

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lisinopril Mylan 5 mg compresse

Lisinopril Mylan 20 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene lisinopril diidrato equivalente a 5 mg di lisinopril anidro.

Ogni compressa contiene lisinopril diidrato equivalente a 20 mg di lisinopril anidro.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

5 mg compresse: compressa di colore rosa chiaro, screziata, rotonda, biconvessa, con impresso su di un lato "L" e "23" su ogni lato della linea di frattura e M sul lato opposto. Diametro 8.7 mm.

Le compresse possono essere divise in dosi uguali.

20 mg: compressa di colore rosa, screziata, rotonda, biconvessa, con impresso su di un lato "M" sopra "L25" e linea di frattura sul lato opposto. Diametro 8.7 mm

Le compresse possono essere divise in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Ipertensione.

Trattamento dell'ipertensione.

Insufficienza cardiaca.

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.

Infarto acuto del miocardio

Trattamento a breve termine (6 settimane) di pazienti emodinamicamente stabili entro 24 ore dall'insorgenza dell'infarto miocardico acuto

Complicazioni renali del diabete mellito

Trattamento della malattia renale in pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 ed incipiente nefropatia (vedere paragrafo 5.1)

## 4.2 Posologia e Modo di Somministrazione

### Posologia

La dose deve essere adattata individualmente secondo il profilo del paziente e la risposta pressoria (vedere paragrafo 4.4).

### Ipertensione

Lisinopril può essere usato in monoterapia o in associazione ad altre classi di farmaci utilizzate per il trattamento dell'ipertensione (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

### *Dose iniziale*

In pazienti con ipertensione la dose iniziale usualmente raccomandata è di 10 mg. Pazienti con il sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivo (in particolare ipertensione renovascolare, deplezione di sali e/o del volume, scompenso cardiaco o grave ipertensione) possono manifestare un'eccessiva caduta della pressione dopo la dose iniziale. In questi pazienti è raccomandata una dose iniziale di 2,5-5 mg e l'inizio del trattamento deve avvenire sotto la supervisione di un medico. Una dose iniziale minore è richiesta in presenza di compromissione renale (vedere Tabella 1 in basso).

### *Dose di mantenimento*

La dose efficace di mantenimento è di solito 20 mg somministrati in dose singola giornaliera. In generale, se l'effetto terapeutico desiderato non si ottiene in 2-4 settimane con un determinato dosaggio, la dose può essere ulteriormente aumentata. La dose massima usata in studi clinici controllati a lungo termine è stata 80 mg/die.

### *Pazienti trattati con diuretici*

Dopo l'inizio della terapia con lisinopril può comparire ipotensione sintomatica. Ciò accade con una maggiore probabilità in pazienti che sono in trattamento con diuretici. Si raccomanda pertanto cautela poiché questi pazienti possono già avere una deplezione di volume e/o sale. Se possibile, il diuretico deve essere sospeso 2-3 giorni prima di iniziare la terapia con lisinopril. Nei pazienti ipertesi nei quali il trattamento con diuretici non può essere interrotto, la terapia con lisinopril deve essere iniziata con una dose di 5 mg. Devono essere monitorati la funzionalità renale e il potassio sierico. Il successivo dosaggio di lisinopril deve essere aggiustato in base alla risposta pressoria. Se necessario, la terapia diuretica può essere ripresa (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### *Aggiustamenti posologici in caso di compromissione renale*

Il dosaggio nei pazienti con compromissione renale deve basarsi sulla clearance della creatinina come delineato nella successiva Tabella 1.

**Tabella 1** Aggiustamenti posologici in caso di compromissione renale

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

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

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

#### Uso nella popolazione pediatrica ipertesa di età dai 6 ai 16 anni

La dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg una volta al giorno in pazienti con peso da 20 a < 50 Kg, e di 5 mg al giorno in pazienti con peso  $\geq 50$  Kg. Il dosaggio deve essere aggiustato individualmente da un massimo di 20 mg una volta al giorno in pazienti di peso dai 20 a < 50 Kg, e 40 mg in pazienti di peso  $\geq 50$  Kg. Dosi superiori a 0,61 mg/Kg (o superiori a 40 mg) non sono state studiate nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.1).

In bambini in funzione renale diminuita, deve essere considerata una dose iniziale più bassa o intervalli per aumentare la dose.

#### Insufficienza cardiaca

In pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, il lisinopril deve essere usato come terapia aggiuntiva ai diuretici e, dove appropriato, alla digitale o ai beta-bloccanti. Inizialmente, il lisinopril può essere somministrato secondo la dose iniziale di 2,5 mg una volta al giorno sotto supervisione medica al fine di determinare l'effetto iniziale del farmaco sulla pressione sanguigna. La dose di lisinopril deve essere aumentata:

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

L'aggiustamento della dose deve essere basato sulla risposta clinica individuale del paziente.

Pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica, es. pazienti con deplezione salina con o senza iponatriemia, pazienti con ipovolemia o pazienti trattati con alte dosi di diuretici, queste condizioni devono essere corrette se possibile, prima della terapia con lisinopril. La funzionalità renale ed il potassio sierico devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.4).

#### Infarto acuto del miocardio

I pazienti devono ricevere, come appropriato, i trattamenti standard raccomandati quali trombolitici, aspirina e beta-bloccanti. Il gliceril-trinitrato per via endovenosa o transdermica può essere associato al lisinopril.

#### *Dose iniziale (primi 3 giorni dopo l'infarto)*

Il trattamento con lisinopril può essere iniziato entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi. Il trattamento non deve iniziare se la pressione sistolica è inferiore a 100 mm Hg. La dose iniziale di lisinopril è 5 mg assunti per via orale, seguiti da 5 mg dopo 24 ore, 10 mg dopo 48 ore e successivamente 10 mg una volta al giorno. I pazienti con bassa pressione sistolica (120 mm Hg o inferiore) all'inizio della terapia o durante i primi 3 giorni dopo l'infarto miocardico, devono essere trattati con una dose inferiore di lisinopril, pari a 2,5 mg (vedere paragrafo 4.4).

In caso di compromissione renale (clearance della creatinina < 80 ml/min), la dose iniziale di lisinopril deve essere aggiustata secondo la clearance della creatinina del paziente (vedere Tabella 1).

#### *Dose di mantenimento*

La dose di mantenimento è di 10 mg una volta al giorno. Se compare ipotensione (pressione

sistolica  $\leq$  100 mm Hg) può essere somministrata una dose di mantenimento giornaliera di 5 mg, con temporanea riduzione a 2.5 mg, se necessario. Se l'ipotensione si prolunga (pressione sistolica inferiore a 90 mm Hg per più di un ora) il lisinopril deve essere sospeso.

Il trattamento con lisinopril deve continuare per 6 settimane, terminate le quali il paziente deve essere sottoposto ad una nuova valutazione. I pazienti con sintomi di insufficienza cardiaca devono continuare il trattamento con il lisinopril (vedere paragrafo 4.2).

#### Complicazioni renali da diabete mellito

Nei pazienti ipertesi affetti da diabete mellito di tipo 2 e con nefropatia incipiente, la dose giornaliera di lisinopril è 10 mg e può essere incrementata, se necessario, fino a 20 mg una volta al giorno per raggiungere una pressione diastolica inferiore a 90 mm Hg.

In caso di compromissione renale (clearance della creatinina  $<$  80 ml/min), la dose iniziale di lisinopril deve essere aggiustata secondo la clearance della creatinina del paziente (vedere Tabella 1).

#### Popolazione pediatrica

L'esperienza di sicurezza ed efficacia nei bambini ipertesi con età  $>$  a 6 anni è limitata, ma non c'è esperienza relativa alle altre indicazioni (vedere Paragrafo 5.1).

Il lisinopril non è raccomandato nei bambini in altre indicazioni che non sia l'ipertensione.

Lisinopril non è raccomandato in bambini di età inferiore a 6 anni, o in bambini con insufficienza renale grave (GFR  $<$  30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere Paragrafo 5.2).

#### Anziani

Negli studi clinici non si sono verificate variazioni correlate all'età per quanto riguarda l'efficacia o il profilo di sicurezza del farmaco. Tuttavia, quando l'età avanzata è associata ad una diminuzione della funzione renale, occorre seguire le indicazioni che si trovano nella tabella 1 per determinare la dose iniziale di lisinopril. In seguito, il dosaggio deve essere aggiustato secondo la risposta pressoria.

#### Uso in pazienti con trapianto di reni

Non vi sono esperienze per quanto riguarda la somministrazione di lisinopril in pazienti con trapianto recente di reni. Pertanto il trattamento con lisinopril non è raccomandato.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Lisinopril deve essere somministrato per via orale in una dose singola giornaliera.

Come per tutti gli altri farmaci da assumere una volta al giorno, lisinopril deve essere assunto ogni giorno approssimativamente alla stessa ora.

L'assorbimento di lisinopril non è influenzato dal cibo.

### **4.3 CONTROINDICAZIONI**

- Ipersensibilità al principio attivo, ad ogni altro inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anamnesi di edema angioneurotico correlato ad un precedente trattamento con ACE-inibitori.
- Edema angioneurotico ereditario o idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

- L'uso concomitante di Lisinopril Mylan con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito o compromissione renale ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

#### **4.4. AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI DI IMPIEGO**

##### Ipotensione sintomatica

Raramente è stata riscontrata ipotensione in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi in trattamento con lisinopril, l'ipotensione è più probabile che si verifichi in un paziente con ridotta volemia dovuta ad es. a terapia diuretica, restrizione salina nella dieta, dialisi, diarrea o vomito o con grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). In pazienti con insufficienza cardiaca è stata osservata ipotensione sintomatica, in presenza o meno di insufficienza renale associata. Ciò è più probabile che si verifichi in quei pazienti con gradi più severi di insufficienza cardiaca, come rispecchiato dall'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatriemia o dalla compromissione della funzionalità renale. Nei pazienti con aumentato rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'aggiustamento della dose devono essere monitorati sotto sorveglianza medica molto stretta. Analoghe considerazioni si applicano ai pazienti con cardiopatia o cerebropatia ischemica in cui una eccessiva caduta della pressione arteriosa può provocare un infarto miocardico o un evento cerebrovascolare.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, occorre somministrargli un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione ad ulteriori dosi, che potranno essere somministrate senza difficoltà, una volta che la pressione arteriosa è aumentata dopo espansione della volemia.

In alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia con pressione arteriosa normale o bassa, in seguito alla somministrazione di lisinopril può verificarsi un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa sistemica. Questo effetto è previsto e non costituisce di solito una ragione per sospendere il trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può essere necessaria una riduzione del dosaggio o l'interruzione del lisinopril.

##### Ipotensione nell'infarto miocardico acuto

Il trattamento con lisinopril non deve essere iniziato in pazienti con infarto acuto del miocardio che sono a rischio di andare incontro ad un ulteriore deterioramento delle condizioni emodinamiche dopo trattamento con vasodilatatori, quali i pazienti che presentano valori di pressione arteriosa sistolica uguale o inferiore a 100 mmHg o con shock cardiogeno. Durante i primi 3 giorni successivi all'infarto, la dose deve essere ridotta se la pressione arteriosa sistolica risulta essere pari o inferiore a 120 mmHg. La dose di mantenimento deve essere ridotta a 5 mg o, temporaneamente, a 2,5 mg se la pressione arteriosa sistolica presenta valori pari o inferiori a 100 mmHg. Qualora l'ipotensione persista (pressione arteriosa sistolica  $< 90 \text{ mmHg}$  per più di 1 ora) il lisinopril dovrà essere interrotto.

##### Stenosi aortica e della valvola mitralica/cardiomiopatia ipertrofica

Come per altri ACE-inibitori, il lisinopril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi mitralica e ostruzioni del flusso del ventricolo sinistro come stenosi aortica e cardiomiopatia ipertrofica.

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

### Compromissione renale

In caso di compromissione renale (clearance della creatinina < 80 ml/min), la dose iniziale di lisinopril deve essere aggiustata secondo la clearance della creatinina del paziente (vedere Tabella 1 nel paragrafo 4.2) e successivamente in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il monitoraggio di routine del potassio e della creatinina fa parte della normale pratica medica in questi pazienti.

In pazienti con insufficienza cardiaca, l'ipotensione successiva all'inizio della terapia con ACE-inibitori può portare ad un'ulteriore compromissione della funzione renale. In tale situazione è stata riferita insufficienza renale acuta, di solito reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in monorene, trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, sono stati riportati aumenti dell'azotemia e della creatinina sierica di solito reversibili dopo interruzione della terapia. Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare comporta un maggior rischio di ipotensione di grado severo e insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento va iniziato sotto stretta sorveglianza medica, a basse dosi accuratamente individuate per ogni singolo paziente. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, la somministrazione di diuretici deve essere interrotta e la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con lisinopril.

In alcuni pazienti ipertesi senza un'apparente compromissione renale si sono verificati aumenti, di solito lievi e transitori, dell'azotemia e della creatininemia specialmente quando il lisinopril veniva somministrato in concomitanza ad un diuretico. Ciò è più probabile che accada in pazienti con preesistente compromissione renale. Può essere necessario ridurre il dosaggio e/o sospendere il diuretico e/o lisinopril.

Nell'infarto acuto del miocardio, il trattamento con lisinopril non dovrà essere iniziato nei pazienti con evidenza di disfunzione renale, definita come concentrazione sierica di creatinina >177 µmol/l e/o proteinuria >500 mg/24h. Se si sviluppa insufficienza renale durante il trattamento con lisinopril (concentrazione sierica di creatinina >265 µmol/l o raddoppio rispetto al valore pre-trattamento), il medico dovrà prendere in considerazione di interrompere la terapia.

### Ipersensibilità/Angioedema

Angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe, è stato raramente riscontrato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso il lisinopril. Ciò può avvenire in ogni momento durante la terapia. In tali casi, la somministrazione di lisinopril deve essere prontamente interrotta e si deve istituire un trattamento e un monitoraggio appropriati per assicurarsi della completa remissione dei sintomi

prima di dimettere il paziente. Anche nei casi in cui l'edema è limitato solo alla lingua, senza sofferenza respiratoria, il paziente può richiedere una prolungata osservazione poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati riportati casi fatali dovuti ad angioedema associato con edema della laringe o della lingua. È più probabile che i pazienti che presentano un coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe manifestino ostruzione delle vie aeree, specialmente per quei pazienti con una precedente storia di chirurgia delle vie aeree. In questi casi deve essere prontamente somministrata una terapia di emergenza. Questa può includere somministrazione di adrenalina e/o mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere posto sotto stretta sorveglianza medica fino al raggiungimento di una completa e prolungata risoluzione dei sintomi.

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

Pazienti con storia di edema angioneurotico non correlato a terapia con ACE-inibitori possono essere a rischio di angioedema durante assunzione di un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3).

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

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

Reazioni anafilattoidi in pazienti in emodialisi

In pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (ad es. AN69) e in concomitante trattamento con ACE inibitori sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti dovrà essere preso in considerazione l'utilizzo di diverse tipologie di membrane per dialisi o di differenti classi di agenti antiipertensivi.

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

Raramente i pazienti trattati con ACE-inibitori durante aferesi con lipoproteine a bassa densità (LDL) con solfato di destrano, hanno manifestato reazioni anafilattoidi con rischio di vita per il paziente. Queste reazioni possono essere evitate con la temporanea sospensione dell'ACE-inibitore prima di ogni aferesi.

Desensibilizzazione

Pazienti trattati con ACE-inibitori durante un trattamento desensibilizzante (ad es. con veleno di imenotteri) hanno presentato reazioni anafilattoidi. In questi pazienti tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente gli ACE-inibitori ma sono ricomparse dopo che il farmaco era stato inavvertitamente risomministrato.

Insufficienza epatica

Molto raramente gli ACE-inibitori sono stati associati ad una sindrome che esordisce con un ittero colestatico e progredisce in una necrosi fulminante (a volte) fatale. Il meccanismo di tale sindrome non è conosciuto. I pazienti che ricevono lisinopril che sviluppano ittero o marcato aumento degli enzimi epatici devono sospendere il trattamento con lisinopril e ricevere un appropriato follow-up medico.

Neutropenia/Agranulocitosi

Neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia sono state osservate in pazienti trattati con ACE-inibitori. Nei pazienti con funzione renale normale e senza altri fattori di complicazione, la neutropenia compare raramente. Neutropenia ed agranulocitosi sono reversibili dopo la sospensione dell'ACE-inibitore. Il lisinopril deve essere usato con estrema cautela in pazienti con malattie vascolari del collagene, terapia immunosoppressiva, trattamento con allopurinolo o procainamide, o una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di una pre-esistente compromissione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti sviluppano gravi infezioni che in pochi casi non rispondono alla terapia antibiotica intensiva. Se il lisinopril viene usato in tali pazienti si consiglia un periodico monitoraggio della conta dei globuli bianchi ed il paziente deve essere istruito a riferire ogni segno di infezione.

### 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.

Come accade per altri ACE-inibitori, il lisinopril può avere un minore effetto sull'abbassamento della pressione arteriosa nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non di razza nera, probabilmente a causa di una maggior prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa nera.

### Tosse

Con l'uso degli ACE-inibitori è stata riportata tosse tipicamente non produttiva, persistente e che si risolve con l'interruzione della terapia. In ogni diagnosi differenziale di tosse si deve tenere in considerazione l'uso di ACE inibitori.

### Interventi chirurgici/Anestesia

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

### Iperpotassiemia

Aumenti del potassio sierico sono stati osservati in alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso il lisinopril. I pazienti a rischio di sviluppare iperpotassiemia sono quelli con insufficienza renale, diabete mellito o quelli che usano diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio e quei pazienti che assumono altri farmaci associati con aumenti del potassio sierico (ad es. eparina, co-trimoxazolo anche noto come trimetoprim/sulfametoxazolo). Se l'uso concomitante di questi agenti è ritenuto appropriato, si raccomanda un regolare monitoraggio 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).

### Litio

La combinazione di litio e lisinopril non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

### Gravidanza

Gli ACE inibitori non devono essere iniziati durante la gravidanza. A meno che la terapia continuata con ACE inibitori sia considerata essenziale, le pazienti che stanno programmando una gravidanza



devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi che abbiano un accertato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza.

Quando una gravidanza viene accertata, il trattamento con gli ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

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

##### Diuretici

Se un diuretico viene aggiunto alla terapia di un paziente trattato con il lisinopril, l'effetto anti-ipertensivo è in genere additivo.

Quando il lisinopril viene somministrato a pazienti già in trattamento con diuretici, specie quelli in cui la terapia diuretica è stata istituita di recente, si può verificare occasionalmente un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa. La possibilità di manifestare ipotensione sintomatica con il lisinopril può essere minimizzata interrompendo la somministrazione del diuretico prima di iniziare il trattamento con il lisinopril (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

Benché negli studi clinici il potassio sierico sia di solito rimasto entro i limiti normali, in alcuni pazienti è comparsa iperpotassiemia. I fattori di rischio per lo sviluppo dell'iperpotassiemia includono insufficienza renale, diabete mellito e l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (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 in pazienti con funzione renale compromessa, può portare ad un significativo aumento del potassio sierico.

Se il lisinopril viene somministrato con un diuretico non risparmiatore di potassio, l'ipopotassiemia indotta dal diuretico può essere migliorata.

##### Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

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

##### Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità sono stati riportati durante la concomitante somministrazione di litio e ACE-inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità del litio ed incrementare la già aumentata tossicità del litio associato agli ACE-inibitori. L'uso del lisinopril con il litio non è raccomandato, ma se la combinazione è necessaria deve essere condotto un attento monitoraggio dei livelli sierici del litio (vedere paragrafo 4.4)

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

Quando ACE-inibitori sono somministrati contemporaneamente a farmaci anti-infiammatori non steroidei (es. l'acido acetilsalicilico a dosaggio antinfiammatorio, inibitori COX-2 e FANS non selettivi), può verificarsi l'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di ACE-inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, e un aumento del potassio sierico, soprattutto in pazienti con ridotta funzione renale pre-esistente. Questi effetti sono generalmente reversibili. L'associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti

devono essere adeguatamente idratati e si deve considerare il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

#### Oro

In pazienti trattati con ACE inibitori, sono state segnalate molto frequentemente reazioni nitritoidi (sintomi di vasodilatazione comprendenti vampate di calore, nausea, capogiri e ipotensione, che può essere anche molto grave) a seguito della somministrazione di sali d'oro iniettabili (per esempio sodio aurotiomalato).

#### Altri agenti anti-ipertensivi

Quando lisinopril è associato ad altri farmaci antipertensivi (es. gliceril-trinitrato e di altri nitrati o altri vasodilatatori), possono verificarsi cadute di pressione dovute all'effetto additivo.

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 alcuni anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici con gli ACE-inibitori, può causare un'ulteriore riduzione della pressione (vedere paragrafo 4.4).

#### Simpaticomimetici

I simpaticomimetici possono ridurre l'effetto antiipertensivo degli ACE-inibitori.

#### Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e farmaci antidiabetici (insulina, ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembra essere più frequente durante le prime settimane di trattamento combinato e nei pazienti con compromissione renale.

#### Attivatori tissutali del plasminogeno

L'uso concomitante con attivatori tissutali del plasminogeno può aumentare il rischio di angioedema.

#### 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).

#### Acido acetilsalicilico, trombolitici, beta-bloccanti, nitrati

Lisinopril può essere usato in associazione con acido acetilsalicilico (a dosi usate in cardiologia), trombolitici, beta-bloccanti e/o nitrati.

## **4.6. FERTILITÀ GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO**

### Gravidanza

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

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

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

L'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

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

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

#### Allattamento

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

#### **4.7. EFFETTI SULLA CAPACITÀ DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI**

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

#### **4.8 EFFETTI INDESIDERATI**

Durante il trattamento con lisinopril e con altri ACE inibitori sono stati osservati e riportati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune, ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), non comune, ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dai dati disponibili).

	<b>Comuni</b> ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )	<b>Non comuni</b> ( $\geq 1/1.000$ to $< 1/100$ )	<b>Rari</b> ( $\geq 1/10000$ to $< 1/1.000$ )	<b>Molto rari</b> $< 1/10.000$	<b>Non nota, (la frequenza non può essere definita sulla base dai dati disponibili)</b>
--	--	---	---	-----------------------------------	---

Patologie del sistema emolinfopoietico			diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito	depressione midollare, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), anemia emolitica, linfoadenopatia, malattia autoimmune	
Patologie endocrine			Sindrome da secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (SIADH)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		iperpotassiemia	iponatriemia	ipoglicemia	
Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso	capogiri, cefalea	Alterazioni del tono dell'umore parestesia, vertigini, alterazioni del gusto, alterazioni del sonno allucinazioni	confusione mentale, alterazioni dell'olfatto		Sintomi depressive, sincope
Patologie cardiache e patologie vascolari	effetti ortostatici (inclusa ipotensione)	infarto del miocardio o eventi cerebrovascolari, forse secondari ad eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4), palpitazioni, tachicardia, fenomeno di Raynaud			

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	tosse	rinite		broncospasmo, sinusite, alveolite allergica/polmonite e eosinofilia	
Patologie gastrointestinali	Diarrea, vomito	Nausea, dolore addominale ed indigestione	Secchezza delle fauci	pancreatite, angioedema intestinale	
Patologie epatobiliari				epatite sia epatocellulare sia colestatica, ittero, insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		rash, prurito,	orticaria, alopecia, psoriasi, ipersensibilità/edema angioneurotico : edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4)	diaforesi, pemfigo, necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutaneo*	
Patologie renali ed urinarie	Disfunzione renale		Uremia, insufficienza renale acuta	oliguria/anuria	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		impotenza	ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		affaticamento, astenia			

Esami diagnostici		aumenti dell'urea, aumenti della creatinina sierica, aumenti degli enzimi epatici	aumenti della bilirubina sierica		
-------------------	--	---	----------------------------------	--	--

\* È stata riportata una sintomatologia complessa che può includere uno o più dei seguenti effetti indesiderati: febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpi antinucleo (ANA) positivi, elevata velocità di eritrosedimentazione, eosinofilia e leucocitosi, rash, fotosensibilità ed altre manifestazioni dermatologiche.

#### *Popolazione pediatrica*

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

## 4.9 SOVRADOSAGGIO

### Sintomi

I dati disponibili relativi al sovradosaggio nell'uomo sono limitati. I sintomi associati al sovradosaggio da ACE-inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazioni degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse.

### Trattamento

Il trattamento raccomandato in caso di sovradosaggio consiste nell'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Se compare ipotensione il paziente deve essere posto in posizione antishock. Se disponibile può essere preso in considerazione il trattamento con angiotensina II per infusione e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione è recente vanno messe in atto misure per facilitare l'eliminazione del lisinopril (ad es: emesi, lavanda gastrica, somministrazione di assorbenti e di sodio solfato). Il lisinopril può essere eliminato dal sangue mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4). La terapia con pace-maker è indicata per la bradicardia resistente alla terapia. I segni vitali, gli elettroliti sierici e la creatinina, devono essere monitorati frequentemente.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per il sistema renina-angiotensina. ACE inibitori, semplici, Codice ATC: C09A A03.

### Meccanismo d'azione

Lisinopril Mylan è un inibitore della peptidil-dipeptidasi. Esso inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) che catalizza la conversione dell'angiotensina I nel peptide vasocostrittore angiotensina II. L'angiotensina II stimola a sua volta la secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenalica. L'inibizione dell'ACE porta ad una riduzione delle concentrazioni di angiotensina II con conseguente diminuzione dell'attività vasopressoria e secrezione di aldosterone. Quest'ultima riduzione può causare un innalzamento della concentrazione del potassio sierico.

### Effetti farmacodinamici

Mentre il meccanismo attraverso cui il lisinopril riduce la pressione arteriosa sembra essere soprattutto la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il lisinopril risulta essere efficace anche nei pazienti con ipertensione a bassa renina. L'ACE è identico alla chinasi II, un enzima che degrada la bradichinina. Non è ancora definito quale sia il ruolo di un aumentato livello di bradichinina nell'ambito dell'efficacia terapeutica del lisinopril.

### Efficacia e sicurezza clinica

L'effetto del lisinopril sulla mortalità e sulla morbilità nell'insufficienza cardiaca congestizia è stato studiato confrontando alte (32.5 mg o 35 mg una volta al giorno) e basse dosi (2.5 mg o 5 mg una volta al giorno). In uno studio condotto su 3.164 pazienti, con un periodo mediano di follow-up per i pazienti sopravvissuti di 46 mesi, alte dosi di lisinopril confrontate con basse dosi hanno comportato una riduzione del rischio del 12% nell'end-point combinato di mortalità per tutte le cause e di ospedalizzazione per tutte le cause ( $p = 0.002$ ) ed una riduzione del rischio dell'8% nella mortalità per tutte le cause e nell'ospedalizzazione per cause cardiovascolari ( $p = 0.036$ ). Sono state inoltre 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 nei confronti della sintomatologia 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 correlabili alla terapia con ACE inibitori, 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 a quelli trattati con basse dosi.

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.

Nello studio GISSI-3, che ha usato un disegno fattoriale 2x2 per confrontare l'effetto del lisinopril e del gliceriltrinitrato assunti da soli o in combinazione per 6 settimane verso un controllo in 19.394 pazienti che avevano ricevuto il trattamento entro 24 ore da un infarto acuto del miocardio, il lisinopril ha prodotto una significativa riduzione del rischio di mortalità dell'11% rispetto ai controlli (2p = 0,03). La riduzione del rischio con il gliceriltrinitrato non è stata significativa, ma l'associazione di lisinopril e gliceriltrinitrato ha prodotto una significativa riduzione del rischio di mortalità del 17% rispetto ai controlli (2p = 0.02). Nei sotto-gruppi degli anziani (età > 70 anni) e delle donne, pre-definiti come pazienti ad alto rischio di mortalità, è stato osservato un significativo beneficio per quanto riguarda l'end-point combinato di mortalità e funzionalità cardiaca. L'end-point combinato per tutti i pazienti, come pure per i sottogruppi ad alto rischio, ha mostrato dopo 6 mesi un significativo beneficio per quelli trattati con lisinopril o lisinopril più gliceril-trinitrato per 6 settimane, indicando un effetto preventivo per il lisinopril. Come ci si sarebbe aspettato da qualunque trattamento vasodilatatore, un'aumentata incidenza di ipotensione e di disfunzioni renali risultarono associate al trattamento con lisinopril ma questi eventi non risultarono associati ad un proporzionale aumento della mortalità.

In uno studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco che ha confrontato il lisinopril con calcio-antagonisti in 335 pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo II e con incipiente nefropatia caratterizzata da microalbuminuria, il lisinopril a dosi da 10 a 20 mg somministrate una volta al giorno per 12 mesi, ha ridotto la pressione sistolica/diastolica di 13/10 mmHg e l'escrezione urinaria dell'albumina del 40%. Confrontati con il calcio-antagonista che ha prodotto una riduzione simile della pressione sanguigna, i pazienti trattati con lisinopril hanno mostrato una riduzione significativamente superiore dell'escrezione di albumina, fornendo l'evidenza che l'azione inibitoria dell'enzima ACE prodotta dal lisinopril riduce la microalbuminuria mediante un meccanismo diretto sui tessuti renali, in aggiunta al suo effetto di riduzione della pressione sanguigna.

Il trattamento con lisinopril non altera il controllo glicemico come dimostra la mancanza di effetti sull'emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>).

#### Popolazione pediatrica

In uno studio clinico comprendente 115 pazienti pediatrici ipertesi, di età compresa fra i 6 ed i 16 anni, i pazienti di peso inferiore a 50 Kg ricevevano 0,625 mg, 2,5 mg, o 20 mg di Lisinopril al giorno ed i pazienti di peso uguale o superiore a 50 Kg ricevevano 1,25, 5 mg o 40 mg di Lisinopril al giorno. Dopo due settimane, Lisinopril somministrato una volta al giorno ha abbassato la pressione sanguigna in un modo dose-dipendente con una efficacia consistente dimostrata a dosi maggiori di 1,25 mg.



Questo effetto è stato confermato in fase di dimissione, dove la pressione arteriosa è aumentata di circa 9 mm Hg in pazienti randomizzati con placebo rispetto a quanto accaduto nei pazienti randomizzati rimanendo alla dose media e più alta di Lisinopril. L'effetto antipertensivo dose-dipendente di Lisinopril è stato valutato attraverso diversi sottogruppi demografici: età, Tanner stage, sesso e razza.

## 5.2. PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

Lisinopril Mylan è un ACE-inibitore attivo per via orale che non contiene gruppi sulfidrilici.

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale di lisinopril il picco delle concentrazioni sieriche si ottiene in circa 7 ore, ma in pazienti con infarto acuto del miocardio si osserva una tendenza verso un lieve ritardo nel raggiungere tali concentrazioni. Sulla base del recupero urinario, l'assorbimento medio del lisinopril è di circa il 25%, con una variabilità tra pazienti del 6-60% nell'intervallo di dosi studiate (5-80 mg). La biodisponibilità assoluta è ridotta di circa il 16% nei pazienti con insufficienza cardiaca. L'assorbimento del lisinopril non è influenzato dalla presenza del cibo.

### Distribuzione

Lisinopril non risulta legato alle proteine sieriche salvo che all'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). Studi nei ratti hanno dimostrato che il lisinopril supera scarsamente la barriera emato-encefalica.

### Biotrasformazione/Eliminazione

Il lisinopril non viene metabolizzato e viene escreto completamente immodificato nelle urine. A dosi multiple, il lisinopril ha un'emivita effettiva di accumulo di 12,6 ore. La clearance del lisinopril in soggetti sani è di circa 50 ml/min. Il declino delle concentrazioni sieriche presenta una fase terminale prolungata, che non contribuisce all'accumulo del farmaco. Questa fase terminale probabilmente corrisponde ad un legame saturabile con l'ACE e non è proporzionale alla dose.

### Compromissione epatica

La compromissione epatica nei pazienti cirrotici porta ad una riduzione dell'assorbimento del lisinopril (di circa il 30% come risulta dal recupero urinario), ma ad un aumento dell'esposizione (circa il 50%) rispetto ai soggetti sani, dovuto alla diminuzione della clearance.

### Compromissione renale

La compromissione della funzionalità renale riduce l'eliminazione del lisinopril, che è escreto attraverso i reni, ma tale diminuzione diviene clinicamente importante solo quando la filtrazione glomerulare è inferiore a 30 ml/min, nella compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina di 30-80 ml/min) l'AUC media risulta aumentata solo del 13%, mentre un aumento di 4.5 volte dell'AUC media è stato osservato nella compromissione renale grave (clearance della creatinina di 5-30 ml/min).

Il lisinopril può essere rimosso mediante dialisi. In 4 ore di emodialisi le concentrazioni plasmatiche di lisinopril diminuiscono in media del 60% con una clearance di dialisi compresa tra 40 e 55 ml/min.

### Insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca sono maggiormente esposti al lisinopril se confrontati con soggetti sani (aumento medio dell'AUC del 125%), tuttavia in tali pazienti sulla base del recupero urinario del lisinopril si ha una riduzione dell'assorbimento di circa il 16% rispetto ai soggetti sani.

### Anziani

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

### Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico di lisinopril è stato studiato in 29 pazienti ipertesi pediatrici, di età compresa fra 6 e 16 anni, con GFR sotto i 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. In seguito alle dosi da 0,1 a 0,2 mg/Kg, il picco di concentrazione plasmatica di lisinopril allo steady state è apparso entro 6 ore e l'estensione dell'assorbimento basato sul recupero urinario è stato di circa il 28%. Questi valori sono simili a quelli ottenuti nei precedenti studi negli adulti.

I valori di AUC e Cmax nei bambini sono stati coerenti con quelli osservati negli adulti.

### **5.3. DATI PRECLINICI DI SICUREZZA**

I dati preclinici non hanno rilevato particolari rischi per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di farmacologia generale, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenico. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, come classe, hanno dimostrato di indurre effetti avversi sulla fase più tardiva dello sviluppo fetale portando a morte fetale e malformazioni congenite, particolarmente del cranio. Sono inoltre stati riportati fetotossicità, ritardo dello sviluppo intrauterino e pervietà del dotto arterioso. Si ritiene che queste anomalie dello sviluppo siano in parte dovute all'azione diretta degli ACE-inibitori sul sistema renina-angiotensina del feto ed in parte all'ischemia derivante dall'ipotensione materna, dalla diminuzione del flusso ematico placentare e dal trasporto dell'ossigeno e delle sostanze nutritive al feto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Calcio idrogeno fosfato diidrato  
Mannitolo  
Amido di mais pregelatinizzato  
Sodio croscarmellosso  
Povidone  
Magnesio stearato/sodio laurilsolfato (94/6)  
Silice colloidale anidra  
Ossido di ferro rosso (E172)

### **6.2. INCOMPATIBILITÀ**

Non pertinente.

### **6.3. PERIODO DI VALIDITÀ**

Blister AL/AL (blister a freddo): 2 anni.

Blister PVC/PVDC/AL: 3 anni.

#### **6.4. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### **6.5. NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE**

Blister AL/AL (blister a freddo): 14 compresse

Blister PVC/PVDC/AL: 14 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani 20  
20124 Milano  
Italia

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

AIC n. 039838014 "5 mg compresse" 14 compresse in blister AL/AL

AIC n. 039838026 "5 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 039838038 "20 mg compresse" 14 compresse in blister AL/AL

AIC n. 039838040 "20 mg compresse" 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL

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

01 Marzo 2012

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

Gennaio 2018