RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENSOR 20 mg + 12,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:
Principi attivi: lisinopril diidrato 21,78 mg (equivalente a 20 mg di lisinopril anidro) + idroclorotiazide 12,5 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

ENSOR è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti per i quali è appropriata una terapia di associazione.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Ipertensione essenziale
Il dosaggio usuale è di una compressa somministrata una volta al giorno. Come per altri farmaci somministrati una volta al giorno ENSOR deve essere assunto circa alla stessa ora.
In generale se l'effetto terapeutico desiderato non viene ottenuto entro 2-4 settimane il dosaggio può essere aumentato a 2 compresse somministrate in una singola dose giornaliera.

Dosaggio nell'insufficienza renale
I tiazidici possono risultare diuretici inappropriati per l'uso in pazienti con compromissione renale e sono inefficaci a valori di clearance della creatinina di 30 ml/min o inferiori (cioè in presenza di insufficienza renale moderata o grave). ENSOR non si deve utilizzare come terapia iniziale in pazienti con insufficienza renale.
In pazienti con clearance della creatinina >30 e <80 ml/min ENSOR deve essere utilizzato solo dopo titolazione dei singoli componenti.
Quando impiegato da solo, la dose iniziale di lisinopril raccomandata nell'insufficienza renale lieve è di 5-10 mg.

Terapia diuretica precedente
Dopo la dose iniziale di ENSOR si può avere ipotensione sintomatica; ciò è più probabile che accada in pazienti ipovolemici e/o sodio depleti in conseguenza di una precedente terapia diuretica. La terapia diuretica deve essere sospesa per 2-3 giorni prima di iniziare la terapia con ENSOR. Se ciò non fosse possibile, il trattamento deve essere iniziato con lisinopril da solo, alla dose di 5 mg.

Bambini
Non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia di ENSOR nei bambini.

Uso negli anziani
Negli studi clinici l'efficacia e la tollerabilità del lisinopril e dell'idroclorotiazide somministrate insieme erano simili sia negli anziani che nei pazienti ipertesi più giovani.
Lisinopril, entro un range di dosaggio giornaliero di 20-80 mg, è stato egualmente efficace nei pazienti ipertesi anziani (65 anni o più) e in quelli non anziani. In pazienti ipertesi anziani la monoterapia con lisinopril è stata efficace nel ridurre la pressione arteriosa diastolica come quella con idroclorotiazide o atenololo.
Negli studi clinici, l'età non ha influenzato la tollerabilità di lisinopril.

4.3. Controindicazioni

- Storia di ipersensibilità al lisinopril, ad uno qualsiasi degli eccipienti oppure ad altri ACE-inibitori.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- L'uso concomitante di ENSOR con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Anuria.
- Precedenti di ipersensibilità all'idroclorotiazide o ad altri sulfonamidici.
- Edema angioneurotico correlato a precedente terapia con un ACE inibitore.
- Edema angioneurotico ereditario/idiopatico.
- Grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min).
- Grave compromissione della funzionalità epatica.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Lisinopril

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

Ipotensione sintomatica
Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. In pazienti ipertesi in terapia con lisinopril, l'ipotensione è più probabile che si verifichi se il paziente è volume-depleto, ad esempio a seguito di terapia diuretica, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito o con grave ipertensione renino-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Ipotensione sintomatica è stata osservata in pazienti con scompenso cardiaco, associato o meno a insufficienza renale. Ciò è più probabile che avvenga in pazienti affetti da scompenso cardiaco di entità più grave, come rispecchiato dalla somministrazione di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatriemia o dalla compromissione della funzionalità renale. Nei pazienti con elevato rischio di ipotensione sintomatica l'inizio della terapia e l'aggiustamento posologico sono da monitorare attentamente. Analoghe considerazioni valgono per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari, nei quali un'eccessiva caduta della pressione arteriosa può portare a un infarto miocardico o a un evento cerebrovascolare.

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

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

Stenosi della valvola aortica e mitralica/cardiomiopatia ipertrofica
Al pari degli altri ACE inibitori, lisinopril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitralica e ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro, quali la stenosi aortica o la cardiomiopatia ipertrofica.

Compromissione della funzione renale
Vedere paragrafo 4.2.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in monorene, trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, è stato osservato aumento dell'azotemia e della creatinina sierica, generalmente reversibile all'interruzione del trattamento. Ciò è probabile soprattutto in pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare aumenta il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico con posologie ridotte e accuratamente titolate. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, la somministrazione di diuretici deve essere interrotta e la funzionalità renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con lisinopril.

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

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

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

Molto raramente sono stati riportati eventi fatali dovuti ad angioedema associato ad edema della laringe o della lingua. Nei pazienti in cui siano interessate la lingua, la glottide o la laringe, si possono avere ostruzione delle vie aeree, specialmente quelli con un pregresso chirurgico alle vie aeree. In questi casi deve essere prontamente somministrata un'appropriata terapia di emergenza. In tal caso si deve prevedere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere posto sotto stretta sorveglianza medica fino a completa e prolungata risoluzione dei sintomi.

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

Pazienti con antecedente di angioedema non correlato al trattamento con ACE inibitori possono presentare un rischio maggiore di comparsa di angioedema quando trattati con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni anafilattoidi nei pazienti in emodialisi
Sono state riportate reazioni anafilattoidi nei pazienti in dialisi con membrane ad alto flusso (es. AN69) e trattati contemporaneamente con un ACE inibitore. Per questi pazienti dovrebbe essere preso in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di agenti antiipertensivi.

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

Desensibilizzazione
In pazienti in terapia con ACE inibitori sottoposti a un trattamento desensibilizzante (p.e. veleno di imenotteri) sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti tali reazioni sono state prevenute sospendendo temporaneamente il trattamento con ACE inibitori, ma sono ricomparse dopo che il farmaco era stato inavvertitamente risomministrato.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

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

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

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

Iperpotassiemia
In alcuni pazienti in terapia con ACE inibitori, lisinopril incluso, è stato segnalato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio. I pazienti a rischio di comparsa di iperpotassiemia sono quelli affetti da insufficienza renale, diabete mellito o trattati contemporaneamente con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; pazienti in trattamento con altri farmaci che provocano un aumento del potassio plasmatico (p.e. eparina). Se l'uso concomitante dei farmaci sopra menzionati è ritenuto appropriato, si raccomanda un controllo regolare del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici
In pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina, è necessario un attento monitoraggio della glicemia durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.5).

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

Gravidanza
La terapia con ACE-inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti 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).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 19/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Idroclorotiazide

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

Compromissione della funzionalità epatica
I tiazidici devono essere usati con prudenza in pazienti con funzionalità epatica compromessa o malattia epatica progressiva: minime alterazioni del bilancio idrico-elettrolitico possono infatti precipitare il coma epatico (vedere paragrafo 4.3).

Effetti metabolici ed endocrini
La terapia con diuretici tiazidici può ridurre la tolleranza del glucosio. Nei pazienti diabetici possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio dell'insulina o degli ipoglicemizzanti orali. Un diabete mellito latente può diventare palese durante la terapia con tiazidici.
Aumenti nei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati alla terapia diuretica a base di tiazidici. In alcuni pazienti trattati con diuretici tiazidici può manifestarsi iperuricemia o svilupparsi una gotta manifesta.

Squilibrio elettrolitico
Come per qualsiasi paziente in terapia con diuretici, si deve eseguire la determinazione periodica degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati.
I tiazidici, incluso l'idroclorotiazide, possono provocare squilibrio idrico e elettrolitico (ipopotassiemia, iponatriemia e alcalosi ipocloremica). I segni premonitori dello squilibrio idrico o elettrolitico sono secchezza delle fauci, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, agitazione, crampi o dolore muscolare, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastro-intestinali tipo nausea e vomito.

Benché sia possibile che si sviluppi ipopotassiemia in seguito all'uso di diuretici tiazidici, l'impiego concomitante di lisinopril può ridurre l'ipopotassiemia indotta dai diuretici. Il rischio di ipopotassiemia è più elevato nei pazienti con cirrosi epatica, in quelli che hanno una brusca diuresi, un inadeguato consumo orale di elettroliti e in coloro che seguono una terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).
Nella stagione calda è possibile che i pazienti edematosi manifestino iposodiemia. Un deficit di cloruri è normalmente lieve e non necessita di trattamento.
I tiazidici possono ridurre l'escrezione di calcio urinario e causare un innalzamento lieve ed intermittente del calcio sierico anche in assenza di noti disturbi del metabolismo del calcio. Una rilevante ipercalcemia può essere la prova di un iperparatiroidismo nascosto. I tiazidici devono venire sospesi prima di eseguire i test per la funzione paratiroidea. È stato dimostrato che i tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, portando così ad ipomagnesiemia.

Test anti-doping
L'idroclorotiazide contenuto in questo medicinale può dare un risultato analitico positivo nel test anti-doping.

Altri
Si possono verificare reazioni di ipersensibilità nei pazienti con o senza episodi di allergie o asma bronchiale. È stata segnalata la possibilità di esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

Lisinopril/Idroclorotiazide

Ipotensione e squilibrio idro/elettrolitico:
Successivamente alla somministrazione della prima dose di lisinopril/idroclorotiazide può talvolta manifestarsi ipotensione sintomatica. Le probabilità che si manifesti ipotensione in pazienti ipertesi sono maggiori in presenza di squilibrio idrico o elettrolitico, ad es. riduzione della volemia, iponatriemia, alcalosi ipocloremica, ipomagnesemia o ipokaliemia, alterazioni che possono verificarsi a causa di una terapia diuretica, per restrizione salina nella dieta, per dialisi o durante episodi intercorrenti di diarrea o vomito. In tali pazienti si devono effettuare controlli periodici degli elettroliti sierici.

L'avviamento della terapia e l'adattamento del dosaggio in pazienti maggiormente a rischio di sviluppare ipotensione sintomatica devono avvenire sotto attenta supervisione medica.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Particolare considerazione deve essere posta quando la terapia è somministrata a pazienti con cardiopatia o cerebropatia ischemica, dato che un'eccessiva caduta della pressione arteriosa potrebbe provocare un infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in clinostatismo e infuso con soluzione fisiologica per via endovenosa. Una risposta ipotensiva transitoria non costituisce una controindicazione ad ulteriori dosi di farmaco. 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.

Come nel caso di altri vasodilatatori si richiede cautela quando lisinopril/idroclorotiazide viene somministrato a pazienti affetti da stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

Compromissione della funzionalità renale
I tiazidici sono inefficaci a valori di clearance della creatinina inferiori a 30 ml/min (cioè in presenza di insufficienza renale moderata o grave) (vedere paragrafo 4.3).
ENSOR non deve essere somministrato a pazienti con una clearance della creatinina di 30-80 ml/min finché la titolazione dei singoli componenti non abbia prima dimostrato la necessità di dosi presenti nella compressa dell'associazione.
In alcuni pazienti senza una definita patologia renovascolare preesistente, quando lisinopril è stato somministrato in concomitanza a un diuretico, si sono verificati aumenti solitamente lievi e transitori dell'azotemia e della creatininemia. 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, se il caso lo richiede, entrambi i componenti possono essere usati appropriatamente da soli.

Rischio di ipopotassiemia
L'associazione di un ACE inibitore e di un tiazidico non esclude l'insorgenza di ipopotassiemia. È necessario effettuare regolari controlli del potassio.

Neutropenia/agranulocitosi
La combinazione di lisinopril e idroclorotiazide a dose fissa deve essere sospesa in caso di evidente o sospetta neutropenia (neutrofili inferiori a 1000/mm^3).

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Di seguito sono segnalate le interazioni tra ENSOR compresse, altri ACE-inibitori o medicinali contenenti idroclorotiazide.

Lisinopril

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

Diuretici
L'aggiunta di un diuretico alla terapia di un paziente già in trattamento con lisinopril comporta solitamente un effetto antipertensivo aggiuntivo.

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

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) incluso l'acido acetilsalicilico a posologie di 3 g/die
La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antiipertensivo di un ACE-inibitore. FANS e ACE-inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e possono portare ad un deterioramento della funzionalità renale. Tali effetti sono generalmente reversibili. Raramente, potrebbe manifestarsi un'insufficienza renale acuta, specialmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa, quali gli anziani o i pazienti disidratati.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

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

Nitrati, acido acetil-salicilico, trombolitici e/o beta-bloccanti
Lisinopril può essere somministrato contemporaneamente all'acido acetilsalicilico (dosi cardiologiche), ai trombolitici, ai beta-bloccanti e/o ai nitrati.

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

Ciclosporina
La somministrazione concomitante di ACE-Inibitori e ciclosporina aumenta il rischio di insufficienza renale e iperpotassiemia.

Lovastatina
La somministrazione concomitante di ACE-Inibitori e lovastatina aumenta il rischio di iperpotassiemia.

Procainamide, farmaci citostatici o immunosuppressivi
L'assunzione concomitante con ACE-Inibitori può comportare un aumento del rischio di leucopenia.

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

Idroclorotiazide

Amfotericina B (parenterale), carbenoxolone, corticosteroidi, corticotropina (ACTH) o lassativi stimolanti
L'idroclorotiazide può causare squilibrio elettrolitico ed in particolare l'ipopotassiemia.

Sali di calcio
Se somministrati in concomitanza con diuretici tiazidici, possono causare un aumento dei livelli di calcio sierico conseguente ad una diminuzione di escrezione.

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

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

Miorilassanti non depolarizzanti (per es. tubocurarina cloruro)
Gli effetti di queste sostanze possono venire potenziati dall'idroclorotiazide.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Sotalolo
L'ipopotassiemia indotta dai tiazidici può aumentare il rischio delle aritmie indotte da sotalolo.

Lisinopril/Idroclorotiazide

Integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio
Sebbene negli studi clinici con ACE-Inibitori, il potassio sierico sia rimasto solitamente entro i limiti della norma, in alcuni pazienti si è verificata iperpotassiemia. I fattori di rischio per l'iperpotassiemia includono insufficienza renale, diabete mellito, e l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, triamterene e amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio. L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, particolarmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa, può portare ad un aumento significativo del potassio sierico.

Se il lisinopril viene somministrato con diuretici disperdenti potassio, l'ipopotassiemia diuretico-indotta può essere migliorata.

Litio
Durante la somministrazione concomitante di litio ed ACE-inibitori sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. L'uso concomitante di tiazidici può aumentare il rischio di tossicità da litio e aumentare la già incrementata tossicità da litio con gli ACE-inibitori. La somministrazione di Lisinopril in corso di trattamento con litio non è raccomandata, tuttavia se ritenuto necessario, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

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

4.6. Gravidanza e allattamento

Gravidanza
Ace inibitori:
L'uso di ACE-inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE-inibitori è controindicato durante il secondo 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 ad un trattamento antipertensivo alternativo, 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.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 19/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 ACE inibitori durante l'allattamento, ENSOR 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 ENSOR durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se ENSOR 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 nel caso di altri antipertensivi è possibile che la capacità di guidare e di operare su macchinari risulti compromessa. Ciò può accadere all'inizio del trattamento o quando la dose viene modificata oppure in caso di assunzione concomitante di alcool; tali effetti variano in ogni caso in base alla sensibilità individuale.
Durante la guida di veicoli o di macchinari occorre tenere in considerazione che si possono verificare vertigini o stanchezza.

4.8. Effetti indesiderati

Studi clinici
ENSOR è generalmente ben tollerato. Negli studi clinici, gli effetti indesiderati sono stati in genere di natura lieve e transitoria; nella maggior parte dei casi non è stato necessario interrompere la terapia. Gli effetti indesiderati che sono stati osservati sono stati limitati a quelli riferiti precedentemente con lisinopril o idroclorotiazide.
Uno degli effetti indesiderati di più frequente riscontro clinico è stato il capogiro che in genere ha risposto alla riduzione del dosaggio e raramente ha reso necessaria l'interruzione della terapia.
Altri effetti indesiderati sono stati: cefalea, tosse secca, faticabilità e ipotensione inclusa l'ipotensione ortostatica.
Ancora meno comuni sono stati: diarrea, nausea, vomito, secchezza delle fauci, rash, gotta, palpitazioni, disturbi toracici, crampi muscolari e debolezza, parestesia, astenia, impotenza, insufficienza renale acuta e sincope.

Post Marketing
Durante il trattamento con lisinopril e idroclorotiazide sono stati osservati e riportati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1000, <1/100), raro (≥1/10.000, < 1/1000), molto raro (<1/10.000) inclusi casi singoli.

Patologie del sistema emolinfopoietico
- Raro: anemia.
- Molto raro: depressione midollare ossea, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi, anemia emolitica.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
- Non comune: gotta.
- Raro: iperglicemia, ipokaliemia, iperuricemia, iperkaliemia.

Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici
- Comune: capogiri, che generalmente rispondono alla riduzione del dosaggio ed impongono solo raramente la sospensione della terapia, cefalea, affaticamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Non comune: parestesia, astenia.

Patologie cardiache e vascolari
- Comune: ipotensione (inclusa ipotensione ortostatica).
- Non comune: palpitazioni, dolore toracico, spasmi muscolari e debolezza muscolare.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
- Comune: tosse secca e persistente, che scompare alla sospensione della terapia.

Patologie gastrointestinali
- Non comune: diarrea, nausea, vomito, indigestione, pancreatite, secchezza delle fauci.
- Molto raro: angioedema intestinale.

Patologie epatobiliari
- Molto raro: epatite sia epatocellulare che colestatica, ittero, insufficienza epatica. Molto raramente è stato riportato che in alcuni pazienti i casi di epatite sono progrediti in insufficienza epatica. I pazienti che ricevono ENSOR nei quali si manifestano ittero o aumento marcato degli enzimi epatici, devono interrompere il trattamento con ENSOR e ricevere un appropriato controllo medico.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
- Comune: eruzione cutanea.
- Raro: ipersensibilità/edema angioneurotico: edema angioneurotico della faccia, estremità, labbra, lingua, glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4).
- Molto raro: pseudolinfoma cutaneo.

È stata riportata una sintomatologia complessa che può includere uno o più dei seguenti: febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, positività degli anticorpi antinucleari (ANA), aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES), eosinofilia e leucocitosi, rash, fotosensibilità e altre manifestazioni dermatologiche.

Patologie del sistema muscoloscheletrico del tessuto connettivo
- Comune: crampi muscolari.
- Raro: debolezza muscolare.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
- Non comune: impotenza.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
- Non comune: oppressione toracica.

Altri
Un complesso di sintomi che include uno o più dei seguenti sintomi: febbre, vasculite, mialgia, artralgia o artrite, test ANA-positivo, aumento della VES, eosinofilia, leucocitosi, rash, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Esami di laboratorio

Raramente si sono verificate alterazioni dei parametri di laboratorio clinicamente importanti. Occasionalmente sono state osservate iperglicemia, iperuricemia, iperkaliemia o ipokaliemia. È possibile un aumento delle concentrazioni ematiche di colesterolo e trigliceridi durante il trattamento con tiazidici. Lievi incrementi dell'azotemia e della creatininemia sono stati rilevati solitamente in pazienti senza segni di danno renale preesistente. Se tali aumenti si manifestano, essi sono di solito reversibili dopo la sospensione del trattamento. È stata segnalata depressione midollare che si manifesta in genere con anemia e/o trombocitopenia e/o leucopenia. Vi sono state rare segnalazioni di agranulocitosi: non è stato però possibile determinare una chiara connessione con il farmaco di associazione. Frequentemente in pazienti ipertesi sono state riferite lievi diminuzioni dell'emoglobina e dell'ematocrito, ma raramente sono state di importanza clinica a meno che non coesistesse un'altra causa di anemia. Raramente si sono avuti innalzamenti degli enzimi epatici e/o della bilirubina sierica, ma una relazione causale con lisinopril/idroclorotiazide non è stata stabilita.
Vi sono state rare segnalazioni di anemia emolitica.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Altri effetti indesiderati che sono stati riportati con i componenti e che possono essere potenziali effetti indesiderati di ENSOR sono:

Idroclorotiazide:
Infezioni ed infestazioni: sialadenite.
Patologie del sistema emolinfopoietico: leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, anemia emolitica, depressione del midollo osseo.
Disordini del metabolismo e della nutrizione: anoressia, iperglicemia, glicosuria, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (incluse iponatriemia e ipopotassiemia, aumenti di colesterolo e trigliceridi).
Disturbi psichiatrici: agitazione, depressione, disturbi del sonno.
Patologie del sistema nervoso: perdita di appetito, parestesia, sensazione di testa leggera.
Patologie dell'occhio: xantopsia, transitorio offuscamento della visione.
Patologie dell'orecchio e del labirinto: vertigini.
Patologie cardiache: ipotensione posturale, aritmie cardiache.
Patologie vascolari: angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea).
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: distress respiratorio (tra cui polmonite ed edema polmonare).
Patologie gastrointestinali: irritazione gastrica, diarrea, stipsi, pancreatite.
Patologie epatobiliari: ittero (ittero colestatico intraepatico).
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: reazioni di fotosensibilità, rash, reazioni cutanee lupus eritematoso-simili, riattivazione di un lupus eritematoso cutaneo, orticaria, reazioni anafilattiche, necrolisi epidermica tossica.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: spasmi muscolari
Patologie renali e urinarie: disfunzione renale, nefrite interstiziale.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: febbre, debolezza.

Lisinopril e altri ACE-inibitori:
Patologie del sistema emolinfopoietico:
Raro: diminuzione dell'emoglobina, diminuzioni dell'ematocrito.
Molto raro: depressione midollare, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), anemia emolitica, linfoadenopatia, malattie autoimmuni.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:
Molto raro: ipoglicemia

Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici:
Comune: capogiri, cefalea
Non comune: alterazioni dell'umore, parestesia, vertigini, alterazioni del gusto, disturbi del sonno.
Raro: confusione mentale

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
Comune: tosse
Non comune: rinite
Molto raro: broncospasmo, sinusite, alveolite allergica, polmonite eosinofilica

Patologie gastrointestinali:
Comune: diarrea, vomito
Non comune: nausea, dolore addominale e indigestione
Raro: secchezza delle fauci
Molto raro: pancreatite, angioedema intestinale; epatite sia epatocellulare che colestatica, ittero e insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4)

Patologie della cute ed del tessuto sottocutaneo:
Non comune: eruzione cutanea, prurito
Raro: ipersensibilità/edema angioneurotico: edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide, e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4), orticaria, alopecia, psoriasi

Documento reso disponibile da AIFA il 19/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

È stata riportata una sintomatologia che può includere uno o più dei seguenti: possono verificarsi febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpi antinucleari positivi (ANA), aumento della velocità di eritrosedimentazione, eosinofilia e leucocitosi, rash, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Patologie renali e urinarie:
Comune: disfunzione renale
Raro: uremia, insufficienza renale acuta.
Molto raro: oliguria/anuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:
Non comune: impotenza
Raro: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
Non comune: affaticamento, astenia

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

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

4.9. Sovradosaggio

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

Lisinopril
Sono disponibili dati clinici limitati relativi al sovradosaggio negli esseri umani. I sintomi associati al sovradosaggio con ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazione degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse. In caso di sovradosaggio si consiglia il trattamento con una infusione endovenosa di normale soluzione fisiologica.
In caso di ipotensione grave il paziente deve essere posto in posizione da shock. Si può considerare il trattamento con angiotensina II (se disponibile) per infusione e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione è recente devono essere messe in atto misure per prevenire l'assorbimento di lisinopril (quali vomito, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e solfato di sodio). Lisinopril può essere rimosso dalla circolazione tramite emodialisi (vedere paragrafo 4.4). La terapia con pacemaker è indicata per la bradicardia resistente alla terapia. Evitare l'impiego di membrane da dialisi in poliacrilonitrile ad alto flusso. Devono essere controllati con frequenza i segni vitali, gli elettroliti sierici e la concentrazione di creatinina.

Idroclorotiazide
I segni e sintomi più comunemente osservati sono quelli causati dalla deplezione degli elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatriemia) e dalla disidratazione quale risultato di un'eccessiva diuresi.
Se è stata somministrata anche digitale, l'ipokaliemia può accentuare le aritmie cardiache.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 19/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori, associazioni - ACE-inibitori e diuretici. Codice ATC: C09BA03.

Meccanismo d'azione: ENSOR è l'associazione a dosi fisse di lisinopril un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) ed idroclorotiazide, un diuretico tiazidico. Entrambi i componenti hanno meccanismi d'azione complementari ed esercitano un effetto antiipertensivo additivo.
Quando associato ad altri agenti antitipertensivi, si può verificare un'ulteriore diminuzione della pressione arteriosa.
Lisinopril è un inibitore della peptidil dipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II peptide vasocostrittore.
L'angiotensina II stimola anche la secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenalica. L'inibizione dell'ACE dà luogo a una riduzione delle concentrazioni di angiotensina II con conseguente diminuzione di attività vasopressoria e secrezione di aldosterone. Quest'ultima riduzione può causare un innalzamento della concentrazione del potassio sierico.
Benché il meccanismo attraverso cui il lisinopril riduce la pressione arteriosa sembra essere soprattutto la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, lisinopril risulta essere efficace anche nei pazienti con ipertensione a bassa renina. L'ACE è identico alla chininasi II, un enzima che degrada la bradichinina. Rimane ancora da chiarire se un aumento dei livelli di bradichinina, un potente vasodilatatore, abbia un ruolo nell'effetto terapeutico di lisinopril.
L'idroclorotiazide è un agente diuretico ed antipertensivo. Esercita la sua azione antipertensiva sul meccanismo di riassorbimento elettrolitico del tubulo renale distale ed aumenta in misura equivalente l'escrezione di cloruri e di sodio. La natriuresi può essere accompagnata da perdita di potassio e di bicarbonati. Il meccanismo dell'effetto anti ipertensivo dei diuretici tiazidici non è noto. I tiazidici di solito non influenzano la pressione arteriosa normale. La somministrazione concomitante di altri farmaci antiipertensivi dà luogo ad una riduzione pressoria additiva.
Gli effetti della terapia di associazione a dose fissa con lisinopril ed idroclorotiazide su mortalità e morbidità cardiovascolare non sono al momento noti.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.
ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.
Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.
Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.
Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di lisinopril e idroclorotiazide ha effetti scarsi o nulli sulla biodisponibilità di entrambi i farmaci. L'associazione precostituita è bioequivalente ai due farmaci somministrati contemporaneamente.

Assorbimento
Lisinopril: dopo somministrazione orale di lisinopril il picco delle concentrazioni plasmatiche si osserva entro 7 ore, con un lieve ritardo nei pazienti con infarto acuto del miocardio. Sulla base del recupero urinario, il grado di assorbimento di lisinopril è di circa il 25%, con una variabilità interpaziente di 6-60% a tutte le dosi testate (5-80 mg). I livelli di picco sierico vengono raggiunti entro 6-8 ore. L'effetto pressorio è stato

Documento reso disponibile da AIFA il 19/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

osservato dopo 1-2 ore. Il massimo effetto si manifesta dopo 6 ore e perdura per almeno 24 ore. La biodisponibilità assoluta è ridotta di circa il 16% nei pazienti con scompenso cardiaco. L'assorbimento di lisinopril non è influenzato dal cibo.

Distribuzione
Legame alle proteine: Lisinopril non si lega ad altre proteine plasmatiche oltre all'ACE circolante. Studi sui ratti indicano che lisinopril attraversa in scarsa quantità la barriera ematoencefalica.

Emivita
Lisinopril: dopo somministrazioni multiple: 12 ore. Idroclorotiazide 5½ - 15 ore.

Metabolismo/Eliminazione
Entrambi i principi attivi vengono escreti completamente immodificati per via renale. Dopo dosi multiple, lisinopril mostra una emivita di accumulo di 12,6 ore. La clearance di lisinopril nei soggetti sani è di circa 50 ml/min. La riduzione delle concentrazioni sieriche mostra una fase terminale prolungata che non contribuisce all'accumulo del farmaco. Questa fase terminale probabilmente rappresenta il legame saturabile a livello dell'ACE e non è proporzionale alla dose.

Insufficienza epatica
Un'insufficienza della funzionalità epatica nei pazienti cirrotici comporta una diminuzione dell'assorbimento di lisinopril (circa il 30% sulla base del recupero urinario), ma un aumento dell'esposizione (circa il 50%) rispetto ai soggetti sani, dovuta ad una diminuzione della clearance.

Insufficienza renale
Una funzionalità renale alterata riduce l'eliminazione di lisinopril, che viene escreto per via renale, ma questa riduzione diventa clinicamente importante solo quando la velocità di filtrazione glomerulare è inferiore a 30 ml/min.
Parametri farmacocinetici di lisinopril in relazione alla funzione renale nei differenti gruppi di pazienti dopo somministrazione di un multiplo della dose da 5 mg.

Funzionalità renale misurata con clearance della creatinina	*N*	*C_{max} (ng/ml)*	*T_{max} (ore)*	*AUC (0-24 ore) (ng/ora/ml)*	*$t_{1/2}$ (ore)*
> 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 aumentava solo del 13%, mentre si osservava un aumento di 4-5 volte con clearance della creatinina 5-30 ml/min.
Lisinopril può essere rimosso tramite dialisi. Durante un'emodialisi di 4 ore, le concentrazioni plasmatiche di lisinopril diminuiscono in media del 60% con una clearance della dialisi tra 40 e 55 ml/min.

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

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

Idroclorotiazide
Con il monitoraggio dei livelli plasmatici per almeno 24 ore, si è osservato che l'emivita plasmatica variava in un range di 5,6-14,8 ore.
Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immodificata entro 24 ore. Dopo somministrazione orale di idroclorotiazide l'effetto diuretico inizia entro 2 ore, raggiunge il picco in circa 4 ore e dura da 6 a 12 ore. L'idroclorotiazide attraversa la barriera placentare ma non quella ematoencefalica.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Lisinopril

Documento reso disponibile da AIFA il 19/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La sicurezza del lisinopril è stata studiata esaurientemente negli animali da laboratorio. La DL_{50} orale di lisinopril era superiore ai 20 g/kg in topi e ratti.
Sembra che la tossicità del lisinopril in ratti e cani sia correlata principalmente ad una esasperazione degli effetti farmacologici. C'era un ampio divario fra la dose terapeutica per l'uomo e le dosi tossiche per gli animali.
Il rapporto della dose non tossica per i cani (5 mg/kg/die) rispetto a quella raccomandata per l'uomo di 40 mg/die era in questa specie sensibile 6 volte maggiore.
Nell'uomo, con una dose di 40 mg/die, si raggiungeva una concentrazione plasmatica massima di 468 ng/ml, notevolmente inferiore agli 11.370 ng/ml del livello plasmatico determinato da una dose nefrotossica nei cani.
I principali segni di tossicità nei cani erano correlati alle alterazioni della funzione renale (concentrazioni elevate di azotemia e creatininemia), talvolta associate a degenerazione dei tubuli renali. Quest'ultima non è stata osservata nei ratti, anche se sono stati rilevati aumenti dell'azotemia. Queste modificazioni della funzione renale rappresentano probabilmente variazioni pre-renali dell'azotemia farmaco-indotta correlata all'attività farmacologica del lisinopril. Un apporto salino supplementare migliora o previene la tossicità del lisinopril nei ratti così come nei cani, ad ulteriore sostegno dell'ipotesi di una tossicità basata sul meccanismo di azione.

Carcinogenesi, mutagenesi e studi sulla fertilità
Non sono stati evidenziati effetti oncogenici quando lisinopril è stato somministrato per 105 settimane a ratti maschi e femmine a dosaggi fino a 90 mg/kg/die (circa 110 volte la dose massima giornaliera raccomandata per l'uomo). Lisinopril è stato anche somministrato per 92 settimane a topi (maschi e femmine) a dosi fino a 135 mg/kg/die (circa 170 volte la dose massima giornaliera raccomandata per l'uomo) e non ha mostrato alcun segno di carcinogenicità. Lisinopril non ha mostrato proprietà mutagene nel test mutageno microbico di Ames con o senza attivazione metabolica. È risultato negativo in un'analisi di mutazione precoce che utilizza cellule di polmone di criceto cinese. Lisinopril non ha prodotto rotture del filamento singolo del DNA in un'analisi in vitro di eluzione alcalina in epatociti di ratto. Il lisinopril non ha prodotto, inoltre, aumento delle aberrazioni cromosomiche in un test in vitro su cellule ovariche di criceto cinese e in uno studio in vivo sul midollo osseo di topo. Non si sono verificati effetti avversi sulla capacità riproduttiva in maschi e femmine di ratti trattati con dosi di lisinopril fino a 300 mg/kg/die.

Teratogenesi
Lisinopril non si è dimostrato teratogeno nel topo trattato con dosi fino a 1000 mg/kg/die (1250 volte la dose massima giornaliera raccomandata per l'uomo) dal 6° al 15° giorno di gestazione.
Non si è verificato un aumento di riassorbimenti fetali con dosi inferiori a 100 mg/kg; a dosi di 1000 mg/kg ciò è stato prevenuto da un apporto supplementare di sale. Non si è verificata fetotossicità o teratogenicità in ratti trattati con dosi di lisinopril fino a 300 mg/kg/die (375 volte la dose massima raccomandata) dal 6° al 17° giorno di gestazione.
In ratti che avevano ricevuto lisinopril dal 15° giorno di gestazione fino ad oltre il 21° giorno post-partum, si è verificato un aumento dell'incidenza delle morti dei nati fra il 2° e il 7° giorno post-partum. Inoltre il 21° giorno post-partum il peso medio corporeo dei nati risultò inferiore. Con un apporto supplementare di sale alla madre non si è verificato né l'aumento delle morti né una diminuzione ponderale nei nati. Nei conigli, lisinopril non ha mostrato teratogenicità quando somministrato durante l'intero periodo organogenetico a dosaggi fino a 1 mg/kg/die in presenza di un apporto supplementare di sale.
Quest'ultimo è stato usato per eliminare gli effetti tossici nella madre e consentire una valutazione del potenziale teratogeno al più alto livello di dosaggio possibile. Si è osservato che il coniglio è estremamente sensibile agli inibitori dell'enzima di conversione (captopril ed enalapril) mostrando effetti materno e feto-tossici a livelli di dosaggio uguali o inferiori a quelli terapeutici raccomandati per l'uomo.
Nei conigli la fetotossicità si è verificata con un aumento di incidenza di riassorbimento fetale a dosi di 1 mg/kg/die di lisinopril e con un aumento di incidenza di ossificazione incompleta alla più bassa dose testata (0,1 mg/kg/die). Una singola dose di 15 mg/kg/die di lisinopril somministrata per via endovenosa a femmine gravide di coniglio durante il 16°, 21° e 26° giorno di gestazione provocò dall'88 al 100% di morti fetali.

Idroclorotiazide
In studi di tossicologia acuta e cronica è stato osservato che l'idroclorotiazide presenta una tossicità relativamente bassa. In studi di tossicologia animale acuta la DL_{50} nei topi è stata maggiore di 10 g/kg in sospensione per os.
I cani tollerarono almeno 2 g/kg per os senza segni di tossicità. L'idroclorotiazide è stato somministrato in ratti in uno studio di due cucciolate, nel topo in uno studio di 2 generazioni e in conigli con test di gravidanza positivo. Nessuno di questi studi ha mostrato effetti teratogeni dell'idroclorotiazide.
La prole cresciuta fino allo svezzamento o alla maturità non ha mostrato segni di effetti correlabili al trattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Carcinogenesi, mutagenesi e studi sulla fertilità.
L'idroclorotiazide è attualmente in studio nell'US Carcinogenesis Testing Program. L'idroclorotiazide non ha mostrato proprietà mutagene in vitro, nel test mutageno microbico di Ames a concentrazioni massime di 5 mg/piastra utilizzando ceppi TA98 e TA100. Campioni di urine di pazienti trattati con idroclorotiazide non hanno mostrato attività mutagena nel test di Ames. È stata misurata sull'Aspergillus nidulans la capacità di alcuni farmaci di indurre la non-disgiunzione e il crossing-over. Un elevato numero di farmaci, tra cui l'idroclorotiazide, hanno indotto la non-disgiunzione.

Teratogenesi
Studi sulla riproduzione nel coniglio, nel topo e nel ratto con dosi fino a 100 mg/kg/die (50 volte la dose massima per l'uomo) non hanno mostrato alcuna evidenza di anormalità esterne del feto dovute all'idroclorotiazide.
L'idroclorotiazide somministrato in uno studio di due generazioni in ratti a dosi di 4-5-6 mg/kg/die (circa 1-2 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) non ha alterato la fertilità o prodotto anormalità della prole alla nascita.

Lisinopril/idroclorotiazide
La somministrazione di lisinopril con idroclorotiazide determina risposte tossiche a dosi più basse rispetto a quelle osservate con ciascun composto somministrato da solo. Dato che la tossicità di ciascun componente è dovuta alla sua attività terapeutica (ipotensione) e dato che si verifica un incremento della attività farmacologica del lisinopril quando somministrato in associazione a diuretici (idroclorotiazide), l'incremento della tossicità con i due farmaci era stata prevista. Benché a dosi elevate sia stato osservato un potenziamento della tossicità secondario al potenziamento dell'effetto farmacologico, non c'è motivo di prevedere nell'uomo una risposta tossica a dosi terapeutiche di entrambi i farmaci. La sicurezza del lisinopril e dell'idroclorotiazide somministrati in associazione a dosaggi terapeutici è stata dimostrata negli studi clinici. Lisinopril in associazione all'idroclorotiazide non ha mostrato proprietà mutagene in un test mutageno microbico che utilizzava Salmonella typhimurium (test di Ames) o Escherichia coli con o senza attivazione o in un test di mutazione che utilizzava cellule polmonari di criceto cinese. Lisinopril-idroclorotiazide non ha prodotto rotture della monoelica del DNA nel liquido di eluzione alcalina nel test in vitro con epatociti di ratto. Inoltre, non ha prodotto aumenti di aberrazione cromosomica nel test in vitro su cellule ovariche di criceto cinese o nello studio in vivo del midollo osseo del topo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421), calcio fosfato dibasico diidrato, amido di mais, amido pregelatinizzato, magnesio stearato (E572).

6.2. Incompatibilità

Non note.

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare le compresse nell'astuccio per tenerle al riparo dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC e alluminio
Confezione da 14 compresse.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 19/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

SF GROUP S.R.L Via Tiburtina , 1143 – 00156 Roma – Italia

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

ENSOR 20 mg + 12,5 mg compresse, 14 compresse AIC n. 038520019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21 Agosto 2009 / 19 Maggio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/10/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).