RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIKEPRIL 5 mg compresse
DIKEPRIL 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene lisinopril diidrato equivalente a 5 mg di lisinopril anidro.
Ogni compressa contiene lisinopril diidrato equivalente a 20 mg di lisinopril anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse, rosa, rotonde e biconvesse.

INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione
Trattamento dell'ipertensione.

Scompenso cardiaco
Trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico.

Infarto miocardico acuto
Trattamento a breve termine (6 settimane) dei pazienti emodinamicamente stabili entro 24 ore da un infarto miocardico acuto.

Complicanze renali del diabete mellito
Trattamento delle complicanze renali nei pazienti ipertesi con diabete mellito di Tipo 2 e nefropatia incipiente (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

DIKEPRIL deve essere somministrato per via orale in una dose singola giornaliera. Come per tutti i farmaci da assumere una volta al giorno, DIKEPRIL deve essere assunto approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. L'assorbimento delle compresse di DIKEPRIL non è influenzato dal cibo.
La dose deve essere individualizzata secondo il profilo del paziente e della risposta pressoria (vedere paragrafo 4.4).

Ipertensione
DIKEPRIL può essere usato in monoterapia o in combinazione con altre classi di prodotti medicinali antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).
Dose iniziale
Nei pazienti con ipertensione la dose iniziale usuale raccomandata è 10 mg. Nei pazienti con un sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (in particolare ipertensione renovascolare, sodio e/o volume depleti, decompensazione cardiaca, o con ipertensione grave) può verificarsi un'eccessiva caduta della pressione arteriosa a seguito della dose iniziale. In questi pazienti è raccomandata una dose iniziale di 2,5-5 mg e l'inizio del trattamento deve avvenire sotto controllo del medico. In presenza di insufficienza renale è richiesta una dose iniziale più bassa (vedere oltre, tabella 1).

Dose di mantenimento

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Il dosaggio efficace usuale di mantenimento è 20 mg somministrati in una singola dose giornaliera. In genere se l'effetto terapeutico desiderato non può essere ottenuto nell'arco di 2-4 settimane ad un determinato livello di dose, la dose può essere ulteriormente aumentata. La massima dose impiegata negli studi clinici controllati a lungo termine è stata di 80 mg/die.

Pazienti in trattamento con diuretici
L'inizio della terapia con DIKEPRIL può causare ipotensione sintomatica. Ciò è più probabile nei pazienti al momento in trattamento con diuretici. Si raccomanda quindi cautela, dato che questi pazienti possono essere volume e/o sodio depleti. Se possibile, il diuretico deve essere sospeso 2-3 giorni prima di iniziare la terapia con DIKEPRIL. Nei pazienti ipertesi nei quali il diuretico non può essere sospeso, la terapia con DIKEPRIL deve essere iniziata con una dose di 5mg. La funzionalità renale ed il potassio sierico devono essere monitorati. Il successivo dosaggio di DIKEPRIL deve essere aggiustato in base alla risposta pressoria. Se necessario, la terapia diuretica può essere ripresa (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.5).

Aggiustamenti posologici nell'insufficienza renale
Il dosaggio nei pazienti con insufficienza renale deve basarsi sulla clearance della creatinina come delineato nella sottostante tabella 1.

Tabella 1 Aggiustamenti posologici nell'insufficienza renale

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

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

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

Uso in pazienti ipertesi pediatrici di età dai 6 ai 16 anni
La dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg una volta al giorno in pazienti con peso da 20 a < 50 Kg, e di 5mg al giorno in pazienti con peso ≥50 Kg. Il dosaggio deve essere aggiustato individualmente da un massimo di 20 mg una volta al giorno in pazienti di peso dai 20 a < 50 Kg, e 40 mg in pazienti di peso ≥50 Kg. Dosi superiori a 0,61 mg/Kg (o superiori a 40 mg) non sono state studiate nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.1).

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

Scompenso cardiaco
Nei pazienti con scompenso cardiaco sintomatico, DIKEPRIL deve essere utilizzato come terapia aggiuntiva ai diuretici e, ove appropriato, alla digitale o ai beta-bloccanti. DIKEPRIL può essere iniziato con una dose iniziale di 2,5 mg una volta al giorno, che deve essere somministrata sotto osservazione medica per determinare l'effetto iniziale sulla pressione sanguigna. La dose di DIKEPRIL deve essere aumentata:

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

L'aggiustamento della dose deve essere basato sulla risposta clinica dei singoli pazienti.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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 a rischio elevato di ipotensione sintomatica, es. pazienti con deplezione salina con o senza iponatremia, pazienti con ipovolemia o pazienti trattati con alte dosi di diuretici, queste condizioni devono essere corrette se possibile, prima della terapia con DIKEPRIL. La funzionalità renale ed il potassio sierico devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.4).

Infarto miocardico acuto
I pazienti devono ricevere, nel modo appropriato, i trattamenti standard raccomandati come trombolitici, aspirina e beta-bloccanti. Il gliceril trinitrato per via endovenosa o per via transdermica può essere impiegato insieme a DIKEPRIL.
Dose iniziale (primi 3 giorni dopo l'infarto)
Il trattamento con DIKEPRIL può essere iniziato entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi. Il trattamento non deve essere iniziato se la pressione arteriosa sistolica è minore di 100 mmHg. La prima dose di DIKEPRIL è di 5 mg per via orale, seguita da 5 mg dopo 24 ore, 10 mg dopo 48 ore e poi 10 mg una volta al giorno. Ai pazienti con pressione arteriosa sistolica bassa (120 mmHg o meno) all'inizio del trattamento o durante i primi 3 giorni successivi all'infarto deve essere somministrata una dose ridotta di 2,5 mg per via orale (vedere paragrafo 4.4).
In caso d'insufficienza renale (clearance della creatinina <80 ml/min), il dosaggio iniziale di DIKEPRIL deve essere aggiustato sulla base della clearance della creatinina del paziente (vedere Tabella 1).

Dose di mantenimento
La dose di mantenimento è di 10 mg una volta al giorno. Se si verifica ipotensione (pressione arteriosa sistolica inferiore od uguale a 100 mmHg) può essere somministrata una dose di mantenimento giornaliera di 5 mg con riduzione temporanea a 2,5 mg, se necessario. Se si verifica una ipotensione prolungata (pressione arteriosa sistolica inferiore a 90 mmHg per più di un'ora) DIKEPRIL deve essere interrotto.
Il trattamento deve continuare per 6 settimane e poi il paziente deve essere riesaminato. I pazienti che sviluppano sintomi di scompenso cardiaco devono continuare la terapia con DIKEPRIL (vedere paragrafo 4.2).

Complicanze renali del diabete mellito
Nei pazienti ipertesi affetti da diabete mellito di Tipo 2 e nefropatia incipiente, la dose di DIKEPRIL è 10 mg una volta al giorno che può essere incrementata, se necessario, fino a 20 mg una volta al giorno per raggiungere una pressione arteriosa diastolica in posizione seduta inferiore a 90 mmHg.
Nei casi d'insufficienza renale (clearance della creatinina <80 ml/min), il dosaggio iniziale di DIKEPRIL deve essere aggiustato sulla base della clearance della creatinina del paziente (vedere Tabella 1).

Uso in pediatria
L'esperienza di sicurezza ed efficacia nei bambini ipertesi con età > a 6 anni è limitata, ma non c'è esperienza relativa alle altre indicazioni (vedere Paragrafo 5.1).
DIKEPRIL non è raccomandato nei bambini, in altre indicazioni che non sia l'ipertensione.
DIKEPRIL non è raccomandato in bambini di età inferiore a 6 anni, o in bambini con insufficienza renale grave (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) (vedere Paragrafo 5.2).

Uso nei pazienti anziani
Negli studi clinici, non si sono verificate variazioni correlate all'età per quanto riguarda l'efficacia o il profilo di sicurezza del farmaco. Tuttavia, quando l'età avanzata è associata ad una diminuzione della funzione renale, devono essere utilizzate le indicazioni riportate nella Tabella 1 per determinare la dose iniziale di DIKEPRIL. In seguito, il dosaggio deve essere aggiustato secondo la risposta pressoria.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

Uso nei pazienti con trapianto di rene
Non vi è esperienza circa la somministrazione di DIKEPRIL nei pazienti sottoposti a recente trapianto di rene. Il trattamento con DIKEPRIL non è pertanto raccomandato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti o agli altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).
Storia di angioedema correlato ad un precedente trattamento con un ACE-inibitore.
Angioedema ereditario o idiopatico.
Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
L'uso concomitante di Dikepril 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).

4.4 Speciali avvertenza e precauzioni d'impiego per l'uso

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. Nei pazienti ipertesi in trattamento con lisinopril, l'ipotensione è più probabile che si verifichi nel paziente con ridotta volemia ad es. per terapia diuretica, restrizione salina nella dieta, dialisi, diarrea o vomito o che abbia una severa ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).
Ipotensione sintomatica è stata osservata nei pazienti con insufficienza cardiaca, in presenza o meno di insufficienza renale associata.
Ciò è più probabile che si verifichi in quei pazienti con gradi più severi d'insufficienza cardiaca, come rispecchiato dall'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, con iponatriemia o con compromissione renale funzionale. Nei pazienti con un aumentato rischio d'ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'aggiustamento della dose devono essere strettamente monitorati.
Analoghe considerazioni si applicano a pazienti con cardiopatia o cerebropatia ischemica in cui un'eccessiva caduta della pressione arteriosa potrebbe provocare un infarto miocardico o un evento cerebrovascolare.
Se si verifica un'ipotensione, porre il paziente in posizione supina e, se necessario, somministare un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica.
Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione ad ulteriori dosi, che di solito possono essere somministrate senza difficoltà, una volta che la pressione arteriosa sia aumentata dopo espansione della volemia.
In alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia con pressione arteriosa normale o bassa, con lisinopril può verificaresi un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa sistemica.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Questo effetto è previsto e non costituisce di solito una ragione per sospendere il trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può essere necessaria una riduzione del dosaggio o l'interruzione di lisinopril.

Ipotensione nell'infarto acuto del miocardio
Il trattamento con lisinopril non deve essere iniziato nei pazienti con infarto acuto del miocardio a rischio di ulteriore grave deterioramento delle condizioni emodinamiche dopo un trattamento con un vasodilatatore. Tali pazienti presentano valori di pressione arteriosa sistolica minore o uguale a 100mmHg o shock cardiogeno. Durante i primi 3 giorni successivi all'infarto, la dose deve essere ridotta se la pressione arteriosa sistolica risulta essere minore o uguale a 120 mmHg. La dose di mantenimento deve essere ridotta a 5 mg o, temporaneamente, a 2,5 mg se la pressione arteriosa sistolica presenta valori minori o uguali a 100 mmHg. Qualora l'ipotensione persistesse (pressione arteriosa sistolica minore di 90mmHg per più di 1 ora) lisinopril deve essere interrotto.

Stenosi della valvola aortica o mitralica/cardiomiopatia ipertrofica
Come con altri ACE inibitori, lisinopril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitrale e ostruzione dell'efflusso del ventricolo sinistro, quali stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

Compromissione della funzione renale
Nei casi di insufficienza renale (clearance della creatinina < 80ml/min), il dosaggio iniziale di lisinopril deve essere aggiustato in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedi tabella 1 nella sezione 4.2) e poi in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il monitoraggio di routine del potassio e della creatinina è parte della normale pratica medica per questi pazienti.
In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, un'ipotensione che segua l'inizio della terapia con gli ACE-inibitori può portare ad un'ulteriore compromissione della funzione renale. In una tale situazione è stata riferita insufficienza renale acuta, di solito reversibile.
In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in monorene, trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, sono stati riportati aumenti dell'azotemia e della creatinina sierica di solito reversibili dopo interruzione della terapia. Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con insufficienza renale.
La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare comporta un maggior rischio di ipotensione grave e insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento va iniziato sotto stretta sorveglianza medica, a basse dosi e con un'attenta calibrazione dei dosaggi.
Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, la somministrazione di diuretici deve essere interrotta e la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con lisinopril.
In alcuni pazienti ipertesi senza un'apparente compromissione renale si sono verificati aumenti, di solito lievi e transitori, dell'azotemia e della creatininemia specialmente quando lisinopril veniva somministrato in concomitanza ad un diuretico.
Ciò è più probabile che accada in pazienti con preesistente compromissione renale. Può essere necessario ridurre il dosaggio e/o sospendere il diuretico e/o lisinopril.
Nell'infarto acuto del miocardio, il trattamento con lisinopril non dovrà essere iniziato nei pazienti con evidenza di disfunzione renale, definita come concentrazione sierica di creatinina maggiore di 177μmol/l, e/o proteinuria maggiore di 500mg/24h. Se si sviluppa insufficienza renale durante il trattamento con lisinopril (concentrazione sierica di creatinina maggiore di 265 μmol/l, o doppia rispetto al valore pre-trattamento), il medico dovrà prendere in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Ipersensibilità/angioedema
Angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato raramente riscontrato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso lisinopril. Questo può verificarsi in qualunque momento della terapia.
In tali casi, la somministrazione di lisinopril deve essere prontamente sospesa e si deve istituire un trattamento e un monitoraggio appropriati per assicurarsi della completa remissione dei sintomi prima di dimettere il paziente.
Anche in quei casi in cui il gonfiore è limitato alla lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere un'osservazione prolungata poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.
Molto raramente sono stati segnalati decessi dovuti ad angioedema associato ~~ad~~ con edema laringeo o edema della lingua.
I pazienti con coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, possono andare incontro a ostruzione delle vie aeree. In questi casi deve essere prontamente somministrata la terapia di emergenza. Ciò può includere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere posto sotto stretto controllo fino a completa e prolungata risoluzione dei sintomi.
Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano angioedema con maggior frequenza nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non di razza nera.
Pazienti con storia di angioedema non correlato a terapia con ACE-inibitori possono essere a rischio aumentato di angioedema durante l'assunzione di un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni anafilattoidi in pazienti in emodialisi
Reazioni anafilattoidi sono state riportate in pazienti in emodialisi con membrane ad alto flusso (es. AN69) e in terapia con un ACE-inibitore. Per questi pazienti deve essere dato in dotazione un diverso tipo di membrane per dialisi o deve essere somministrata una classe diversa di agenti antipertensivi.

Reazioni anafilattoidi durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL)
Raramente, i pazienti che assumono ACE inibitori durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità con destrano solfato hanno manifestato reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi.

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 gli ACE-inibitori sono stati temporaneamente sospesi, ma sono ricomparse subito dopo che il farmaco era stato inavvertitamente risomministrato.

Insufficienza epatica
Molto raramente, gli ACE-inibitori sono stati associati ad una sindrome che inizia con ittero colestatico e progredisce ~~a~~ fino alla necrosi fulminante e (talvolta) al decesso. Il meccanismo di questa sindrome non è noto. I pazienti trattati con lisinopril che sviluppano ittero o un marcati aumenti degli enzimi epatici devono interrompere ~~il~~ lisinopril e ricevere un adeguato follow-up medico.

Neutropenia/Agranulocitosi
neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia sono stati riportati in pazienti trattati con ACE-inibitori. Nei pazienti con funzione renale normale e privi di complicazioni, la neutropenia si verifica raramente. neutropenia e agranulocitosi sono reversibili dopo interruzione del trattamento con l'ACE inibitori. Lisinopril deve essere usato con estrema cautela nei pazienti con malattia collageno vascolare, terapia immunosoppressiva, trattamenti con allopurinolo o procainamide, o con

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente se vi è preesistente compromissione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in alcuni casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. Se lisinopril viene usato in questi pazienti, il monitoraggio periodico della conta leucocitaria è consigliato e i pazienti devono essere istruiti a riferire qualsiasi segno di infezione.

Razza
Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano angioedema con maggior frequenza nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non di razza nera. Come con altri ACE inibitori, lisinopril può avere una minor efficacia nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti ipertesi di razza nera, probabilmente a causa di un'alta prevalenza di condizione di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

Tosse
Con l'uso di ACE inibitori è stata riportata tosse.
Questa è caratteristicamente non produttiva, persistente e si risolve con l'interruzione della terapia. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale di tosse.

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

Iperkaliemia
Aumenti del potassio sierico sono stati osservati in alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, incluso lisinopril. I pazienti a rischio di sviluppare iperkaliemia comprendono quelli con insufficienza renale, diabete mellito o quelli che utilizzano in concomitanza diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti dei sali contenenti potassio, o quei pazienti che assumono altri farmaci associati con aumenti del potassio sierico (es. eparina). Se l'uso concomitante degli agenti sopra menzionati è ritenuto appropriato, un regolare monitoraggio del potassio sierico è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

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

Litio
L'associazione di litio e lisinopril è generalmente non raccomandata (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).
Allattamento
L'uso di lisinopril non è raccomandato durante l'allattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Diuretici

Quando un diuretico è aggiunto alla terapia di un paziente che assume lisinopril, ne viene generalmente potenziato l'effetto antipertensivo.

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

Integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti dei sali contenenti potassio

Sebbene negli studi clinici il potassio sierico sia rimasto di solito entro i limiti della norma, in alcuni casi è stata osservata iperpotassiemia. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia includono l'insufficienza renale, il diabete mellito, e l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, triamterene o amiloride) o di integratori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio.

L'impiego di integratori di potassio, di diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio può portare a significativi aumenti del potassio sierico soprattutto in pazienti con funzione renale compromessa. Se lisinopril è somministrato con un diuretico disperdente potassio, l'ipopotassiemia diuretico-indotta può essere migliorata.

Litio

Un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche di litio e della sua tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità da litio e potenziare la tossicità da litio già aumentata con ACE-inibitori. L'uso del lisinopril con il litio non è raccomandato, ma se l'associazione è necessaria deve essere eseguito un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Co-somministrazione con FANS

Quando gli ACE inibitori sono somministrati simultaneamente con farmaci antinfiammatori non steroidei (per es. inibitori selettivi della COX2, acido acetil salicilico a partire da 325mg/die e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.

L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico specialmente in pazienti con pre-esistente compromessa funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante.

Oro

Reazioni da nitriti (sintomi di vasodilatazione inclusi vampate di calore, nausea, vertigini e ipotensione, che può essere molto grave) a seguito della somministrazione di oro iniettabile (per esempio sodio aurotiomalato) sono state riportate più frequentemente in pazienti in terapia con ACE inibitori.

Altri agenti antipertensivi

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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).

L'uso concomitante di questi agenti può aumentare l'effetto ipotensivo di lisinopril. L'uso concomitante di glicerolo trinitrato e altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ulteriormente ridurre la pressione arteriosa.
I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici
L'uso concomitante di alcuni anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici e di ACE inibitori può risultare in un'ulteriore riduzione della pressione ematica.

Simpaticomimetici
I farmaci simpatico mimetici possono ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE-Inibitori.

Antidiabetici
Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione contemporanea di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (ipoglicemizzanti orali o insulina) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzanti di questi ultimi, con rischio di ipoglicemia. Tale fenomeno si verifica più probabilmente durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con funzionalità renale compromessa.

Vildagliptin
Una maggiore incidenza di insorgenza di angioedema è stata trovata nei pazienti trattati con ACE inibitori e vildagliptin. La maggior parte degli eventi è stata di gravità moderata e si è risolta con il proseguimento del trattamento con vildagliptin.

Acido acetilsalicilico, trombolitici, beta-bloccanti, nitrati
Lisinopril può essere usato in associazione ad acido acetilsalicilico (a dosi cardiologiche), trombolitici, beta-bloccanti e/o nitrati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.
Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti 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 immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.
È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo e il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore, nel secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.
I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento
Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di lisinopril durante l'allattamento, DIKEPRIL 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

Quando si guidano veicoli o si usano macchinari si deve tenere in considerazione che occasionalmente ~~si~~ possono verificarsi vertigini o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati di seguito sono stati osservati e riportati durante il trattamento con lisinopril e altri ACE inibitori con le seguenti frequenze: molto comune (≥10%), comune (≥1%, <10%), non comune (≥0,1%, <1%), raro (≥0,01%, < 0,1%), molto raro (<0,01%) comprese segnalazioni isolate.

Alterazioni del sistema ematico e del sistema linfatico
Raro: diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito.
Molto raro: depressione midollare, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), anemia emolitica. linfoadenopatia, malattie autoimmuni, angioedema.

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione
Molto raro: ipoglicemia.

Alterazioni psichiatriche e del sistema nervoso centrale
Comune: vertigini, cefalea.
Non comune: alterazioni dell'umore, parestesia, disturbo del gusto, disturbo del sonno.
Raro: confusione mentale.
Frequenza non nota: sintomi depressivi, sincope.

Alterazioni cardiache e vascolari
Comune: effetti ortostatici (incluso ipotensione).
Non comune: infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare, possibilmente secondario all'ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4), palpitazioni, tachicardia, fenomeno di Raynaud.

Alterazioni respiratorie, toraciche e mediastiniche
Comune: tosse.
Non comune: rinite.
Molto raro: broncospasmo, sinusite, alveolite allergica/polmonite eosinofila.

Alterazioni gastrointestinali
Comune: diarrea, vomito.
Non comune: nausea, dolore addominale e indigestione.
Raro: bocca secca.
Molto raro: pancreatite, angioedema intestinale, epatite – sia epatocellulare che colestatica, ittero e insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

Alterazioni della pelle e del tessuto sottocutaneo

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Non comune: rash, prurito, ipersensibilità/edema angioneurotico: edema angioneurotico della faccia, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide, e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4).
Raro: orticaria, alopecia, psoriasi.
Molto raro: diaforesi, pemfigo, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudo linfoma cutaneo.

È stato riportato un sintomo complesso che include uno o più dei seguenti: possono insorgere febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, antinucleo anticorpo (ANA) positivo, (VES) frequenza di sedimentazione dei globuli rossi elevata (ESR), eosinofilia e leucocitosi, rash, fotosensibilità e o altre manifestazioni dermatologiche.

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

Alterazioni del sistema riproduttivo e dell'allattamento
Non comune: impotenza.
Raro: ginecomastia.

Alterazioni endocrine
Raro: sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

Alterazioni sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione
Non comune: fatica, astenia.

Esami di laboratorio
Non comune: aumento dell'azotemia, aumento della creatinina sierica, aumento degli enzimi epatici, iperkaliemia.
Raro: aumento della bilirubina sierica, iponatriemia.

Dati di sicurezza emersi dagli studi clinici suggeriscono che lisinopril è generalmente ben tollerato nei pazienti pediatrici ipertesi e che il profilo di sicurezza in questo gruppo di età è comparabile con quanto visto negli adulti.

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

4.9 Sovradosaggio
Sono disponibili dati limitati per overdose nell'uomo. I sintomi da sovradosaggio con ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazioni elettrolitiche, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, vertigini, ansia e tosse.
Il trattamento raccomandato del sovradosaggio è l'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina. Se disponibile, il trattamento con infusione di angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa può anche essere considerata.
Se l'ingestione è recente, instaurare misure atte a eliminare lisinopril (ad esempio emesi, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e solfato di sodio). Lisinopril può essere rimosso dalla circolazione generale mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Il pacemaker è indicato per la bradicardia resistente alla terapia. segni vitali, elettroliti sierici e concentrazione della creatinina devono essere controllati frequentemente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Codice ATC: C09AA03

Il lisinopril è un inibitore della peptidil dipeptidasi. Il farmaco inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) che catalizza la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, peptide con azione vasocostrittrice. 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.

Anche se il meccanismo attraverso il quale lisinopril abbassa la pressione arteriosa si pensa sia principalmente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il lisinopril è antipertensivo anche nei pazienti con ipertensione a bassa renina. L'ACE è identico alla chinasi II, un enzima che degrada la bradichinina. Non è ancora chiarito se gli aumentati livelli di bradichinina, un potente peptide vasodilatatore, giocano un ruolo negli effetti terapeutici di lisinopril.

L'effetto di lisinopril sulla mortalità e sulla morbilità nell'insufficienza cardiaca è stato studiato confrontando una dose alta (32,5mg o 35mg una volta al giorno) con una dose bassa (2,5mg o 5mg una volta al giorno). In uno studio condotto in 3164 pazienti, con un follow-up mediano, per i pazienti sopravvissuti, di 46 mesi, al lisinopril ad alta dose confrontato alla bassa dose, ha comportato una riduzione del rischio del 12% nell'endpoint combinato di mortalità per tutte le cause e di ospedalizzazione per tutte le cause (p=0,002) ed una riduzione del rischio dell'8% nella mortalità per tutte le cause e nell'ospedalizzazione per cause cardiovascolari (p=0,036). Sono state osservate riduzioni del rischio di mortalità per tutte le cause (8%; p=0,128) e di mortalità cardiovascolare (10%; p=0,073). In una analisi a posteriori, il numero di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca è risultato ridotto del 24% (p=0,002) nei pazienti trattati con il lisinopril ad alta dose, rispetto alla bassa dose. I benefici sintomatici sono stati simili nei pazienti trattati con alte e basse dosi di lisinopril.

I risultati dello studio hanno mostrato che il profilo generale degli eventi avversi nei pazienti trattati con alte o basse dosi di lisinopril è stato simile sia per natura che per numero. Gli eventi prevedibili risultanti dall'inibizione dell'ACE, come ipotensione o alterazione della funzione renale, sono risultati gestibili e raramente hanno portato all'interruzione del trattamento.

La tosse è stata meno frequente nei pazienti trattati con il lisinopril ad alta dose, rispetto alla bassa dose.

Nello studio GISSI-3, nel quale si è usato un disegno fattoriale 2x2 per confrontare gli effetti di lisinopril e di gliceril trinitrato somministrati da soli o in combinazione per 6 settimane verso un gruppo di controllo in 19394 pazienti ai quali è stato somministrato il trattamento entro le 24 ore da un infarto acuto del miocardio, lisinopril ha prodotto una riduzione statisticamente significativa della mortalità dell'11% verso il controllo (2p=0,03). La riduzione del rischio con gliceril trinitrato non si è mostrata significativa ma, la combinazione di lisinopril con il gliceril trinitrato ha prodotto una riduzione significativa del rischio di mortalità del 17% verso il controllo (2p=0,02). Nel sottogruppo di anziani (età superiore ai 70 anni) e donne, predefiniti come pazienti ad alto rischio di mortalità, è stato osservato un beneficio significativo per un endpoint combinato di mortalità e funzionalità cardiaca. L'endpoint combinato per tutti i pazienti, così come per il sottogruppo dei pazienti ad alto rischio, a 6 mesi ha mostrato anche un beneficio significativo per

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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).

quelli trattati con il lisinopril o lisinopril più gliceril trinitrato per 6 settimane, indicando un effetto preventivo di lisinopril. Come ci si sarebbe aspettato da un qualunque trattamento vasodilatatore, un aumento di incidenze dell'ipotensione e della disfunzione renale è stato associato con il lisinopril ma queste non sono state associate ad un aumento proporzionale della mortalità.
In uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco, che ha confrontato il lisinopril con un calcioantagonista in 335 soggetti ipertesi con diabete mellito di Tipo 2 e nefropatia incipiente caratterizzata da microalbuminuria, il lisinopril somministrato a dosi comprese tra 10mg e 20mg una volta al giorno per 12 mesi, ha ridotto la pressione arteriosa sistolica/diastolica di 13/10mmHg e il tasso di escrezione urinaria di albumina del 40%. Quando confrontato con il calcioantagonista, che ha prodotto un simile abbassamento della pressione arteriosa, i pazienti trattati con il lisinopril hanno mostrato una significativamente maggiore riduzione del tasso di escrezione urinaria di albumina, fornendo prova che l'azione ACE-inibitrice di lisinopril ha ridotto la microalbuminuria con un meccanismo diretto sui tessuti renali in aggiunta al suo effetto sulla riduzione della pressione arteriosa.
Il trattamento con il lisinopril non influenza il controllo glicemico, come mostrato da una mancanza di effetto significativo sui livelli dell'emoglobina glicata (HbA_{1C}).

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

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

Lisinopril è un ACE-inibitore attivo per via orale che non contiene un gruppo solfidrico.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di lisinopril le concentrazioni plasmatiche di picco si osservano entro circa 7 ore, benché ci sia stata una tendenza ad un lieve ritardo nel tempo necessario a raggiungere le concentrazioni plasmatiche di picco nei pazienti con infarto acuto del miocardio. Sulla base del recupero urinario, il grado medio di assorbimento di lisinopril è di circa il 25%, con una variabilità interpaziente del 6-60% al range di dosi testate (5-80mg). La biodisponibilità assoluta è ridotta di circa il 16% nei pazienti con scompenso cardiaco. L'assorbimento del lisinopril non è influenzato dal cibo.

Distribuzione

Lisinopril non sembra essere legato ad altre proteine plasmatiche se non all'ACE circolante. Studi sui ratti indicano che lisinopril attraversa in scarsa quantità la barriera ematoencefalica.

Eliminazione

Lisinopril non viene metabolizzato e viene escreto completamente immodificato nelle urine. A dosi multiple, lisinopril ha una emivita effettiva di accumulo di 12,6 ore. La clearance di lisinopril nei soggetti sani è di circa 50ml/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, a causa della diminuzione della clearance.

Insufficienza renale

Una funzione renale compromessa 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 30ml/min. Nell'insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30-80 ml/min) l'AUC media è risultata aumentata solo del 13%, mentre nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina 5-30 ml/min) è stato osservato un aumento di 4-5 volte.

Lisinopril può essere rimosso tramite dialisi. Durante un'emodialisi di 4 ore, le concentrazioni plasmatiche di lisinopril sono diminuite in media del 60% con una clearance della dialisi tra 40 e 55ml/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, c'è una riduzione dell'assorbimento di circa il 16%.

Pazienti pediatrici

Il profilo farmacocinetico del lisinopril è stato studiato in 29 pazienti ipertesi pediatrici, di età compresa fra 6 e 16 anni, con GFR sotto i 30ml/min/1,73m^2. In seguito alle dosi da 0,1 a 0,2mg/Kg, il picco di concentrazione plasmatica del

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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).

lisinopril allo steady state è apparso entro 6 ore e l'estensione dell'assorbimento basato sul recupero urinario è stato di circa il 28%. Questi valori sono simili a quelli ottenuti nei precedenti studi negli adulti.

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di farmacologia generale, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenico. Gli ACE-inibitori, come classe, hanno mostrato indurre effetti avversi sulla fase tardiva dello sviluppo fetale, che risultano in morte fetale ed effetti congeniti, che hanno influenza in modo particolare sul cranio. Inoltre, sono stati riportati fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e dotto arterioso pervio. Queste anomalie dello sviluppo si pensa siano in parte dovute all'azione diretta degli ACE-inibitori sul sistema renina-angiotensina fetale ed in parte dovute all'ischemia derivante dall'ipotensione materna e dalla diminuzione del flusso sanguigno fetale-placentare e dell'apporto di ossigeno/nutrienti al feto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo, calcio fosfato dibasico diidrato, ferro ossido rosso (E172), amido di mais, amido pregelatinizzato, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC ed alluminio
DIKEPRIL 5 mg, 14 compresse
DIKEPRIL 20 mg, 14 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.F. GROUP S.r.l., Via Beniamino Segre, 59 – 00134, ROMA (RM)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DIKEPRIL 5 mg, 14 compresse: A.I.C. n.038598013
DIKEPRIL 20 mg, 14 compresse: A.I.C. n. 038598025

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 01 Agosto 2011

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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).