

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lisinopril Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg, compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lisinopril Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg; ogni compressa contiene:
Lisinopril diidrato equivalente a lisinopril 20 mg e idroclorotiazide 12,5 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse bianche, rotonde, biconvesse, con linea di incisione e impresso C 20 su un lato

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

L'associazione a dose fissa Lisinopril Idroclorotiazide EG (20 mg di lisinopril e 12,5 mg di idroclorotiazide) è indicato in pazienti la cui pressione arteriosa non viene adeguatamente controllata dal solo lisinopril (o dalla sola idroclorotiazide).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La scelta di un'adeguata dose antiipertensiva di lisinopril e idroclorotiazide dipenderà dalla valutazione clinica del paziente.

Lisinopril Idroclorotiazide EG deve essere assunto una volta al giorno. Le compresse devono essere somministrate ogni giorno approssimativamente alla stessa ora.

La terapia di associazione con lisinopril e idroclorotiazide a dose fissa viene solitamente raccomandata dopo titolazione dei singoli componenti.

Quando è clinicamente appropriato si può prendere in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia alla terapia di associazione a dose fissa.

Si possono somministrare 20 mg/12,5 mg in pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata da 20 mg di solo lisinopril.

Non deve essere superata la dose massima giornaliera di 40 mg di lisinopril/25 mg di idroclorotiazide.

Terapia diuretica precedente

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

Compromissione renale:

La terapia di associazione a base di lisinopril e idroclorotiazide è controindicata in pazienti con grave compromissione della funzione renale (clearance della creatinina <30 ml/min). Nei pazienti con valori di clearance della creatinina tra 30 e 80 ml/min, l'associazione può essere usata solo dopo titolazione dei singoli componenti.

La dose iniziale di lisinopril in monoterapia raccomandata per questi pazienti è 5-10 mg (vedere 4.4).

Anziani

Gli studi clinici sull'associazione di lisinopril e idroclorotiazide non hanno dimostrato alcuna associazione tra l'età ed eventuali alterazioni di efficacia o tollerabilità. Vedere il paragrafo sopra "Compromissione renale".

Popolazione pediatrica

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di lisinopril/idroclorotiazide nei bambini.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al lisinopril, a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualsiasi altro inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).
- Ipersensibilità all'idroclorotiazide o ad altri medicinali sulfonamidici.
- Anamnesi di edema angioneurotico associato a precedente terapia con un ACE inibitore.
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min)
- Anuria
- Grave compromissione della funzione epatica
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di lisinopril/idroclorotiazide 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

A volte si può verificare ipotensione sintomatica in seguito alla prima dose di lisinopril/idroclorotiazide e raramente è stata riscontrata in pazienti con ipertensione non complicata. In pazienti ipertesi in terapia con lisinopril, l'ipotensione è più probabile che si verifichi in presenza di squilibrio idrico o elettrolitico, ad es. riduzione della volemia, iponatriemia, alcalosi ipocloremica, ipomagnesiemia o ipokaliemia, che possono verificarsi a causa di terapia diuretica, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito, squilibrio elettrolitico, come iponatriemia, alcalosi ipocloremica o con grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). In tali pazienti si devono effettuare controlli periodici degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati. Ipotensione sintomatica è stata osservata in pazienti con scompenso cardiaco, associato o meno a insufficienza renale. Ciò è più probabile che avvenga in pazienti con scompenso cardiaco di entità più grave, testimoniato dalla somministrazione di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatriemia o dalla compromissione della funzione renale. Nei pazienti con elevato rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'aggiustamento posologico sono da monitorare da vicino. Analoghe considerazioni valgono per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari, nei quali una eccessiva caduta della pressione arteriosa può causare un infarto miocardico o un evento cerebrovascolare.

Se si manifesta ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, essere sottoposto ad infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una transitoria risposta ipotensiva non è una controindicazione ad ulteriori dosi. Con il ripristino di un volume ematico efficace e della pressione arteriosa si può ristabilire la terapia ad un dosaggio ridotto; altrimenti è possibile usare singolarmente l'uno o l'altro componente dell'associazione.

In alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o bassa, con il lisinopril si può verificare un ulteriore abbassamento della pressione sanguigna sistemica. Tale effetto è previsto e generalmente non costituisce motivo di sospensione del trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può rendersi necessaria una riduzione della posologia o l'interruzione del trattamento con lisinopril.

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 mitralica e ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro, quali la stenosi aortica o la cardiomiopatia ipertrofica.

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).

Lisinopril-idroclorotiazide non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina ≤ 80 ml/min) finché la titolazione dei singoli componenti non abbia prima dimostrato la necessità di dosi presenti nella compressa dell'associazione.

Nei pazienti con malattia renale i tiazidici possono precipitare l'azotemia. Nei pazienti con compromissione della funzione renale, si possono sviluppare effetti cumulativi del farmaco. Se diventa palese una compromissione renale progressiva, indicata da un innalzamento dell'azoto non proteico, è necessaria un'attenta valutazione della terapia, che prenda in considerazione la sospensione dei diuretici (vedere paragrafo 4.3).

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

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di un rene solitario, trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, è stato osservato aumento dell'azotemia e della creatinina sierica, generalmente reversibile all'arresto del trattamento. Ciò è probabile soprattutto in pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di 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 dosi ridotte e accuratamente titolate. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'istaurarsi di quanto sopra descritto, la somministrazione di diuretici deve essere interrotta e la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con lisinopril.

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 è stato somministrato lisinopril in concomitanza con un diuretico. Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con preesistente compromissione renale. Possono rendersi necessarie una riduzione della posologia e/o la sospensione del diuretico e/o del lisinopril.

Precedente terapia diuretica

La terapia diuretica deve essere sospesa per 2-3 giorni prima dell'inizio del trattamento con lisinopril-idroclorotiazide. Se questo non è possibile, il trattamento deve essere ripreso con lisinopril da solo alla dose di 5 mg.

Pazienti sottoposti a trapianto di reni

Non esiste nessuna esperienza circa la somministrazione di lisinopril a pazienti che hanno di recente subito un trapianto di reni: in tali pazienti, pertanto, non si raccomanda un trattamento con lisinopril.

Reazioni anafilattoidi nei pazienti in emodialisi

L'uso di Lisinopril-Idroclorotiazide non è indicato nei pazienti che richiedono dialisi per insufficienza renale. Sono state riportate reazioni anafilattoidi nei pazienti soggetti a certe procedure emodialitiche (es. con membrane ad alto flusso es. AN69 e durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) eseguite con colonne di destran-solfato) e trattati contemporaneamente con un ACE inibitore. Per questi pazienti deve essere preso in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di 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 possono essere evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi.

Insufficienza epatica

I tiazidici devono essere usati con cautela in pazienti con funzione epatica compromessa o un'epatopatia progressiva, in quanto minime alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono precipitare in coma epatico (vedere paragrafo 4.3). Molto raramente, il trattamento con ACE inibitori è stato associato a una sindrome che ha inizio con ittero colestatico o epatite e progredisce fino alla necrosi fulminante e (talora) alla morte. Il meccanismo di tale sindrome non è noto. I pazienti che assumono lisinopril/idroclorotiazide e sviluppano ittero o marcati aumenti degli enzimi epatici devono interrompere lisinopril/idroclorotiazide ed essere sottoposti ad adeguato controllo medico.

Chirurgia/anestesia

In pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore o durante anestesia con agenti che producono ipotensione, lisinopril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria al rilascio compensatorio di

renina. Qualora si verifichi ipotensione attribuibile a tale meccanismo, questa può essere corretta mediante espansione della volemia.

Effetti metabolici ed endocrini

In pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina, è necessario un attento monitoraggio della glicemia durante il primo mese di trattamento con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.5). La terapia tiazidica può alterare la tolleranza al glucosio. Può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio degli agenti antidiabetici, compresa l'insulina. Durante la terapia con tiazidici può manifestarsi diabete mellito latente.

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

In alcuni pazienti il trattamento con tiazidici può precipitare 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.

Squilibrio elettrolitico

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

I tiazidici, incluso l'idroclorotiazide, possono provocare squilibrio idrico e elettrolitico (ipopotassiemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). I segni premonitori dello squilibrio idrico o elettrolitico sono secchezza delle fauci, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, agitazione, crampi o dolore muscolare, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastro-intestinali tipo nausea e vomito.

Benché sia possibile che si sviluppi ipopotassiemia in seguito all'uso di diuretici tiazidici, l'impiego concomitante di lisinopril può ridurre l'ipopotassiemia indotta dai diuretici. Il rischio di ipopotassiemia è più elevato nei pazienti con cirrosi epatica, in quelli che hanno una brusca diuresi, un inadeguato consumo orale di elettroliti e in coloro che seguono una terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

Nella stagione calda è possibile che i pazienti edematosi manifestino iposodiemia. Un deficit di cloruri è normalmente lieve e non necessita di trattamento.

I tiazidici possono ridurre l'escrezione di calcio urinario e causare un innalzamento lieve e intermittente del calcio sierico anche in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio. Una rilevante ipercalcemia può essere la prova di un iperparatiroidismo nascosto. I tiazidici devono venire sospesi prima di eseguire i test per la funzione paratiroidea. È stato dimostrato che i tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, causando così ipomagnesiemia.

Iperpotassiemia

In alcuni pazienti in terapia con ACE inibitori, lisinopril incluso, è stato segnalato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio. I pazienti a rischio di comparsa di iperpotassiemia sono quelli affetti da insufficienza renale, diabete mellito non controllato, 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

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

Ipersensibilità/angioedema

In pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso il lisinopril è stato segnalato non comunemente ipersensibilità/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 deve istituire un appropriato trattamento e monitoraggio 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 può richiedere un'osservazione prolungata poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può 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 quelli con precedenti di interventi chirurgici alle vie aeree. In questi casi deve essere prontamente somministrata un'appropriata terapia di emergenza. Questa può comprendere

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 non di razza nera.

Pazienti con anamnesi di angioedema non associato al trattamento con ACE inibitori possono presentare un rischio maggiore di comparsa di angioedema quando sono trattati con 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).

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.

Desensibilizzazione

In pazienti in terapia con ACE inibitori sottoposti a un trattamento desensibilizzante (per es. veleno di imenotteri) sono stati riportati casi di 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.

Neutropenia/agranulocitosi

Nei pazienti in trattamento con ACE inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e in assenza di altri fattori di complicazione, raramente compare neutropenia. La neutropenia e l'agranulocitosi scompaiono dopo l'interruzione del trattamento con ACE inibitori. Il lisinopril deve essere somministrato con estrema cautela in pazienti con collagenopatie, trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in caso di pregressa compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con lisinopril si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e di invitarli a segnalare qualunque episodio di infezione.

L'associazione di lisinopril e idroclorotiazide a dose fissa deve essere sospesa in caso di evidente o sospetta neutropenia (neutrofili inferiori a 1000/mm³).

Razza

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano angioedema con maggior frequenza nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non di razza nera.

Al pari di altri ACE inibitori, il lisinopril può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa in pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di altre razze, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione ipertesa di razza nera.

Tosse

In seguito alla somministrazione di ACE inibitori è stata segnalata la comparsa di tosse. Caratteristicamente questa tosse è secca, persistente e si risolve alla sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere tenuta in considerazione nella diagnosi differenziale della tosse.

Litio

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

Gravidanza ed allattamento

Gli ACE-inibitori non devono essere iniziati durante la gravidanza. A meno che il proseguimento della terapia con ACE-inibitori non sia considerato essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere a un trattamento antipertensivo alternativo, con un profilo di sicurezza comprovato per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con gli ACE-inibitori deve essere

interrotto immediatamente e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere i paragrafi 4.3 e 4.6).

L'uso di lisinopril/idroclorotiazide non è raccomandato durante l'allattamento.

Test anti-doping

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

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. Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone

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, sincope, 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). Controllare attentamente la pressione arteriosa, la funzione renale e gli elettroliti in pazienti in terapia con lisinopril e altri agenti che influenzano il RAAS.

Non somministrare contemporaneamente aliskiren con lisinopril in pazienti con diabete: Evitare l'uso di aliskiren con lisinopril in pazienti con compromissione della funzione renale (VFG <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. L'uso concomitante di agenti diuretici e ACE inibitori riduce la clearance renale del litio e può aumentare il rischio di tossicità da litio e aumentare la già incrementata tossicità da litio con gli ACE inibitori. La somministrazione di lisinopril e idroclorotiazide durante il trattamento con litio non è raccomandata, tuttavia se ritenuto necessaria, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici

L'aggiunta di un diuretico alla terapia di un paziente già in trattamento con lisinopril comporta solitamente un effetto antiipertensivo additivo.

Nei pazienti già in trattamento con diuretici e soprattutto in coloro che hanno iniziato solo di recente una terapia con diuretici, l'aggiunta di lisinopril può occasionalmente causare un'eccessiva riduzione della pressione sanguigna. La possibilità di ipotensione sintomatica con il lisinopril può essere minimizzata interrompendo il trattamento con diuretici prima di iniziare il trattamento con lisinopril (vedere paragrafo 4.4).

Se il lisinopril viene somministrato con diuretici che causano perdita di potassio, l'ipopotassiemia indotta dal diuretico può essere migliorata.

Integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

La deplezione di potassio indotta dai diuretici tiazidici viene in genere attenuata dall'effetto risparmiatore di potassio del lisinopril. L'uso di integratori di potassio, agenti risparmiatori di potassio (es. spironolattone, triamterene o amiloride) o sostituti del sale contenenti potassio, può condurre ad un significativo aumento del potassio sierico, specie in pazienti con funzione renale compromessa o diabete mellito. Se l'impiego concomitante di lisinopril-idroclorotiazide e di qualsiasi di questi agenti è ritenuto appropriato, essi debbono essere utilizzati con cautela e con frequenti controlli del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali associati a torsioni di punta

A causa del rischio di ipopotassiemia, si deve usare con prudenza una somministrazione concomitante di idroclorotiazide e medicinali che inducono torsioni di punta, come ad esempio alcuni antiaritmici, alcuni antipsicotici e altri medicinali che notoriamente causano torsioni di punta.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici

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

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) incluso l'acido acetilsalicilico (dosi da 3 g/die)

La somministrazione cronica di FANS (inclusi inibitori selettivi della ciclo ossigenasi-2) può ridurre l'effetto antiipertensivo di un ACE-inibitore. FANS e ACE inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e possono causare un deterioramento della funzionalità renale. Tali effetti sono generalmente reversibili. Raramente, può manifestarsi un'insufficienza renale acuta, specialmente nei pazienti con funzione renale compromessa, quali gli anziani o i pazienti disidratati.

Oro

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

Simpaticomimetici

I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE inibitori; i pazienti devono essere attentamente monitorati.

Altri antiipertensivi

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

Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e medicinali antidiabetici (insulina, 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 in associazione e in pazienti con insufficienza renale.

Amfotericina B (parenterale), carbenoxolone, corticosteroidi, corticotropina (ACTH) o lassativi stimolanti

L'idroclorotiazide può causare squilibrio elettrolitico e in particolare ipopotassiemia.

Sali di calcio

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

Glicosidi cardiaci

Aumentano la possibilità di tossicità da digitale associata all'ipopotassiemia indotta da tiazidici.

Colestiramina e colestipolo

Possono ridurre o rallentare l'assorbimento dell'idroclorotiazide. Per questa ragione i diuretici sulfonamidici devono essere assunti almeno un'ora prima oppure dalle quattro alle sei ore dopo l'assunzione di questi farmaci.

Miorilassanti non depolarizzanti (per es. tubocurarina cloruro)

Gli effetti di questi medicinali possono venire potenziati dall'idroclorotiazide.

Trimetoprim

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

Sotalolo

L'ipopotassiemia indotta dai tiazidici può aumentare il rischio di aritmie indotte dal sotalolo.

Allopurinolo

La somministrazione concomitante di ACE inibitori e allopurinolo determina un rischio maggiore di insufficienza renale e può comportare un aumento del rischio di leucopenia.

Ciclosporina

La somministrazione concomitante di ACE inibitori e ciclosporina aumenta il rischio di insufficienza renale e iperpotassiemia.

Lovastatina

La somministrazione concomitante di ACE inibitori e lovastatina aumenta il rischio di iperpotassiemia.

Procainamide, farmaci citostatici o immunosoppressori

L'assunzione concomitante con ACE inibitori può comportare un aumento del rischio di leucopenia (vedere paragrafo 4.4).

Trombolitici e/o beta-bloccanti

Il lisinopril può essere somministrato contemporaneamente ai trombolitici e ai beta-bloccanti.

Emodialisi

Lisinopril/idroclorotiazide non è indicato per pazienti che necessitano di essere dializzati. È stata infatti segnalata un'alta incidenza di reazioni anafilattoidi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso e trattati in concomitanza con un ACE inibitore. Questa associazione deve essere evitata.

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).

Le prove epidemiologiche riguardo al rischio di teratogenicità in seguito a esposizione a ACE inibitori durante il 1° trimestre di gravidanza non sono state conclusive; tuttavia non si può escludere un leggero aumento del rischio. A meno che un trattamento continuato a base di ACE inibitori non venga considerato essenziale, le pazienti che hanno in programma una gravidanza devono essere trasferite a trattamenti antiipertensivi alternativi con un consolidato profilo di sicurezza per l'utilizzo durante la gravidanza. Se viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione agli ACE inibitori durante il 2° e 3° trimestre di gravidanza provochi fetotossicità umana (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardata ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Nel caso in cui si sia verificata una esposizione ad ACE inibitore a partire dal 2° trimestre di gravidanza, è consigliabile un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto ACE inibitori devono essere osservati attentamente per eventuale 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 può essere usato.

Allattamento

ACE inibitori:

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di lisinopril-idroclorotiazide durante l'allattamento, Lisinopril-Iidroclorotiazide 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 lisinopril-idroclorotiazide durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se lisinopril-idroclorotiazide viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

Sono stati osservati anche ipersensibilità ai sulfonamidici, ipopotassiemia e ittero nucleare.

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

Come nel caso di altri antiipertensivi, la combinazione di prodotti con lisinopril-idroclorotiazide può avere un effetto da lieve a moderato sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Ciò può accadere in particolare all'inizio del trattamento o in fase di adattamento della dose oppure in caso di assunzione concomitante di alcool; tali effetti variano in ogni caso in base alla sensibilità individuale.

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

4.8. Effetti indesiderati

Gli studi clinici hanno dimostrato che gli effetti indesiderati riscontrati durante la terapia di associazione sono simili a quelli già segnalati in seguito alla somministrazione di lisinopril e idroclorotiazide in monoterapia.

Durante il trattamento con lisinopril-idroclorotiazide sono stati osservati e segnalati i seguenti effetti indesiderati che sono stati classificati in base alle seguenti frequenze: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$) incluse le segnalazioni isolate, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: gotta

Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici:

Comune: capogiri, che generalmente rispondono alla riduzione della dose e impongono solo raramente la sospensione della terapia, cefalea, affaticamento.

Non comune: parestesia, astenia.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: tosse secca e persistente, che scompare alla sospensione della terapia.

Patologie cardiache e vascolari:

Comune: ipotensione, inclusa l'ipotensione ortostatica.

Non comune: palpitazioni, dolore toracico, spasmi muscolari e debolezza muscolare.

Patologie gastrointestinali

Non comune: diarrea, nausea, vomito, indigestione, pancreatite, secchezza delle fauci.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: eruzione cutanea

Raro: edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere 4.4)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: impotenza

Altri

Raro: un complesso di sintomi che include uno o più dei seguenti sintomi: febbre, vasculite, mialgia, artralgia o artrite, test ANA positivo, aumento della VES, eosinofilia, leucocitosi, eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Esami diagnostici

Raramente si sono verificate alterazioni dei parametri di laboratorio clinicamente importanti. Occasionalmente sono state osservate iperglicemia, iperuricemia, iperkaliemia o ipokaliemia. È possibile un aumento delle concentrazioni ematiche di colesterolo e trigliceridi durante il trattamento con tiazidici. Di solito si osservano lievi incrementi dell'azotemia e della creatinemia in pazienti senza segni di danno renale preesistente. Se tali aumenti si manifestano, essi sono di solito reversibili dopo la sospensione del trattamento. È stata segnalata depressione midollare che si manifesta in genere con anemia e/o trombocitopenia e/o leucopenia. Vi sono state rare segnalazioni di agranulocitosi: non è stato però possibile determinare una chiara connessione con la preparazione di associazione. Frequentemente in pazienti ipertesi 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 non è stata stabilita una relazione causale con lisinopril-idroclorotiazide.

Vi sono state rare segnalazioni di anemia emolitica.

Effetti indesiderati segnalati in seguito alla somministrazione dei singoli componenti:

Idroclorotiazide (frequenze non note):

Infezioni e infestazioni: scialoadenite

Patologie del sistema emolinfopoietico: leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, anemia emolitica, depressione del midollo osseo

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: anoressia, iperglicemia, glicosuria, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (incluse iponatriemia e ipopotassiemia, alcalosi ipocloremica e ipomagnesiemia), aumenti di colesterolo e trigliceridi, gotta.

Disturbi psichiatrici: agitazione, depressione, disturbi del sonno

Patologie del sistema nervoso: perdita di appetito, parestesia, sensazione di testa leggera

Patologie dell'occhio: xantopsia, transitorio offuscamento della visione, miopia acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso

Patologie dell'orecchio e del labirinto: vertigini

Patologie cardiache: ipotensione posturale, aritmie cardiache

Patologie vascolari: angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: sofferenza respiratoria (tra cui polmonite ed edema polmonare)

Patologie gastrointestinali: irritazione gastrica, diarrea, stipsi, pancreatite

Patologie epatobiliari: ittero (ittero colestatico intraepatico)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: reazioni di fotosensibilità, eruzione cutanea, reazioni cutanee simili al lupus eritematoso, riattivazione di un lupus eritematoso cutaneo, orticaria, reazioni anafilattiche, necrosi epidermica tossica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: spasmi muscolari, debolezza muscolare

Patologie renali e urinarie: disfunzione renale, nefrite interstiziale

Patologie sistemiche: febbre, debolezza

Lisinopril e altri ACE inibitori:

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, sincope

Non comune: alterazioni dell'umore, parestesia, vertigini, alterazioni del gusto, disturbi del sonno.

Raro: confusione mentale

Non nota: sintomi depressivi

Patologie cardiache e vascolari:

Comune: effetti ortostatici (inclusa ipotensione)

Non comune: infarto miocardico o evento cerebrovascolare, probabilmente secondari a una eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4), palpitazioni, tachicardia. Fenomeno di Raynaud.

Non nota: vampate

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comune: tosse (vedere paragrafo 4.4)

Non comune: rinite

Molto raro: broncospasmo, sinusite, alveolite allergica, polmonite eosinofila

Patologie gastrointestinali:

Comune: diarrea, vomito

Non comune: nausea, dolore addominale e indigestione

Raro: secchezza delle fauci

Molto raro: pancreatite, angioedema intestinale

Patologie epatobiliari:

Non comune: elevati livelli di enzimi epatici e bilirubina

Molto raro: epatite sia epatocellulare che colestatica, ittero e insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4)

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: eruzione cutanea, prurito

Raro: ipersensibilità/edema angioneurotico: edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide, e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4), orticaria, alopecia, psoriasi

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

È stata segnalata una sintomatologia 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 (VES), eosinofilia e leucocitosi, eruzione cutanea, 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.

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

Non sono disponibili informazioni specifiche riguardo il trattamento di un sovradosaggio di lisinopril/idroclorotiazide. Il trattamento è sintomatico e di supporto. La terapia deve essere immediatamente interrotta e il paziente tenuto sotto stretta osservazione. Le misure terapeutiche dipendono dalla natura e dalla gravità dei sintomi. Bisogna prendere misure per prevenire l'assorbimento e accelerare l'eliminazione. Le misure suggerite includono induzione del vomito e/o lavanda gastrica se l'ingestione è recente, mentre la correzione della disidratazione, dello squilibrio elettrolitico e dell'ipotensione devono avvenire secondo le procedure usuali.

Lisinopril

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, senso di vertigine, ansia e tosse.

In caso di sovradosaggio si raccomanda il trattamento con una infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Se si manifesta ipotensione, il paziente deve essere posizionato come in caso di shock. Ove disponibile, deve 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 per prevenire l'assorbimento del lisinopril (quali vomito, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e solfato di sodio). Il lisinopril può essere rimosso dal circolo generale tramite emodialisi (vedere 4.4). La terapia con pacemaker è indicata per la bradicardia resistente alla terapia. Devono essere controllati con frequenza i segni vitali, gli elettroliti sierici e la concentrazione di creatinina.

Idroclorotiazide

Sintomi addizionali del sovradosaggio da idroclorotiazide sono aumentati dalla diuresi, depressione della consapevolezza (incluso il coma), convulsioni, paresi, aritmie cardiache e insufficienza renale.

Bradycardia, o reazione vagale estese, devono essere trattate con somministrazione di atropina. Se è stata somministrata anche digitale, l'ipokaliemia può accentuare l'aritmia cardiaca.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori (ACE: enzima di conversione dell'angiotensina) e diuretici tiazidici, codice ATC: C09B A03

Meccanismo di azione: entrambi i componenti, l'ACE inibitore e il diuretico, hanno meccanismi d'azione complementari ed esplicano un effetto antiipertensivo additivo. L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) catalizza la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II che esercita un forte effetto vasocostrittore e stimola la secrezione di aldosterone. Sembra che il meccanismo attraverso il quale il lisinopril abbassa la pressione arteriosa sia principalmente costituito dalla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone tramite riduzione delle concentrazioni plasmatiche di angiotensina II e aldosterone.

Il lisinopril svolge un'azione antiipertensiva anche in pazienti con ipertensione a bassa renina. L'ACE è identico alla chinasi II, un enzima che degrada la bradichinina. Non è ancora definito quale sia il ruolo di un aumentato livello di bradichinina (un potente vasodilatatore) nell'ambito dell'efficacia terapeutica di lisinopril.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico e un antiipertensivo che aumenta l'attività reninica plasmatica. L'idroclorotiazide sopprime a livello dei tubuli renali distali il meccanismo di riassorbimento elettrolitico e aumenta l'escrezione di sodio, cloro, potassio, magnesio, bicarbonati e acqua. È possibile una riduzione dell'escrezione di calcio. La somministrazione concomitante di lisinopril e idroclorotiazide causa una maggiore riduzione pressoria rispetto alla monoterapia. Il lisinopril di norma attenua la perdita di potassio associata all'idroclorotiazide.

Gli effetti della terapia di associazione a dose fissa con lisinopril e idroclorotiazide su mortalità e morbilità cardiovascolare non sono al momento noti.

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.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

La compressa contenente l'associazione è bio-equivalente alla monoterapia con ciascuno dei principi attivi.

Assorbimento

Lisinopril: circa 25% con una variabilità inter-individuale di 6-60% con tutte le dosi studiate (5-80 mg). L'assorbimento del lisinopril non viene influenzato dalla presenza di cibo. Le concentrazioni sieriche massime vengono raggiunte entro 6-8 ore. L'effetto sulla pressione sanguigna è stato osservato dopo 1-2 ore. L'effetto massimo si manifesta dopo 6 ore e perdura per almeno 24 ore.

Idroclorotiazide: l'effetto diuretico si manifesta entro 2 ore. L'effetto massimo si osserva dopo 4 ore. Un effetto clinicamente significativo si mantiene per 6-12 ore.

Distribuzione

Legame alle proteine: il lisinopril non si lega ad altre proteine plasmatiche oltre all'ACE. Nei soggetti anziani un ridotto volume di distribuzione può produrre concentrazioni plasmatiche più elevate rispetto a quelle osservate in giovani adulti.

Emivita

Lisinopril: dopo somministrazioni ripetute: 12 ore. Idroclorotiazide 5½ - 15 ore.

Biotrasformazione/eliminazione

Entrambi i principi attivi vengono escreti immodificati per via renale. Circa il 60% dell'idroclorotiazide somministrata per via orale viene eliminato entro le 24 ore.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno evidenziato alcun particolare rischio per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. In studi effettuati sugli animali, gli ACE inibitori inducono effetti indesiderati sul tardo sviluppo fetale, causando morte fetale ed effetti congeniti, soprattutto a carico del cranio. Sono stati segnalati anche fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e pervietà del dotto arterioso. Si ritiene che queste anomalie dello sviluppo siano dovute in parte all'azione diretta degli ACE inibitori sul sistema renina-angiotensina del feto e in parte all'ischemia risultante dall'ipotensione materna e dalle diminuzioni del flusso sanguigno fetoplacentare e del rifornimento di ossigeno/elementi nutritivi al feto (vedere 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Calcio idrogeno fosfato diidrato (E341)

Magnesio stearato (E470b)

Amido di mais

Mannitolo (E421)

Silice colloidale anidra (E551)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

5 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna particolare precauzione per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/alluminio in scatola di cartone; 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 98, 100, 200, 250, 400, 500 e 1000 compresse per confezione.

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 Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg compresse, 10 cpr	AIC n. 038700011
Lisinopril Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg compresse, 14 cpr	AIC n. 038700023
Lisinopril Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg compresse, 15 cpr	AIC n. 038700035
Lisinopril Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg compresse, 20 cpr	AIC n. 038700047
Lisinopril Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg compresse, 28 cpr	AIC n. 038700050
Lisinopril Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg compresse, 30 cpr	AIC n. 038700062
Lisinopril Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg compresse, 40 cpr	AIC n. 038700074
Lisinopril Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg compresse, 50 cpr	AIC n. 038700086
Lisinopril Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg compresse, 56 cpr	AIC n. 038700098
Lisinopril Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg compresse, 60 cpr	AIC n. 038700100
Lisinopril Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg compresse, 70 cpr	AIC n. 038700112
Lisinopril Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg compresse, 80 cpr	AIC n. 038700124
Lisinopril Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg compresse, 90 cpr	AIC n. 038700136
Lisinopril Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg compresse, 98 cpr	AIC n. 038700148
Lisinopril Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg compresse, 100 cpr	AIC n. 038700151

Lisinopril Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg compresse, 200 cpr	AIC n. 038700163
Lisinopril Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg compresse, 250 cpr	AIC n. 038700175
Lisinopril Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg compresse, 400 cpr	AIC n. 038700187
Lisinopril Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg compresse, 500 cpr	AIC n. 038700199
Lisinopril Idroclorotiazide EG 20 mg/12,5 mg compresse, 1000 cpr	AIC n. 038700201

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

7 Maggio 2009 / 14 Gennaio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco