione per cause cardiovascolari ($p=0,036$). Sono state osservate riduzioni del rischio di mortalità per tutte le cause (8%; $p=0,128$) e di mortalità cardiovascolare (10%; $p=0,073$). In una analisi a posteriori, il numero di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca si è ridotto del 24% ($p=0,002$) nei pazienti trattati con alte dosi di lisinopril, rispetto alle basse dosi. I benefici sintomatici sono stati simili nei pazienti trattati con alte e basse dosi di lisinopril.

I risultati dello studio hanno dimostrato che il profilo generale degli eventi avversi nei pazienti trattati con alte o basse dosi di lisinopril è simile per natura e per numero. Gli eventi prevedibili derivanti dalla inibizione dell'ACE, come ipotensione o alterazione della funzione renale, sono risultati gestibili e raramente hanno portato all'interruzione del trattamento. La tosse è stata meno frequente nei pazienti trattati con alte dosi di lisinopril, rispetto alle basse dosi.

Nello studio clinico GISSI-3, nel quale si è usato un disegno fattoriale 2x2 per comparare gli effetti del lisinopril e della nitroglicerina somministrati da soli o in associazione per 6 settimane rispetto a un gruppo di controllo in 19.394 pazienti ai quali è stato somministrato il trattamento entro 24 ore da un infarto miocardico acuto, il lisinopril ha prodotto una riduzione statisticamente significativa del rischio di mortalità dell'11% rispetto al controllo ($2p=0,03$). La riduzione del rischio con la nitroglicerina non si è mostrata significativa, ma l'associazione di lisinopril e nitroglicerina ha prodotto una riduzione significativa del rischio di mortalità del 17% rispetto al controllo ($2p=0,02$). Nei sottogruppi degli anziani (età > 70 anni) e delle donne, predefiniti come pazienti ad alto rischio di mortalità, è stato osservato un beneficio significativo per l'endpoint combinato di mortalità e funzionalità cardiaca. L'endpoint combinato per tutti i pazienti, così come nei sottogruppi ad alto rischio, ha mostrato anche a 6 mesi un beneficio significativo nei pazienti trattati con lisinopril o lisinopril più nitroglicerina per 6 settimane, indicando un effetto preventivo del lisinopril. Come ci si sarebbe aspettato da un qualunque trattamento vasodilatatore, al trattamento con lisinopril sono stati

associati aumenti di incidenza di ipotensione e di disfunzione renale, ma queste non sono state associate a un proporzionale aumento della mortalità.

In uno studio clinico multicentrico randomizzato in doppio cieco che ha confrontato il lisinopril con un calcioantagonista in 335 soggetti ipertesi con diabete mellito di Tipo 2 e nefropatia incipiente caratterizzata da microalbuminuria, il lisinopril somministrato a dosi tra 10 mg e 20 mg una volta al giorno per 12 mesi ha ridotto la pressione sistolica/diastolica di 13/10 mmHg e il tasso di escrezione urinaria di albumina del 40%. Quando confrontato con il calcioantagonista, che ha prodotto un simile abbassamento della pressione arteriosa, i pazienti trattati con lisinopril hanno mostrato una significativamente maggiore riduzione del tasso di escrezione di albumina, fornendo l'evidenza che l'azione ACE inibitrice del lisinopril ha ridotto la microalbuminuria con un meccanismo diretto sui tessuti renali in aggiunta al suo effetto sulla riduzione della pressione.

Il trattamento con lisinopril non influenza il controllo glicemico, come mostrato da una mancanza di efficacia significativa sui livelli dell'emoglobina glicata (HbA1c).

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.

In uno studio clinico che ha coinvolto 115 bambini affetti da ipertensione, di età compresa tra 6 e 16 anni, ai pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg sono stati somministrati 0,625 mg, 2,5 mg o 20 mg di lisinopril una volta al giorno, e ai pazienti con peso corporeo di 50 kg o superiore sono stati somministrati 1,25 mg, 5 mg o 40 mg di lisinopril una volta al giorno. Al termine di 2 settimane, lisinopril somministrato una volta al giorno ha abbassato la pressione sanguigna in modo dose-dipendente con un'efficacia antipertensiva costante dimostrata a dosi superiori a 1,25 mg.

Questo effetto è stato confermato in una fase di sospensione, durante la quale la pressione diastolica è aumentata di circa 9 mm Hg in più nei pazienti randomizzati con placebo rispetto a quelli randomizzati con le dosi medie e alte di lisinopril. L'effetto antipertensivo dose-dipendente del lisinopril è stato costante in diversi sottogruppi demografici: età, stadio di Tanner, sesso e razza.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Lisinopril è un ACE-inibitore attivo per via orale che non contiene un gruppo sulfidrilico.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di lisinopril il picco delle concentrazioni sieriche si osserva entro circa 7 ore, benché ci sia stata una tendenza ad un lieve ritardo nel tempo necessario a raggiungere il picco di concentrazione plasmatica nei pazienti con infarto acuto del miocardio. Sulla base del recupero urinario, il grado medio di assorbimento del lisinopril è di circa il 25%, con una variabilità tra pazienti del 6-60% in tutto l'intervallo di dosi studiato (5-80 mg). La biodisponibilità assoluta è ridotta di circa il 16% nei pazienti con insufficienza cardiaca. L'assorbimento del lisinopril non è influenzato dal cibo.

Distribuzione

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

Eliminazione

Lisinopril non viene metabolizzato e viene escreto completamente immodificato nelle urine. Con la somministrazione ripetuta, il lisinopril ha una emivita effettiva di accumulo di 12,6 ore. La clearance del lisinopril nei soggetti sani è di circa 50 ml/min. Il declino delle concentrazioni sieriche mostra una fase terminale prolungata che non contribuisce all'accumulo del farmaco. Questa fase terminale probabilmente rappresenta il legame saturabile a livello dell'ACE e non è proporzionale alla dose.

Compromissione epatica

Una compromissione della funzione epatica nei pazienti cirrotici ha provocato una diminuzione dell'assorbimento del lisinopril (circa il 30% sulla base del recupero urinario) ma un aumento dell'esposizione (circa il 50%) confrontata con i soggetti sani dovuta ad una diminuzione della clearance.

Compromissione renale

Una funzione renale alterata riduce l'eliminazione del lisinopril, che viene escreto per via renale, ma tale riduzione diventa clinicamente importante solo se la velocità di filtrazione glomerulare è <30 ml/min. In caso di compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30-80 ml/min), l'AUC media era aumentata solamente del 13%, mentre in caso di compromissione renale severa (clearance della creatinina 5-30 ml/min) è stato osservato un aumento di 4,5 volte dell'AUC media. Il lisinopril può essere rimosso tramite dialisi. Durante 4 ore di emodialisi, le concentrazioni plasmatiche di lisinopril diminuiscono in media del 60% con una clearance della dialisi tra 40 e 55 ml/min.

Insufficienza cardiaca

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

Bambini

Il profilo farmacocinetico del lisinopril è stato studiato in 29 bambini ipertesi, di età compresa tra i 6 e i 16 anni, con GFR superiore a 30 ml/min/1.73 m². Dopo dosi da 0.1 a 0.2 mg/kg, il picco di concentrazioni plasmatiche allo steady state di lisinopril si è verificato entro 6 ore, e il grado di assorbimento basato sul recupero urinario è stato di circa il 28%. Questi valori sono simili a quelli ottenuti precedentemente negli adulti.

I valori dell'AUC e della C_{max} nei bambini in questo studio corrispondono a quelli osservati negli adulti.

Anziani

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

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per gli umani sulla base degli studi convenzionali di farmacologia generale, tossicità per dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogeno. Gli ACE inibitori, come classe, hanno mostrato di indurre effetti avversi sulla fase più tardiva dello sviluppo fetale, che danno luogo a morte fetale e difetti congeniti, in particolare sulle ossa del cranio. Sono stati anche segnalati fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e pervietà del dotto arterioso. Si pensa che queste anomalie dello sviluppo possano essere in parte dovute a un'azione diretta degli ACE inibitori sul sistema renina-angiotensina fetale ed in parte dovute a ischemia derivante dall'ipotensione materna e dalla diminuzione del flusso sanguigno nella placenta fetale e apporto di ossigeno/nutrienti al feto

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Calcio idrogeno fosfato, diidrato
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Amido di mais
Mannitolo (E421)
Amido di mais pregelatinizzato

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/Al contenenti 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000 compresse da 5 mg e da 20 mg.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

Lisinopril EG 5 mg compresse, 14 compresse	AIC n. 037258011
Lisinopril EG 5 mg compresse, 20 compresse	AIC n. 037258023
Lisinopril EG 5 mg compresse, 28 compresse	AIC n. 037258035
Lisinopril EG 5 mg compresse, 30 compresse	AIC n. 037258047
Lisinopril EG 5 mg compresse, 50 compresse	AIC n. 037258050
Lisinopril EG 5 mg compresse, 56 compresse	AIC n. 037258062
Lisinopril EG 5 mg compresse, 60 compresse	AIC n. 037258074
Lisinopril EG 5 mg compresse, 98 compresse	AIC n. 037258086
Lisinopril EG 5 mg compresse, 100 compresse	AIC n. 037258098
Lisinopril EG 5 mg compresse, 150 compresse	AIC n. 037258100
Lisinopril EG 5 mg compresse, 200 compresse	AIC n. 037258112
Lisinopril EG 5 mg compresse, 250 compresse	AIC n. 037258124
Lisinopril EG 5 mg compresse, 300 compresse	AIC n. 037258136
Lisinopril EG 5 mg compresse, 400 compresse	AIC n. 037258148
Lisinopril EG 5 mg compresse, 500 compresse	AIC n. 037258151
Lisinopril EG 5 mg compresse, 1000 compresse	AIC n. 037258163
Lisinopril EG 20 mg compresse, 14 compresse	AIC n. 037258175
Lisinopril EG 20 mg compresse, 20 compresse	AIC n. 037258187
Lisinopril EG 20 mg compresse, 28 compresse	AIC n. 037258199
Lisinopril EG 20 mg compresse, 30 compresse	AIC n. 037258201
Lisinopril EG 20 mg compresse, 50 compresse	AIC n. 037258213
Lisinopril EG 20 mg compresse, 56 compresse	AIC n. 037258225
Lisinopril EG 20 mg compresse, 60 compresse	AIC n. 037258237
Lisinopril EG 20 mg compresse, 98 compresse	AIC n. 037258249
Lisinopril EG 20 mg compresse, 100 compresse	AIC n. 037258252
Lisinopril EG 20 mg compresse, 150 compresse	AIC n. 037258264
Lisinopril EG 20 mg compresse, 200 compresse	AIC n. 037258276
Lisinopril EG 20 mg compresse, 250 compresse	AIC n. 037258288
Lisinopril EG 20 mg compresse, 300 compresse	AIC n. 037258290
Lisinopril EG 20 mg compresse, 400 compresse	AIC n. 037258302
Lisinopril EG 20 mg compresse, 500 compresse	AIC n. 037258314
Lisinopril EG 20 mg compresse, 1000 compresse	AIC n. 037258326

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

3 Agosto 2007 / 29 Luglio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco