

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lisinopril e Idroclorotiazide Mylan 20 mg/12,5 mg compresse.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 20 mg di lisinopril (come diidrato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Lisinopril e Idroclorotiazide Mylan 20 mg/12,5 mg compresse: compressa bianca, rotonda con diametro di 10,5 mm, biconvessa, con bordi smussati, con impresso "LH2" sopra ad "M" su di un lato ed una linea di incisione sull'altro lato.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Lisinopril/Idroclorotiazide compresse in associazione a dose fissa è indicato per il trattamento dell'ipertensione in pazienti la cui [pressione arteriosa](#) non è adeguatamente controllata dal lisinopril in monoterapia (o idroclorotiazide in monoterapia).

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### *Ipertensione essenziale*

La selezione di una idonea dose antiipertensiva di lisinopril e idroclorotiazide dipenderà dalla valutazione clinica del paziente.

La dose raccomandata è di una compressa somministrata una volta al giorno. Come per altri medicinali che devono essere assunti una volta al giorno, Lisinopril e Idroclorotiazide Mylan deve essere assunto ogni giorno all'incirca alla stessa ora.

La somministrazione dell'associazione fissa del lisinopril e della idroclorotiazide è solitamente consigliata dopo l'aggiustamento del dosaggio dei singoli componenti.

Se clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia alla combinazione fissa.

Le compresse da 10 mg/12,5 mg possono essere somministrate ai pazienti la cui [pressione](#) sanguigna non sia adeguatamente controllata dal lisinopril 10 mg in monoterapia.

Le compresse da 20 mg/12,5 mg possono essere somministrate ai pazienti la cui [pressione](#) sanguigna non sia adeguatamente controllata dal lisinopril 20 mg in monoterapia.

Non superare la dose giornaliera massima di 40 mg di lisinopril/25 mg di idroclorotiazide.

### *Insufficienza renale*

Le tiazidi possono non essere i diuretici appropriati in pazienti con compromissione renale e sono inefficaci a valori di clearance della creatinina  $\leq 30$  ml/min (cioè insufficienza renale moderata o grave). L'associazione lisinopril e idroclorotiazide non deve essere usata come terapia iniziale nei pazienti con insufficienza renale.

In pazienti con una clearance della creatinina  $>30$  e  $<80$  ml/min l'associazione lisinopril e idroclorotiazide può essere usata solo dopo la titolazione dei singoli componenti. La dose consigliata del lisinopril, come monoterapia, nell'insufficienza renale moderata, è da 5 a 10 mg.

### *Terapia diuretica precedente*

L'ipotensione sintomatica può comparire dopo la dose iniziale dell'associazione del lisinopril e della idroclorotiazide; questo è più probabile in pazienti che hanno una deplezione di volume e/o di sali come risultato di una precedente terapia diuretica. La terapia diuretica deve essere interrotta due - tre giorni prima di iniziare il trattamento con l'associazione lisinopril/idroclorotiazide. Qualora ciò non fosse possibile sarà necessario iniziare il trattamento con il lisinopril in monoterapia a una dose di 5 mg.

### *Anziani*

Negli anziani non è richiesto un aggiustamento del dosaggio.

Negli studi clinici l'efficacia e la tollerabilità del lisinopril e della idroclorotiazide, quando somministrati contemporaneamente, sono stati simili sia nei pazienti anziani che in quelli più giovani ipertesi.

Il lisinopril con un dosaggio giornaliero tra 20 e 80 mg, è risultato ugualmente efficace negli anziani (65 anni ed oltre) e nei pazienti ipertesi non anziani, la monoterapia con il lisinopril è risultata efficace nel ridurre la pressione diastolica quanto la monoterapia con l'idroclorotiazide o con l'atenololo. In studi clinici l'età non ha influenzato la tollerabilità del lisinopril.

### *Popolazione pediatrica*

L'efficacia e la sicurezza di Lisinopril e idroclorotiazide Mylan nei bambini non sono state stabilite.

## **4.3. Controindicazioni**

- Ipsensibilità al lisinopril o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).
- Ipsensibilità alla idroclorotiazide o ad altri medicinali sulfonamidici.
- Anamnesi di angioedema conseguente a precedente terapia con ACE-inibitore.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione renale (clearance della creatinina  $<30$  ml/min).
- Anuria
- Grave compromissione epatica.
- La somministrazione concomitante di lisinopril e idroclorotiazide con farmaci contenenti aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o con funzionalità renale compromessa (GFR  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 4.5 e 5.1)

## **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### *Ipotensione sintomatica*

In pazienti con ipertensione non complicata, raramente è stata osservata ipotensione sintomatica, ma è più probabile che si verifichi in pazienti che hanno subito una deplezione di volume, ad esempio in seguito a terapia diuretica, restrizione di sali nella dieta, dialisi, diarrea o vomito o con una grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Regolari determinazioni degli elettroliti sierici devono essere effettuate ad intervalli appropriati in tali pazienti. Nei pazienti maggiormente a rischio di ipotensione sintomatica, la fase iniziale della terapia e la regolazione del dosaggio devono essere monitorati sotto attenta supervisione medica. Particolare considerazione si deve applicare ai pazienti con malattia ischemica cardiaca o cerebrovascolare, in cui una diminuzione eccessiva della pressione potrebbe causare un infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare.

Se si verifica ipotensione, si deve porre il paziente in posizione supina e praticare se necessario un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una

controindicazione per l'impiego di ulteriori dosi. Dopo il ripristino dell'effettivo volume ematico e della pressione, è possibile la reintroduzione della terapia a dosaggio ridotto, oppure possono essere usati in modo appropriato i componenti da soli.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca che hanno la pressione arteriosa normale o bassa, si può verificare un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa sistemica con lisinopril. Questo effetto è previsto e non è di solito un motivo per interrompere il trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, può essere necessaria o una riduzione del dosaggio o l'interruzione di lisinopril-idroclorotiazide.

#### *Stenosi della valvola aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica*

Come avviene con altri ACE-inibitori, lisinopril deve essere somministrato con cautela nei pazienti con stenosi della valvola mitrale e ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro così come stenosi dell'aorta o cardiomiopatia ipertrofica.

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante degli 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 della funzione renale*

Le tiazidi possono non essere il diuretico appropriato per l'uso in pazienti con compromissione renale e sono inefficaci con valori di clearance della creatinina  $\leq 30$  ml/min (corrispondenti ad insufficienza renale moderata o grave).

Lisinopril/idroclorotiazide non deve essere somministrato a pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina  $\leq 80$  ml/min) fino a quando l'aggiustamento del dosaggio dei singoli componenti non ha mostrato la necessità delle dosi presenti nella compressa.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'ipotensione conseguente all'inizio della terapia con ACE-inibitori può portare ad un'ulteriore compromissione della funzione renale. Insufficienza renale acuta, di solito reversibile, è stata segnalata in questa situazione.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o con stenosi dell'arteria renale in rene solitario, che sono stati trattati con ACE-inibitori, sono stati riscontrati aumenti dei livelli di urea nel sangue e di creatinina nel siero, che scompaiono solitamente con l'interruzione della terapia. Ciò è particolarmente probabile in pazienti che presentano insufficienza renale. Se è presente anche ipertensione renovascolare vi è un rischio maggiore di grave ipotensione e insufficienza renale. Per questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico con dosi basse e un aggiustamento accurato della dose. Poiché il trattamento con diuretici può essere un fattore che contribuisce a quanto detto sopra, la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con lisinopril/idroclorotiazide.

Alcuni pazienti ipertesi senza alcuna apparente patologia renale pre-esistente hanno sviluppato un aumento dei livelli di urea ematica e di creatinina nel siero, solitamente limitato e transitorio, quando il lisinopril è stato associato a un diuretico. Questo è più probabile che si verifichi in pazienti con compromissione delle funzione renale preesistente. Potrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio e / o l'interruzione del diuretico e / o lisinopril.

#### *Precedente terapia diuretica*

La terapia diuretica deve essere sospesa per 2-3 giorni prima di iniziare il trattamento con lisinopril/idroclorotiazide. Se questo non fosse possibile, il trattamento deve iniziare con il lisinopril da solo alla dose di 5 mg.

#### *Pazienti che hanno subito un trapianto renale*

Poiché non vi sono esperienze per i pazienti sottoposti a recente intervento di trapianto renale questa associazione non deve essere usata.

#### *Reazioni anafilattoidi in pazienti emodializzati*

L'uso di lisinopril/idroclorotiazide non è indicato in pazienti che richiedono la dialisi per insufficienza renale. Sono state riscontrate reazioni anafilattoidi in pazienti sottoposti ad alcune procedure di emodialisi (ad es. con membrane ad alto flusso AN 69 e durante l'afesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato) e trattati in concomitanza con un ACE-inibitore. In tali pazienti si deve considerare l'opportunità di usare un diverso tipo di membrana per dialisi o una diversa classe di agenti antiipertensivi.

#### *Reazioni anafilattoidi durante afesi di lipoproteine a bassa densità (LDL)*

Raramente, i pazienti che assumono ACE-inibitori durante l'afesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato hanno sviluppato reazioni anafilattoidi tali da risultare un pericolo per la vita. Tali reazioni state possono essere evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con ACE-inibitori prima di ogni seduta di afesi.

#### *Patologia epatica*

Le tiazidi devono essere usate con cautela in pazienti con compromissione della funzione epatica o con malattia epatica progressiva, poiché modeste alterazioni dei liquidi e del bilancio degli elettroliti, possono precipitare in coma epatico (vedere paragrafo 4.3). Raramente, gli ACE-inibitori sono stati associati a una sindrome che inizia con ittero colestatico o epatite e progredisce fino a necrosi fulminante e (talvolta) decesso. L'esatto meccanismo di tale sindrome non è noto. I pazienti trattati con lisinopril/idroclorotiazide che sviluppino ittero o un marcato aumento degli enzimi epatici devono sospendere il trattamento con lisinopril/idroclorotiazide ed essere sottoposti a un adeguato follow-up medico.

#### *Chirurgia/Anestesia*

Nei pazienti che devono essere sottoposti a un intervento chirurgico importante o durante l'anestesia con agenti ipotensivi, il lisinopril può bloccare la formazione di angiotensina II in seguito al rilascio compensativo di renina. L'ipotensione verificatasi a causa di tale meccanismo può essere corretta mediante espansione della volemia.

#### *Effetti metabolici ed endocrini*

Nei pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o con insulina, i livelli della glicemia devono essere attentamente controllati durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore. La terapia con ACE inibitori e tiazide può compromettere la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio degli agenti antidiabetici, inclusa l'insulina. Diabete mellito latente può manifestarsi durante la terapia con tiazide.

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

In alcuni pazienti la terapia con diuretici tiazidici può precipitare l'iperuricemia, e/o la gotta. Tuttavia il lisinopril può aumentare l'acido urico urinario e così può attenuare l'effetto iperuricemico dell'idroclorotiazide.

#### *Squilibri elettrolitici*

Come avviene per tutti i pazienti trattati con diuretici, deve essere effettuata periodicamente la determinazione degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati.

Le tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, possono causare squilibrio dei liquidi e degli elettroliti (ipokaliemia, iponatriemia e alcalosi ipocloremica). Segni indicatori dello squilibrio di liquidi ed elettroliti sono secchezza della bocca, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, mialgia o crampi,

affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali come ad esempio nausea e vomito. Iponatremia da diluizione può comparire in pazienti edematosi durante la stagione calda. Il deficit di cloruri è di solito lieve e non richiede trattamento. È stato osservato che le tiazidi aumentano l'escrezione renale di magnesio; ciò può provocare ipomagnesiemia.

Le tiazidi possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e possono causare aumenti lievi ed intermittenti del calcio sierico. L'ipercalcemia marcata può essere un segno di iperparatiroidismo latente. La somministrazione di tiazidi deve essere interrotta prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

#### *Iperkaliemia*

Aumenti del potassio sierico sono stati osservati in alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, compreso il lisinopril. I pazienti a rischio per lo sviluppo di iperkaliemia comprendono quelli con insufficienza renale, diabete mellito o quelli che utilizzano in concomitanza diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, o quei pazienti che assumono altri farmaci associati con aumenti di potassio sierico (es. eparina). Se l'uso concomitante degli agenti sopracitati è ritenuto appropriato, si raccomanda il monitoraggio regolare del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

#### *Pazienti diabetici*

Nei pazienti diabetici trattati con 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*

Raramente in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, lisinopril compreso, sono stati segnalati angioedema al viso, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe. Ciò può verificarsi in qualsiasi momento durante la terapia. In tali casi si deve interrompere immediatamente la terapia con il lisinopril e istituire un trattamento e un monitoraggio appropriati per poter garantire la regressione completa dei sintomi prima di dimettere il paziente. Anche nei casi in cui è presente solo gonfiore della lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti potrebbero richiedere osservazione prolungata perché il trattamento con antiistaminici e corticosteroidi potrebbe non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati segnalati casi con esiti fatali dovuti ad angioedema associato con edema della laringe o edema della lingua. I pazienti che presentano coinvolgimento di lingua, glottide o laringe, possono andare incontro a ostruzione delle vie aeree, in particolare i pazienti con una storia clinica di interventi chirurgici alle vie aeree. In tali casi deve essere prontamente somministrata una terapia di emergenza. Ciò può comprendere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve restare sotto stretto controllo medico finché non si sia verificata una completa e durevole regressione dei sintomi.

Gli ACE-inibitori causano una frequenza più elevata di angioedema in pazienti neri rispetto a pazienti non neri.

I pazienti con anamnesi di angioedema non correlato a terapia con ACE-inibitori sono maggiormente a rischio di sviluppare angioedema durante il trattamento con ACE-inibitori (vedere il paragrafo 4.3).

Nei pazienti trattati con tiazidi, si possono manifestare reazioni di ipersensibilità con o senza anamnesi clinica di asma bronchiale o allergica. È stata segnalata la possibilità di attivazione o esacerbazione di lupus eritematoso sistemico.

#### *Desensibilizzazione*

Alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori durante trattamento di desensibilizzazione (per esempio al veleno di imenotteri) sono andati incontro a reazioni anafilattoidi prolungate. Negli stessi pazienti, è stato possibile evitare tali reazioni quando la terapia con ACE-inibitori è stata temporaneamente interrotta, ma sono ricomparse in seguito a una nuova, riesposizione involontaria.

#### *Neutropenia/agranulocitosi*

In pazienti trattati con ACE-inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. In pazienti con funzione renale normale senza altri fattori complicanti, la neutropenia si verifica raramente. La neutropenia e l'agranulocitosi si risolvono in seguito a sospensione del trattamento con ACE-inibitori. Il lisinopril deve essere usato con estrema cautela in pazienti con collagenopatia vascolare, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide o che presentino un insieme di questi fattori complicanti, in particolare se affetti da una preesistente compromissione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato serie infezioni che, in alcuni casi, non hanno risposto a una terapia intensiva con antibiotici. Se si usa il lisinopril in questi pazienti, è opportuno effettuare un monitoraggio periodico della conta dei globuli bianchi e si devono istruire i pazienti a segnalare eventuali segni di infezione.

#### *Razza*

Gli ACE-inibitori causano una frequenza più elevata di angioedema in pazienti neri rispetto a pazienti non neri.

Come con altri ACE-inibitori, il lisinopril può essere meno efficace nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti neri rispetto a quelli non neri, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di una condizione di livelli di renina ridotti nella popolazione nera ipertesa .

#### *Tosse*

Con l'uso di ACE-inibitori è stata segnalata tosse. Si tratta tipicamente di una tosse non produttiva, persistente, che si risolve con la sospensione della terapia. La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere considerata nell'ambito della diagnosi differenziale della tosse.

#### *Litio*

Generalmente l'associazione di litio e lisinopril non è raccomandata (vedere il paragrafo 4.5).

#### *Gravidanza*

La terapia con ACE-inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE-inibitore. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere i paragrafi 4.3 e 4.6).

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

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

Dati clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), attraverso l'uso combinato di ACE inibitori, inibitori dei recettori dell'angiotensina, o aliskiren, è associato ad un aumentato rischio di reazioni avverse come ipotensione, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (compresa insufficienza renale acuta) rispetto alla monoterapia (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

#### *Litio*

Durante la somministrazione concomitante di litio e ACE-inibitori sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. Gli agenti diuretici e gli ACE-inibitori riducono la clearance renale del litio e creano un alto rischio di tossicità da litio. Pertanto l'impiego di lisinopril/idroclorotiazide in associazione con il litio non è raccomandato, ma, se l'associazione è necessaria, si deve eseguire un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere il paragrafo 4.4).

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

L'effetto di perdita del potassio dei diuretici tiazidici viene di solito attenuato dall'effetto risparmiatore di potassio del lisinopril. L'uso di integratori di potassio, agenti diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, in particolare in pazienti con compromissione della funzione renale o diabete mellito, può portare a notevole incremento dei livelli di potassio nel siero. Se è richiesto l'uso concomitante di lisinopril/idroclorotiazide o di uno qualsiasi di questi agenti, questi devono essere usati con cautela e con un frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

#### *Farmaci che inducono torsioni di punta*

A causa del rischio di ipokaliemia, è opportuno usare cautela nella somministrazione di idroclorotiazide in concomitanza con farmaci che inducono torsioni di punta, per esempio alcuni antiaritmici, alcuni antipsicotici ed altri farmaci che notoriamente inducono torsioni di punta.

#### *Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici*

L'impiego concomitante di alcuni anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici con gli ACE-inibitori può determinare un'ulteriore riduzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

#### *Farmaci antiinfiammatori non steroidei(FANS) incluso l'acido acetilsalicilico*

La somministrazione cronica di FANS (inclusi gli inibitori selettivi della COX-2, acido acetil salicilico > 3g/giorno e FANS non selettivi) può ridurre l'effetto antiipertensivo e diuretico di un ACE-inibitore e di un diuretico tiazidico. I FANS e gli ACE-inibitori possono esercitare un ulteriore effetto sull'aumento del potassio nel siero, determinando un peggioramento della funzione renale. Tali effetti sono di solito reversibili. Raramente può verificarsi un'insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con compromissione della funzione renale come gli anziani o i soggetti disidratati.

#### *Oro*

Reazioni nitritoidi (sintomi di vasodilatazione, inclusi vampate, nausea, capogiro ed ipotensione, che possono essere molto gravi) a seguito di iniezione di oro (per esempio oro-tiomalato di sodio) sono state segnalate più frequentemente in pazienti in terapia con ACE-inibitori.

#### *Simpaticomimetici*

I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE-inibitori.

#### *Altri medicinali antiipertensivi*

L'impiego concomitante di questi medicinali può aumentare gli effetti ipotensivi di lisinopril/ idroclotiazide. L'impiego concomitante di nitroglicerina e altri nitrati o altri vasodilatatori può ulteriormente ridurre la pressione sanguigna.

#### *Antidiabetici*

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e di antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali) possa aumentare l'effetto ipoglicemizzante con conseguente rischio di ipoglicemia. Questo effetto si verifica con maggiore probabilità nelle prime settimane di terapia combinata e nei pazienti con compromissione renale.

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

L'idroclorotiazide può causare intensi squilibri elettrolitici, in particolare ipokaliemia.

#### *Sali di calcio*

Un aumento della calcemia conseguentemente a escrezione ridotta si può verificare in seguito a somministrazione concomitante con diuretici tiazidici.

#### *Glicosidi cardiaci*

Aumento del rischio di tossicità da digitale accompagnata da ipokaliemia indotta da tiazide.

#### *Colestiramina e colestipolo*

Possono ridurre o rallentare l'assorbimento dell'idroclorotiazide. Pertanto, i diuretici sulfonamidici devono essere assunti almeno 1 ora prima, o 4-6 ore dopo l'assunzione di questi farmaci.

#### *Miorilassanti non-depolarizzanti (per esempio, tubocurarina cloruro)*

L'effetto di questi farmaci può essere intensificato dall'idroclorotiazide.

#### *Trimetoprim*

La somministrazione concomitante di ACE-inibitori e tiazidi con il trimetoprim aumenta il rischio di iperkaliemia.

#### *Sotalolo*

L'ipokaliemia indotta da tiazide può aumentare il rischio di aritmie indotte dal sotalolo.

#### *Allopurinolo*

La somministrazione concomitante di ACE-inibitori e allopurinolo aumenta il rischio di danno renale e può condurre a un aumento del rischio di leucopenia.

#### *Ciclosporina*

L'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina aumenta il rischio di danno renale e iperkaliemia.

#### *Lovastatina*

L'uso concomitante di ACE-inibitori e della lovastatina aumenta il rischio di iperkaliemia.

#### *Farmaci citostatici, immunosoppressori, procainamide*

La somministrazione concomitante di ACE-inibitori può aumentare il rischio di leucopenia (vedere paragrafo 4.4).

#### *Altre terapie concomitanti*

Il trattamento concomitante con attivatori tissutali del plasminogeno può aumentare il rischio di angioedema.

#### *Alcool*

Quando usata con alcool, l'associazione lisinopril/idroclorotiazide può avere un effetto da lieve a moderato su capacità di guidare e usare macchinari (vedere paragrafo 4.7).

### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### *Gravidanza*

ACE-inibitori:

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 i 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 accertata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE-inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere il paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE-inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE-inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Idroclorotiazide

C'è limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia.



Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento potrebbe essere usato.

#### Allattamento

##### ACE-inibitori

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di lisinopril/idroclorotiazide durante l'allattamento, lisinopril/idroclorotiazide 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.

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

Come avviene con altri antiipertensivi, l'associazione di lisinopril/idroclorotiazide può avere un effetto da lieve a moderato sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Ciò avviene in modo particolare all'inizio del trattamento o quando si modifica la dose, e quando il medicinale viene assunto in associazione con alcool, ma questi effetti sono legati alla sensibilità del singolo soggetto.

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

#### **4.8. Effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e segnalati durante il trattamento con lisinopril e/o idroclorotiazide con le seguenti frequenze: molto comuni ( $\geq 10\%$ ), comuni ( $\geq 1\%$ ,  $\leq 10\%$ ), non comuni ( $\geq 0,1\%$ ,  $< 1\%$ ), rari ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ), molto rari ( $< 0,01\%$ ), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono tosse, capogiri, ipotensione e cefalea, che possono comparire nell'1-10% dei pazienti trattati. In studi clinici, gli effetti collaterali sono stati di solito lievi e transitori e nella maggior parte dei casi non hanno richiesto l'interruzione della terapia.

#### **Lisinopril:**

<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	
Rari	Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito.
Molto rari	Depressione del midollo osseo, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), anemia emolitica, linfadenopatia, malattia autoimmune.
<i>Patologie endocrine</i>	
Raro	Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
Molto raro	Ipoglicemia

<i>Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici</i>	
Comuni	Capogiri, cefalea, sincope.
Non comuni	Parestesie, vertigini, alterazione del gusto, disturbi del sonno, alterazioni dell'umore, sindrome depressiva
Rari	Disturbi olfattori, confusione mentale
Frequenza non nota	Allucinazioni
<i>Patologie cardiache e vascolari</i>	
Comuni	Effetti ortostatici (inclusa ipotensione ortostatica).
Non comuni	Infarto miocardico o accidente cerebrovascolare, talora secondari a ipotensione eccessiva nei pazienti ad alto rischio (vedere il paragrafo 4.4.), palpitazioni, tachicardia, sindrome di Raynaud
Frequenza non nota	Vampate di calore
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Comuni	Tosse (vedere paragrafo 4.4).
Non comuni	Rinite.
Molto rari	Broncospasmo, sinusite, alveolite allergica/polmonite eosinofila.
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comuni	Diarrea, vomito.
Non comuni	Nausea, dolore addominale ed indigestione.
Raro	Bocca secca.
Molto rari	Pancreatite, angioedema intestinale.
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Non comuni	Enzimi epatici e bilirubina elevati.
Molto rari	Epatite epatocellulare o colestatica, ittero, insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4). *
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Non comuni	Eruzione cutanea, prurito.
Rari	Ipersensibilità/edema angioneurotico, edema angioneurotico di viso, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe (vedere paragrafo 4.4), orticaria, alopecia, psoriasi.
Molto rari	Diaforesi, pemfigo, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutaneo.

	**
<i>Patologie renali e urinarie</i>	
Comuni	Disfunzione renale
Rari	Uremia, insufficienza renale acuta.
Molto rari	Oliguria/anuria.
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
Non comuni	Impotenza.
Raro	Ginecomastia.
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Non comuni	Astenia, affaticamento.
<i>Esami diagnostici</i>	
Non comuni	Aumenti dell'urea ematica, aumenti della creatinina sierica, iperkaliemia.
Raro	Iponatriemia.

\* Molto raramente è stato segnalato che in alcuni pazienti lo sviluppo indesiderato di un'epatite si è evoluto in insufficienza epatica. I pazienti trattati con lisinopril/idroclorotiazide che presentano ittero o marcato aumento degli enzimi epatici devono sospendere lisinopril/idroclorotiazide e ricevere un'adeguata assistenza medica.

\*\* È stato segnalato un complesso di sintomi che può includere uno o più dei seguenti: si possono verificare febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, test positivo agli anticorpi antinucleari (ANA), velocità di eritrosedimentazione elevata (VES), eosinofilia e leucocitosi, eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

**Idroclorotiazide (frequenze non note):**

<i>Infezioni e infestazioni:</i>	Sialodenite.
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, anemia emolitica, mielosoppressione.
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Anoressia, iperglicemia, glicosuria, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (incluse iponatriemia, ipokaliemia, alcalosi ipocloremica e ipomagnesemia), aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi, gotta
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Irrequietezza, depressione, disturbi del sonno.
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Perdita dell'appetito, parestesia, stordimento.
<i>Patologie dell'occhio</i>	Xantopsia, visione offuscata transitoria, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso acuto
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Vertigini.
<i>Patologie cardiache</i>	Ipotensione posturale.
<i>Patologie vascolari</i>	Angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea).

<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Sofferenza respiratoria (inclusi polmonite ed edema polmonare).
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Irritazione gastrica, diarrea, stipsi, pancreatite.
<i>Patologie epatobiliari</i>	Ittero (ittero colestatico intraepatico).
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Reazioni di fotosensibilità, eruzione cutanea, lupus eritematoso sistemico, reazioni cutanee simili a lupus eritematoso, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, orticaria, reazioni anafilattiche, necrolisi epidermica tossica.
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Spasmi muscolari, debolezza muscolare.
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Disfunzione renale, nefrite interstiziale.
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Febbre, debolezza.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

### **4.9. Sovradosaggio**

I dati sul sovradosaggio nell'uomo sono limitati. I sintomi associati a sovradosaggio di ACE-inibitori possono comprendere: ipotensione, shock circolatorio, disturbi degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiro, ansia e tosse.

Il trattamento consigliato in caso di sovradosaggio è per l'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Qualora insorga ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina. Se disponibile, può essere preso in considerazione anche il trattamento mediante infusione di angiotensina II e/o l'iniezione endovenosa di catecolamine. Se l'ingestione è recente, adottare le misure tendenti a eliminare il lisinopril (ad esempio: vomito, lavanda gastrica, somministrazione di sostanze assorbenti e di sodio solfato). Il lisinopril può essere eliminato dalla circolazione generale mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4). Se la bradicardia è refrattaria alla terapia è indicata una terapia con pacemaker. Si devono monitorare frequentemente i segni vitali, le concentrazioni di creatinina e degli elettroliti sierici.

I sintomi addizionali del sovradosaggio da idroclorotiazide sono aumento della diuresi, depressione della coscienza (incluso il coma), convulsioni, paresi, aritmie cardiache ed insufficienza renale.

La bradicardia o estese reazioni vagali devono essere trattate con la somministrazione di atropina.

Se è stata somministrata anche digitale, l'ipokaliemia può accentuare le aritmie cardiache.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

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

Questo è un prodotto di associazione a dosi fisse contenete il lisinopril, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e l'idroclorotiazide, un diuretico tiazidico. Entrambi i costituenti hanno meccanismi d'azione complementari ed esercitano un effetto antipertensivo additivo.

### **Lisinopril**

Lisinopril è un inibitore della peptidil dipeptidasi. Esso inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), che catalizza la conversione dell'angiotensina I al peptide vasoconstrictore, angiotensina II. L'angiotensina II stimola anche la secrezione dell'aldosterone nella corteccia surrenale. L'inibizione dell'ACE causa diminuzione delle concentrazioni di angiotensina II la quale porta a minore attività vasopressoria e minore secrezione dell'aldosterone. Quest'ultimo può portare ad un aumento della concentrazione del potassio sierico.

Sebbene si pensi che il meccanismo attraverso il quale il lisinopril abbassa la pressione sanguigna sia principalmente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il lisinopril ha un effetto antiipertensivo anche nei pazienti con ipertensione da bassa renina. L'ACE è identico alla chininasi II, un enzima che degrada la bradichinina. La bradichinina è un potenziale peptide vasodilatatore, e non è stato ancora spiegato fino a che punto il livello aumentato giochi un ruolo negli effetti terapeutici del lisinopril.

### **Sicurezza clinica ed efficacia**

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

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

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

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

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

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

### **Idroclorotiazide**

L'idroclorotiazide è un diuretico ed un antiipertensivo. Esso influenza il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti nella sezione tubulare distale del rene ed aumenta l'escrezione di sodio e di cloruri in quantità all'incirca equivalenti. La natriuresi può essere accompagnata da una certa perdita di potassio e di bicarbonato. Il meccanismo dell'effetto antiipertensivo delle tiazidi è sconosciuto. Di solito le tiazidi non influenzano la pressione sanguigna normale.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

La somministrazione concomitante di lisinopril ed idroclorotiazide ha un effetto modesto o nullo sulla biodisponibilità di entrambi i farmaci. La compressa combinata è bioequivalente alla somministrazione concomitante dei attivi singoli componenti.

## Lisinopril

### *Assorbimento*

A seguito della somministrazione orale del lisinopril, si ottengono le concentrazioni sieriche al picco entro circa 7 ore, sebbene nei pazienti con infarto del miocardio acuto ci sia stata una tendenza ad un piccolo ritardo del tempo necessario a raggiungere le concentrazioni sieriche al picco. In base al recupero urinario, la misura media di assorbimento del lisinopril è approssimativamente del 25% con una variabilità tra i pazienti del 6-60% nell'intervallo di dosi studiato (5-80 mg). Nei pazienti con insufficienza cardiaca la biodisponibilità assoluta è ridotta approssimativamente del 16%. L'assorbimento del lisinopril non è influenzato dalla presenza di cibo.

### *Distribuzione*

Il lisinopril sembra non essere legato alle proteine sieriche tranne che all'enzima di conversione dell'angiotensina circolante (ACE).

Studi nei ratti indicano che il lisinopril passa scarsamente attraverso la barriera ematoencefalica.

### *Eliminazione*

Lisinopril non è sottoposto al metabolismo e il farmaco assorbito è escreto interamente immodificato nelle urine.

A dosi multiple, il lisinopril mostra un'emivita effettiva di accumulo di 12,6 ore. La clearance del lisinopril nei soggetti sani è approssimativamente di 50 ml/min. La diminuzione delle concentrazioni sieriche mostra una fase terminale prolungata, che non contribuisce all'accumulo del farmaco. Questa fase terminale probabilmente rappresenta un legame saturabile con gli ACE e non è proporzionale alla dose.

### *Compromissione epatica*

La compromissione della funzione epatica in pazienti con cirrosi ha causato una diminuzione nell'assorbimento del lisinopril (circa del 30% come determinato dal recupero urinario) ma in un aumento nella esposizione (approssimativamente del 50%) rispetto a soggetti sani dovuta a una diminuzione della clearance.

### *Compromissione renale*

Una funzione renale compromessa diminuisce l'eliminazione del lisinopril, che è escreto attraverso i reni, ma questa diminuzione diventa clinicamente importante solo quando la velocità di filtrazione glomerulare è al di sotto dei 30 ml/min.

**Tabella 1 Parametri farmacocinetici del lisinopril in differenti gruppi di pazienti con compromissione renale dopo somministrazione di un dose multipla di 5 mg.**

<b>Funzione renale misurata dalla clearance della creatinina</b>	<b>n</b>	<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	<b>T<sub>max</sub> (hr)</b>	<b>AUC (0-24 ore) (ng/h/ml)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (ore)</b>
>80 ml/min	6	40,3	6	492+/-172	6,0+/-1,1
30 - 80 ml/min	6	36,6	8	555+/-364	11,8+/-1,9
5 - 30 ml/min	6	106,7	8	2228+/-938	19,5+/-5,2

Con una clearance della creatinina di 30-80 ml/min, l'AUC media è aumentata solo del 13% mentre è stato osservato un aumento di 4-5 volte dell'AUC media con clearance della creatinina di 5-30 ml/min. Il lisinopril può essere rimosso attraverso la dialisi. Durante 4 ore di emodialisi, le concentrazioni di lisinopril nel plasma diminuiscono in media del 60% con una clearance dialitica tra 40 e 55 ml/min.

### *Insufficienza cardiaca*

Rispetto ai soggetti sani, i pazienti con insufficienza cardiaca hanno una esposizione maggiore al lisinopril (un aumento dell'AUC in media del 125%), ma sulla base del recupero urinario del lisinopril, c'è un assorbimento ridotto approssimativamente del 16% rispetto ai pazienti sani.

#### *Anziani*

Rispetto ai soggetti giovani, i pazienti anziani mostrano livelli più alti nel plasma e valori più alti dell'AUC (aumentati di circa il 60%).

#### **Idroclorotiazide**

Se si monitorano i livelli del plasma per almeno 24 ore, si osserva la variazione dell'emivita tra 5,6 e 14,8 ore.

Almeno il 61% della dose somministrata è eliminata immodificata entro 24 ore. Gli effetti diuretici cominciano entro le 2 ore seguenti la somministrazione orale dell'idroclorotiazide, la concentrazione plasmatica al picco è raggiunta dopo 4 ore. La durata dell'effetto è di 6-12 ore. L'idroclorotiazide passa la placenta ma non la barriera ematoencefalica.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Lisinopril ed idroclorotiazide sono entrambi farmaci per i quali è stata ottenuta un'ampia esperienza clinica, sia da soli, sia in associazione. Tutte le informazioni pertinenti per il prescrittore sono fornite altrove in questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Ogni compressa contiene:

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Sodio laurilsolfato

Cellulosa microcristallina (E460)

Amido pregelatinizzato

Calcio idrogenato fosfato di-idrato

Mannitolo (E421)

Croscarmellosa sodica

Povidone (K29/32)

Ossido di ferro rosso (E172) (solo nella compressa da 10 mg/12,5 mg)

Ossido di ferro giallo (E172) (solo nella compressa da 10 mg/12,5 mg)

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

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 alluminio/alluminio (formati a freddo): 14, 28 compresse.

Blister alluminio/alluminio (formati a freddo) con unità perforate: 28 x 1 compressa.

Blister in PVC/PVdC/Aluminio: 14, 28 compresse.

Blister in PVC/PVdC/Aluminio: con unità perforate: 28 x 1 compressa.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Mylan S.p.a.  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano

**8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 041509011  
AIC n. 041509023  
AIC n. 041509035  
AIC n. 041509047  
AIC n. 041509050  
AIC n. 041509062

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

16 Aprile 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**