

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 20 / 12,5 mg compresse

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 20 + 12,5 mg compresse:  
Ogni compressa contiene lisinopril diidrato corrispondente a 20 mg di lisinopril e 12,5 mg di idroclorotiazide.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa

LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 20 + 12,5 mg compresse: compressa di colore bianco, rotonda, biconvessa, incisa (diametro di 8mm). Con impresso LH su un 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 e IDROCLOROTIAZIDE GERMED è indicato in pazienti per i quali la pressione sanguigna non è adeguatamente controllata dal lisinopril da solo.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Uso Orale.

Le compresse devono essere assunte con una sufficiente quantità di liquido (ad es. un bicchiere d'acqua).

L'associazione a dose fissa non è adatta all'inizio della terapia.

È raccomandata una titolazione individuale della dose dei componenti. Quando clinicamente appropriato, può essere considerato il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

#### Adulti:

La dose abituale di LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE GERMED 20 / 12,5 mg compresse è di 1 compressa una volta al giorno.

Come per tutti gli altri medicinali assunti una volta al giorno, LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE GERMED deve essere assunto approssimativamente alla stessa ora ogni giorno.

#### *Dose nell'insufficienza renale*

L'associazione di lisinopril/idroclorotiazide è controindicata nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30ml/min).

Nei pazienti con clearance della creatinina tra 30 e 80 ml/min LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE GERMED può essere usato solo dopo titolazione dei singoli componenti.

La dose iniziale raccomandata di lisinopril in monoterapia è 5-10 mg.

#### *Terapia diuretica precedente:*

Dopo la dose iniziale di LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE GERMED può verificarsi ipotensione sintomatica; ciò è più probabile che accada nei pazienti che hanno subito una perdita di volume e/o sale in conseguenza di una precedente terapia diuretica. La terapia diuretica deve essere interrotta 2 o 3 giorni prima dell'inizio della terapia con LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE GERMED. Se ciò non fosse possibile, il trattamento deve essere iniziato con una dose di 5 mg di lisinopril da solo.

#### *Uso in bambini e adolescenti:*

L'uso di LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE GERMED non è raccomandato nei bambini o adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

#### *Uso negli anziani:*

Negli studi clinici l'efficacia e la tollerabilità di lisinopril e idroclorotiazide (somministrati in concomitanza) sono identiche nei pazienti ipertesi anziani e nei più giovani.

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

#### *Ipotensione sintomatica*

Nei pazienti con ipertensione non complicata si osserva raramente ipotensione sintomatica ma è più probabile che si verifichi in pazienti che hanno subito una perdita di volume per es. attraverso una terapia diuretica, per restrizione di sali nella dieta, per dialisi, per diarrea o vomito, o con una grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8). In tali pazienti si devono effettuare controlli periodici degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati.

Nei pazienti con elevato rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'aggiustamento posologico sono da monitorare attentamente. Particolare attenzione

va rivolta ai pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari, nei quali una eccessiva caduta della pressione arteriosa può causare un infarto miocardico o un evento cerebrovascolare.

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

Lisinopril e /idroclorotiazide deve essere usato con cautela in pazienti con stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica, analogamente ad altri vasodilatatori.

#### *Insufficienza renale*

I tiazidici possono non essere i diuretici appropriati nel trattamento di pazienti con insufficienza renale e sono inefficaci a valori di clearance della creatinina di 30 ml/min o meno (cioè in presenza di insufficienza renale moderata o grave).

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

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o con stenosi dell'arteria renale di un rene solitario, che sono stati trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, sono stati osservati incrementi dei livelli di urea ematica e della creatinina sierica di solito reversibili dopo la sospensione della terapia. Ciò è particolarmente probabile nei pazienti con insufficienza renale. Se è presente anche ipertensione renovascolare si ha un aumentato rischio di ipotensione grave e insufficienza renale. In questi pazienti, il trattamento deve essere iniziato sotto stretta supervisione medica con basse dosi e un'attenta titolazione della dose. Siccome il trattamento con diuretici può essere un fattore che contribuisce agli effetti sopraindicati, la funzionalità renale deve essere monitorata durante la prima settimana della terapia con Lisinopril / idroclorotiazide.

Alcuni pazienti ipertesi senza un'apparente patologia vascolare renale preesistente hanno sviluppato aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica, di solito modesti e transitori, specialmente quando lisinopril è stato somministrato in associazione con un diuretico. Qualora si verificasse tale condizione in corso di terapia con Lisinopril / idroclorotiazide l'associazione deve essere sospesa. Il ripristino della terapia è possibile a dosaggio ridotto oppure entrambi i componenti possono essere usati appropriatamente da soli.

#### *Terapia diuretica precedente*

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

#### *Trapianto renale*

Poiché non esiste nessuna esperienza con pazienti che hanno subito di recente un trapianto di reni, questa associazione non deve essere usata.

#### *Reazioni anafilattoidi in pazienti emodializzati*

L'uso di lisinopril/idroclorotiazide non è indicato nei pazienti che richiedono dialisi per insufficienza renale.

Sono state segnalate reazioni anafilattoidi in pazienti sottoposti a certe procedure emodialitiche (es. con membrane ad alto flusso AN 69 e durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) eseguite con colonne di destran-solfato) e trattati in concomitanza con ACE-inibitori. Per questi pazienti deve essere considerata la possibilità di utilizzare differenti tipi di membrana da dialisi o differenti tipi di agenti antipertensivi.

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

In rare occasioni, i pazienti che assumono ACE inibitori durante l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato hanno sviluppato reazioni anafilattoidi tali da risultare in pericolo di vita. Tali sintomi possono essere evitati sospendendo la terapia prima di ogni seduta di aferesi.

#### *Epatopatia*

I tiazidici devono essere usati con cautela in pazienti con funzione epatica compromessa o un'epatopatia progressiva, in quanto minime alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono precipitare in coma epatico (vedere paragrafo 4.3). 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. Il 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 lisinopri/idroclorotiazide ed essere sottoposti ad un adeguato follow-up medico.

#### *Chirurgia/anestesia*

In pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore o durante anestesia con agenti che producono ipotensione, lisinopril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria al rilascio compensatorio di renina. Qualora si verifichi ipotensione attribuibile a questo meccanismo, può essere corretta mediante espansione della volemia.

#### *Effetti metabolici ed endocrini*

La terapia con ACE-inibitori e tiazidi può alterare la tolleranza al glucosio. Può rendersi necessario un aggiustamento della dose di antidiabetici, inclusa l'insulina.

Nei pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o con insulina, i livelli della glicemia devono essere attentamente monitorati durante il primo mese di trattamento con un ACE inibitore.

Il diabete mellito latente può manifestarsi durante la terapia tiazidica.

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

In alcuni pazienti il trattamento con tiazidici può precipitare un'iperuricemia e/o gotta. Lisinopril può, tuttavia, indurre un aumento dell'acido urico nelle urine e di conseguenza attenuare l'effetto iperuricemico dell'idroclorotiazide.

#### *Squilibrio elettrolitico*

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

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono causare squilibrio idrico e elettrolitico (ipopotassiemia, iponatriemia e alcalosi ipocloremica). I segni indicatori dello squilibrio idrico o elettrolitico sono secchezza della bocca, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, crampi o dolore muscolare, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastro-intestinali tipo nausea e vomito. Iponatremia da diluizione può verificarsi in pazienti edematosi nella stagione calda. Un deficit di cloruro è generalmente lieve e non richiede trattamento. I tiazidici hanno dimostrato di aumentare l'escrezione urinaria di magnesio, che può risultare in ipomagnesiemia.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e causare aumenti lievi ed intermittenti della calcemia. Un'ipercalcemia marcata può svelare un iperparatiroidismo asintomatico. I tiazidi devono essere sospesi prima che vengano effettuati i test di funzionalità paratiroidea.

#### *Ipersensibilità/Angioedema*

Raramente nei pazienti trattati con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso lisinopril sono stati segnalati angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe. Ciò può verificarsi in qualsiasi momento nel corso della terapia. In tali casi, lisinopril deve essere interrotto prontamente e devono essere istituiti un trattamento e un monitoraggio appropriati per assicurare una completa remissione dei sintomi prima della dimissione dei pazienti. Anche nei casi in cui è coinvolto il gonfiore della sola lingua, senza disturbi respiratori, i pazienti possono richiedere un'osservazione prolungata perché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente, sono stati riportati casi fatali a causa di angioedema associato all'edema laringeo o edema della lingua. I pazienti con coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, possono avere un'ostruzione alle vie aeree, specialmente in quelli con un'anamnesi di operazioni chirurgiche alle vie aeree.

In questi casi deve essere subito somministrata una terapia d'emergenza. Ciò può includere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

Il paziente deve essere tenuto sotto stretta supervisione medica fino a che si sia verificata la completa e prolungata guarigione dai sintomi.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano una frequenza più alta di angioedema nei pazienti neri rispetto ai pazienti non neri.

Pazienti con un'anamnesi di angioedema non correlata alla terapia con un ACE inibitore possono essere ad aumentato rischio di angioedema per tutto il tempo che ricevono un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3).

In pazienti che assumono tiazidici, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità con o senza anamnesi positiva per gli episodi allergici o asma bronchiale. Con l'uso di tiazidici è stata riportata esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

#### *Desensibilizzazione*

Pazienti che hanno ricevuto ACE-inibitori durante un trattamento desensibilizzante (es. hymenoptera venom) hanno sofferto di reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti queste reazioni sono state evitate quando l'ACE-inibitore era stato temporaneamente sospeso, ma sono ricomparse dopo che il farmaco era stato inavvertitamente risomministrato.

#### *Neutropenia/Agranulocitosi*

In pazienti trattati con ACE inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con normale funzionalità renale e senza altri fattori complicanti, raramente si verifica neutropenia. Neutropenia e agranulocitosi sono reversibili dopo interruzione degli ACE inibitori. Lisinopril deve essere usato con estrema cautela nei pazienti con malattia vascolare del collagene, terapia immunosoppressiva, trattamento con allopurinolo o procainamide, o una combinazione di questi fattori di complicazione, in particolar modo se c'è una preesistente compromissione della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti sviluppano gravi infezioni, che in pochi casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se Lisinopril è usato in questi pazienti, è raccomandato un

monitoraggio periodico della conta dei globuli bianchi e i pazienti devono essere avvertiti di riferire qualsiasi segno di infezione.

*Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario:*

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso.

I sintomi comprendono insorgenza acuta di diminuita acuità visiva o dolore oculare e in genere si manifestano da poche ore fino a settimane dall'inizio della somministrazione del medicinale. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso se non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nel sospendere la somministrazione del medicinale il prima possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Un'anamnesi di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline possono può considerarsi fattore di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso.

*Razza*

Gli inibitori degli enzimi di conversione dell'angiotensina causano una frequenza più elevata di angioedema in pazienti neri rispetto ai non neri.

Come con altri ACE inibitori, Lisinopril può essere meno efficace nel diminuire la pressione sanguigna nei pazienti neri rispetto ai non neri, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di stati con ridotti livelli di renina nella popolazione nera ipertesa.

*Tosse*

Con l'uso di ACE-inibitori è stata segnalata tosse. Tipicamente la tosse è non produttiva, persistente e si risolve dopo l'interruzione della terapia. La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere considerata come parte della diagnosi differenziale di tosse.

*Litio*

Generalmente non è raccomandata l'associazione del litio con ACE-inibitori (vedere paragrafo 4.5)

*Test antidoping*

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

*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 antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

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

*Cancro della pelle non melanoma*

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto

fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

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

##### *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 e 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 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/ farmaci antireumatici (FANS)*

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 esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio nel siero, determinando un peggioramento della funzione renale. Questo effetto è di solito reversibile. 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 che includono 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 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 insufficienza 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*

C'è un aumento del rischio di tossicità da digitale associata all' 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 ipercaliemia.

#### *Sotalolo*

L'ipocaliemia indotta da tiazide può aumentare il rischio di aritmia indotta da 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 ipercaliemia.

#### *Lovastatina*

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

#### *Citostatici, immunosoppressori, procainamide*

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

#### *Capacità di guidare e di usare macchinari*

Medicinali contenenti l'associazione di lisinopril/idroclorotiazide possono avere un effetto da lieve a moderato sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari (vedere paragrafo 4.7).

## **4.6 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 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, ipercaliemia) (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 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 usato 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 usato per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza eccetto che in rare situazioni in cui nessun altro trattamento può essere usato.

#### Allattamento

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.

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

Come 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, ed anche quando l'associazione viene assunta con alcool, ma questi effetti sono legati alla suscettibilità del singolo soggetto.

### 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:

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
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.
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Molto raro	Ipoglicemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Non comuni	Alterazioni dell'umore, sindrome depressiva
Rari	Confusione mentale
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comuni	Capogiri, cefalea, sincope
Non comuni	Parestesie, vertigini, alterazione del gusto, disturbi del sonno
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comuni	Infarto miocardico o accidente cerebrovascolare, talora secondari a ipotensione eccessiva nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4.), palpitazioni, tachicardia
<b>Patologie vascolari</b>	
Comuni	Effetti ortostatici (incluso ipotensione ortostatica)
Non comuni	Sindrome di Raynaud
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comuni	Tosse (vedere paragrafo 4.4)
Non comuni	Rinite
Molto rari	Broncospasmo, sinusite, alveolite allergica/polmonite eosinofila.
<b>Patologie gastrointestinali</b>	

Comuni	Diarrea, vomito.
Non comuni	Nausea, dolore addominale ed
Raro	indigestione. Bocca secca.
Molto rari	Pancreatite, angioedema intestinale.
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non comuni	Enzimi epatici e bilirubina elevati.
Molto rari	Epatite epatocellulare o colestatica, ittero, insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4) *.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
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**
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Comuni	Disfunzione renale
Rari	Uremia, danno renale acuto.
Molto rari	Oliguria/anuria.
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Non comuni	Impotenza.
Raro	Ginecomastia.
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comuni	Astenia, affaticamento.
<b>Esami diagnostici</b>	
Non comuni	Aumenti dell'urea ematica, aumenti della creatinina sierica, ipercaliemia.
Raro	Iponatriemia.

\* Molto raramente è stato segnalato che in alcuni pazienti l'insorgenza indesiderata di epatite è evoluta in danno 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** (frequenza non nota)

<b>Infezioni e infestazioni</b>	Sialodenite
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, anemia emolitica, mielosoppressione.
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Anoressia, iperglicemia, glicosuria, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (incluse iponatriemia e ipocaliemia), aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi, gotta
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Irrequietezza, depressione, disturbi del sonno.
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Perdita dell'appetito, parestesia, stordimento.
<b>Patologie dell'occhio</b>	Xantopsia, visione offuscata transitoria, effusione coroidale
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Vertigini
<b>Patologie cardiache</b>	Ipotensione posturale
<b>Patologie vascolari</b>	Angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea).
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Sofferenza respiratoria (inclusi polmonite ed edema polmonare).
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Irritazione gastrica, diarrea, stipsi, pancreatite.
<b>Patologie epatobiliari</b>	Ittero (ittero colestatico intraepatico).
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Reazioni di fotosensibilità, eruzione cutanea, lupus eritematoso cutaneo con reazioni simili alla riattivazione di lupus eritematoso, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, orticaria, reazioni anafilattiche, necrolisi epidermica tossica.
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Spasmi muscolari, debolezza muscolare.
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Disfunzione renale, nefrite interstiziale.
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Febbre, debolezza.
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

*Descrizione di reazioni avverse selezionate*

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

#### **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, danno 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 e danno renale.

La bradicardia o estese reazioni vagali devono essere trattate con la somministrazione di atropina. Se è stata somministrata anche digitale, l'ipocaliemia può accentuare le aritmie cardiache.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori e diuretici, codice ATC: C 09 BA 03

LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE GERMED è una associazione di lisinopril, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, e idroclorotiazide, un diuretico tiazidico. Entrambi i componenti hanno una modalità d'azione complementare, ed esercitano un effetto antiipertensivo additivo.

##### *Lisinopril*

Lisinopril è un inibitore della peptidil dipeptidasi. 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 nel plasma che porta a minore attività vasoconstrictrice e minore secrezione di aldosterone. Quest'ultimo può portare ad aumento della concentrazione del potassio sierico.

Sebbene si pensi che il meccanismo attraverso il quale lisinopril abbassi la pressione sanguigna sia principalmente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, è stato dimostrato che lisinopril ha anche un effetto antiipertensivo 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 di lisinopril.

### *Idroclorotiazide*

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico che agisce attraverso l'inibizione del riassorbimento di sodio nel segmento diluente corticale dei tubuli renali. Ciò aumenta l'escrezione di sodio e di cloruri nelle urine e, in misura minore, l'escrezione del potassio e del magnesio aumentando così la diuresi ed esercitando un effetto antiipertensivo.

Quando viene associata ad altri antiipertensivi, può verificarsi una riduzione additiva della pressione sanguigna.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa  $\geq 50 000$  mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato ( $\sim 25 000$  mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta ( $\sim 100 000$  mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### ***Lisinopril***

#### *Assorbimento*

A seguito della somministrazione orale di lisinopril, si ottengono le concentrazioni sieriche massime 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 massime. In base al recupero urinario, l'assorbimento medio del lisinopril è approssimativamente del 25% con una variabilità tra i pazienti del 6-60% nell'intervallo di dosi studiato (5-80mg). 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*

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

### *Compromissione epatica*

La compromissione della funzionalità epatica in pazienti con cirrosi ha causato una diminuzione nell'assorbimento di 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 funzionalità renale compromessa diminuisce l'eliminazione di 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. Nell'insufficienza renale da media a moderata (clearance della creatinina 30-80ml/min) l'AUC media è aumentata solo del 13% mentre è stato osservato un aumento di 4.5 volte dell'AUC media nel caso di insufficienza renale grave (clearance della creatinina 5-30ml/min).

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 a lisinopril (un aumento dell'AUC in media del 125%), ma sulla base del recupero urinario di lisinopril, c'è un assorbimento ridotto approssimativamente del 16% rispetto ai pazienti sani.

### *Anziani*

Rispetto ai soggetti giovani, i pazienti anziani mostrano concentrazioni più alte 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, la concentrazione plasmatica massima 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**

I dati pre-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno.

In studi sugli animali gli ACE inibitori influiscono sull'ultima fase dello sviluppo fetale, causando morte fetale e difetti congeniti, interessando in particolare il cranio. Sono state segnalate anche fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e pervietà del dotto arterioso.

Queste anomalie dello sviluppo si pensa possano essere in parte dovute all'azione diretta degli ACE inibitori sul sistema renina-angiotensina fetale e in parte dovute a ischemia derivante dall'ipotensione materna e dalla diminuzione del flusso sanguigno nella placenta fetale e apporto di ossigeno e nutrienti al feto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**



Mannitolo  
Calcio idrogeno fosfato diidrato  
Amido di mais pregelatinizzato  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C

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

Blister (PVC/PVDC-Alluminio). I blister sono trasparenti.  
Contenitore per compresse (PP) con essiccante e chiusura a scatto (LDPE).

*Confezioni:*

Blister in PVC/PVDC/Al: 10, 14, 28, 30, 50, 98, 100, 50 x 1 (monodose) o 100 x 1 (monodose) compresse  
Contenitore in PP: 100 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>**

Nessuna istruzione particolare.

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

GERMED Pharma S.r.l.  
Via Venezia, 2  
20834 Nova Milanese (MB)  
Italia

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

AIC n. 038606012 - 20 mg/12,5 mg compresse - 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 038606024 - 20 mg/12,5 mg compresse - 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 038606036 - 20 mg/12,5 mg compresse - 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 038606048 - 20 mg/12,5 mg compresse - 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 038606051 - 20 mg/12,5 mg compresse - 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 038606063 - 20 mg/12,5 mg compresse - 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC n. 038606075 - 20 mg/12,5 mg compresse - 50x1 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 038606087 - 20 mg/12,5 mg compresse - 100x1 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 038606099 - 20 mg/12,5 mg compresse - 100 compresse in contenitore PP

AIC n. 038606101 - 20 mg/12,5 mg compresse - 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL

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

Determinazione del 15.04.2009 GU 104 del 07.05.2009/Rinnovo: 20.12.2009

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

Agenzia Italiana del Farmaco