

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LISINOPRIL ALTER 5 mg compresse
LISINOPRIL ALTER 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

LISINOPRIL ALTER 5 mg compresse
Ogni compresse contiene:
Principio attivo: Lisinopril 5 mg_(come Lisinopril diidrato)

LISINOPRIL ALTER 20 mg compresse
Ogni compressa contiene:
Principio attivo: Lisinopril 20 mg_(come Lisinopril diidrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa sistematica. Trattamento dello scompenso cardiaco. Alte dosi di lisinopril riducono il rischio combinato di mortalità e di ospedalizzazione (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione).
Trattamento dei pazienti con infarto miocardico acuto (entro 24 ore) emodinamicamente stabili, volto a prevenire la disfunzione del ventricolo sinistro o l'insufficienza cardiaca ed al miglioramento della sopravvivenza, in associazione con altre misure terapeutiche quando appropriate. Complicazioni renale e retiniche da diabete mellito: in pazienti ipertesi affetti da diabete mellito non-insulino dipendente con micro-albuminuria lisinopril riduce il tasso di escrezione urinaria di albumina. Lisinopril riduce il rischio di retinopatia in pazienti normotesi affetti da diabete mellito insulino-dipendente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dato che l'assorbimento di lisinopril in compresse non è influenzato dal cibo, le compresse possono essere somministrate prima, durante o dopo i pasti. Lisinopril deve essere somministrato in una dose singola giornaliera, da assumere sempre alla stessa ora. I pazienti a rischio elevato di ipotensione acuta severa devono essere monitorati sotto stretta sorveglianza medica. Ciò si applica anche ai pazienti che si manifestano ipotensione dopo l'assunzione della prima dose, ipertensione maligna e insufficienza cardiaca severa sia per l'inizio del trattamento sia per l'aggiustamento del dosaggio.

- **Ipertensione essenziale:** nei pazienti con ipertensione essenziale la dose iniziale usuale raccomandata è 10 mg. Il dosaggio usuale di mantenimento è 20 mg somministrato in una singola dose giornaliera. Il dosaggio deve essere aggiustato secondo la risposta pressoria. Qualora l'effetto terapeutico nei pazienti ipertesi non venga ottenuto nell'arco di almeno 3 settimane ad un determinato dosaggio, la dose può essere ulteriormente aumentata. La massima dose impiegata negli studi clinici controllati, a lungo termine è stata di 80 mg/die. Una dose iniziale più bassa (2,5 – 5 mg) è richiesta in presenza di compromissione renale, nei pazienti in cui la terapia diuretica non può essere sospesa, in pazienti che sono volume e/o sodio depleti per qualsiasi motivo ed in pazienti con ipertensione renovascolare.
- **Pazienti in trattamento diuretico:** si può avere ipotensione sintomatica in seguito all'inizio della terapia con lisinopril; ciò è più probabile che si verifichi in pazienti che sono al momento trattati con diuretici. Dunque, si raccomanda cautela, dato che questi pazienti possono essere volume e/o sodio depleti. Il diuretico deve essere sospeso 2-3 giorni prima di iniziare la terapia con lisinopril (vedere paragrafo 4.4: Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego). Nei pazienti ipertesi in cui il diuretico non può essere sospeso, la terapia con lisinopril deve essere iniziata con una dose di 5 mg. Il successivo dosaggio di lisinopril deve essere aggiustato in base alla risposta pressoria. Se necessario, la terapia diuretica può essere ripresa.

- Aggiustamenti posologici nell'insufficienza renale: il dosaggio nei pazienti con compromissione renale deve basarsi sulla clearance della creatinina come delineato nella successiva tabella.

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose iniziale (mg/die)
< 10 ml/min (inclusi pazienti dializzati)	2,5 mg*
10 – 30 ml/min	2,5 – 5 mg
31 – 70 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 pediatrici ipertesi di età compresa tra 6 e 16 anni*

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

In bambini con funzione renale ridotta, deve essere considerata una dose iniziale inferiore o un intervallo di dosaggio maggiore.

- **Insufficienza cardiaca congestizia:** in pazienti non adeguatamente controllati dal trattamento con diuretici e/o digitale, lisinopril può essere somministrato alla dose iniziale di 2,5 mg una volta al giorno.

Per ridurre il rischio combinato di mortalità e di ospedalizzazione lisinopril deve essere somministrato alla dose massima tollerata dal paziente, fino ad un massimo di 35 mg una volta al giorno; l'aggiustamento della dose deve essere effettuato con incrementi non superiori a 10 mg e ad intervalli non inferiori a 2 settimane.

L'aggiustamento della dose deve essere basato sulla risposta clinica individuale del paziente. Pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica, es. pazienti con deplezione salina con o senza iponatremia, pazienti con ipovolemia o pazienti che vengono trattati con alte dosi di diuretici, debbono avere queste condizioni corrette, se possibile, prima della terapia con lisinopril. L'effetto del dosaggio iniziale di lisinopril sulla pressione arteriosa deve essere attentamente monitorato.

- **Infarto acuto del miocardio:** il trattamento con lisinopril può essere entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi. Lisinopril deve essere somministrato alla dose iniziale di 5 mg, seguita da un'altra dose di 5 mg dopo 24 ore, di 10 dopo 48 ore e proseguita alla dose di 10 mg in mono somministrazione per l'intero periodo di trattamento. Ai pazienti con valori di pressione arteriosa sistolica \leq 120 mmHg all'inizio del trattamento o durante i primi 3 giorni successivi all'infarto dovrà essere somministrata una dose ridotta di 2,5 mg (vedere paragrafo 4.4: Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego). Qualora si verificasse ipotensione (pressione arteriosa sistolica \leq 100 mmHg) potrà essere somministrata una dose giornaliera di mantenimento di 5 mg che, se necessario, potrà essere ridotta temporaneamente a 2,5 mg. Qualora si verificasse ipotensione prolungata (pressione arteriosa sistolica <90 mmHg per più di 1 ora) la somministrazione di lisinopril dovrà essere interrotta.

Il trattamento con lisinopril dovrebbe prolungarsi per un periodo di 6 settimane. I pazienti con sintomi di insufficienza cardiaca dovranno continuare l'assunzione di lisinopril oltre tale periodo (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione – Insufficienza cardiaca congestizia).

L'utilizzo di lisinopril è appropriato anche in quei pazienti che ricevono un trattamento con nitrati.

- **Complicazioni renali e retiniche da diabete mellito:** nei pazienti normotesi affetti da diabete mellito insulino-dipendente la dose giornaliera di lisinopril è 10 mg 1 volta al giorno e può essere incrementata, se necessario, fino a 20 mg una volta al giorno per raggiungere una pressione diastolica in posizione seduta <75 mmHg. Nei pazienti ipertesi affetti da diabete non-insulino-dipendente la posologia prevista è la stessa riportata sopra per raggiungere una pressione diastolica in posizione seduta <90 mmHg.

- **Uso in pediatria:** l'esperienza relativa alla sicurezza e all'efficacia nei bambini ipertesi di età > a 6 anni è limitata, ma non c'è nessuna esperienza relativa alle altre indicazioni (vedere paragrafo 5.1).

Il lisinopril non è raccomandato nei bambini per altre indicazioni diverse dall'ipertensione.

Il lisinopril non è raccomandato in bambini di età inferiore a 6 anni, o in bambini con danno renale grave (GFR < 30ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 5.2).

- Anziani: negli studi clinici non si sono verificate variazioni correlate all'età per quanto riguarda l'efficacia o il profilo di sicurezza del farmaco. Tuttavia, quando l'età avanzata è associata ad una diminuzione della funzione renale seguire le indicazioni che si trovano nel paragrafo Posologia e Modo di Somministrazione (Aggiustamenti posologici nell'insufficienza renale) per determinare la dose iniziale di lisinopril. In seguito, il dosaggio deve essere aggiustato secondo la risposta pressoria.

4.3 CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo, o 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

Edema angioneurotico ereditario o idiopatico.

Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)

L'uso concomitante di Lisinopril Alter 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 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

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 di 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 di 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, somministrare 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 è aumentata dopo espansione della volemia.

In alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia con pressione arteriosa normale o bassa, con lisinopril può verificarsi un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa sistemica.

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

Ipotensione nell'infarto acuto del miocardio

Il trattamento con lisinopril non deve essere iniziato in pazienti con infarto acuto del miocardio a rischio di ulteriore deterioramento delle condizioni emodinamiche dopo trattamento con un vasodilatatore. Tali pazienti

presentano valori di pressione arteriosa sistolica minore o uguale a 100 mmHg o shock cardiogenico. 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 90 mmHg per più di 1 ora) lisinopril dovrà essere interrotto.

Stenosi delle valvole aortica o mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

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

Compromissione della funzione renale

Nei casi di insufficienza renale (clearance della creatinina < 80 ml/min), il dosaggio iniziale di lisinopril deve essere aggiustato in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedere Tabella 1 nel paragrafo 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 severa 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 creatinemia, 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 177 µmol/l, e/o proteinuria maggiori di 500 mg/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.

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 un 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 con edema laringeo o edema della lingua. I pazienti con coinvolgimento della lingua, la glottide o la laringe, possono andare incontro a ostruzione delle vie aeree, specialmente in quelli con una storia di chirurgia alle vie aeree. In questi casi deve essere prontamente somministrata la terapia d'emergenza. Ciò può includere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere mantenuto sotto stretta 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 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 (ad esempio AN 69) e in terapia con un ACE-inibitore. Per questi pazienti deve essere dato in dotazione un tipo di membrane per dialisi o deve essere somministrato 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 necrosi fulminante e (talvolta) al decesso. Il meccanismo di questa sindrome non è noto. I pazienti trattati con lisinopril che sviluppano ittero o marcati aumenti degli enzimi epatici devono interrompere 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 l'interruzione del trattamento con l'ACE-inibitori, lisinopril deve essere usato con estrema cautela nei pazienti con malattia collagene vascolare, terapia immunosoppressiva, trattamenti con allopurinolo o procainamide, o una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente se vi è una pre-esistente 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 minore efficacia nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non 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

Aumento 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 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 e allattamento:

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenzialmente 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 non è raccomandato durante l'allattamento

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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).

Co-somministrazione con FANS

Quando gli ACE inibitori sono somministrati simultaneamente con farmaci anti-infiammatori non steroidei (per es. inibitori selettivi della Cox 2, acido acetil salicilico a partire da 325 mg/die e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto anti-ipertensivo.

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.

Diuretici

Quando un diuretico è aggiunto alla terapia di un paziente che assume lisinopril, ne viene generalmente potenziato l'effetto antiipertensivo. 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 4.2).

Integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale 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 ed 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 gli ACE-inibitori. L'uso di 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).

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 iniettabili (per esempio, aurotiomolato di sodio) sono state riportate più frequentemente in pazienti in terapia con ACE inibitori.

Altri agenti antiipertensivi

L'uso concomitante di questi agenti può aumentare l'effetto ipotensivo del lisinopril. L'uso concomitante di glicerolo trinitrato e altri nitrati, o altri vasodilatatori, possono ulteriormente ridurre la pressione ematica.

Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici

L'uso concomitante di alcuni anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici con di ACE inibitori può risultare in un'ulteriore riduzione della pressione ematica (vedere paragrafo 4.4).

Simpaticomimetici

I farmaci simpatico mimetici possono ridurre l'effetto antiipertensivo degli ACE Inibitori.

Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione contemporanea di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (ipoglicemizzanti orali e insulina) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante 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.

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

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

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

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

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

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di lisinopril durante l'allattamento, Lisinopril Alter 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 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 ($\geq 10\%$), comune ($\geq 1\%$, $< 10\%$), non comune ($\geq 0,1$, $< 1\%$), raro ($\geq 0,01$, $< 0,1\%$), 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, linfadenopatia, malattie autoimmuni.

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 (inclusa 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/pneumonia eosinofila.

Alterazioni gastrointestinali

Comune: diarrea, vomito.

Non comune: nausea, dolore addominale ed 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

Non comune: rash, prurito.

Raro: orticaria, alopecia, psoriasi, ipersensibilità/edema angioneurotico: edema angioneurotico della faccia, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide, e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4)

Molto raro: sudorazione, 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, frequenza di sedimentazione dei globuli rossi elevata (ESR), eosinofilia e leucocitosi, rash, fotosensibilità 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, iponatremia.

I dati di sicurezza emersi dagli studi clinici suggeriscono che il lisinopril è generalmente ben tollerato nei pazienti pediatrici ipertesi e che il profilo di sicurezza in questo gruppo di età è comparabile a quello 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 e 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 ad 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 d'impiego"). Il pacemaker è indicato per la bradicardia resistente alla terapia. Segni vitali, elettroliti sierici e concentrazioni della creatinina devono essere controllati frequentemente.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitore (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina), non associato; codice ATC: C09AA03.

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, sostanza 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. Il meccanismo attraverso cui 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 chinasi II, un enzima che degrada la bradichinina; non è ancora definito quale sia il ruolo di un aumentato livello di bradichinina nell'ambito dell'efficacia terapeutica di lisinopril. In pazienti ipertesi con microalbuminuria e NIDDM il lisinopril ha dimostrato di ridurre il tasso di escrezione urinaria di albumina in misura maggiore rispetto alla nifedipina. Nei pazienti non ipertesi con IDDM si è notata invece una riduzione della progressione della retinopatia diabetica, in quanto la progressione della retinopatia oltre ai due livelli considerati patologici si è dimostrata in due pazienti (1%) trattati con lisinopril e in 11 (7%) trattati con placebo ($p=0,03$). L'effetto di lisinopril sulla mortalità e sulla morbilità nell'insufficienza cardiaca congestizia è stato studiato confrontando alte (32.5 mg o 35 mg una volta al giorno) e basse dosi (2.5 mg o 5 mg una volta al giorno). In uno studio condotto in 3164 pazienti, con un follow-up mediano, per i pazienti sopravvissuti, di 46 mesi, alte dosi di lisinopril confrontate alle basse dosi, hanno 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 inoltre osservate riduzioni del rischio di mortalità per tutte le cause (8%; $p=0.128$) e di mortalità cardiovascolare (10%; $p=0.073$). In una analisi a posteriori, il numero di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca si è ridotto del 24% ($p=0.002$) nei pazienti trattati con alte dosi di lisinopril, rispetto alle basse dosi. I benefici nei confronti della sintomatologia sono stati simili nei pazienti trattati con alte e basse dosi di lisinopril. I risultati dello studio hanno dimostrato che il profilo generale degli eventi avversi nei pazienti trattati con alte o basse dosi di lisinopril è simile per natura e per numero. Gli eventi correlabili alla terapia con ACE inibitori, come ipotensione o alterazione della funzione renale, sono risultati gestibili e raramente hanno portato all'interruzione del trattamento. La tosse è stata meno frequente nei pazienti trattati con alte dosi di lisinopril, rispetto alle basse dosi.

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

Questo effetto è stato confermato in una fase di sospensione, durante la quale la pressione diastolica è aumentata di circa 9 mm Hg in più nei pazienti randomizzati a placebo rispetto ai pazienti randomizzati a rimanere a dosi di lisinopril medie e alte. L'effetto antiipertensivo dose-dipendente di lisinopril era coerente nei diversi sottogruppi demografici: età, stadio di Tanner, 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 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

Dopo somministrazione orale di lisinopril il picco delle concentrazioni plasmatiche si osserva entro 7 ore, con un lieve ritardo nei pazienti con infarto acuto e miocardio. 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. Lisinopril non sembra essere legato ad altre proteine plasmatiche. Lisinopril non viene metabolizzato e viene escreto complementare immodificato per via renale. Una funzione renale alterata riduce l'eliminazione del lisinopril, riduzione che diventa clinicamente importante solo se la velocità di filtrazione glomerulare è <30 ml/min. I pazienti anziani hanno sia livelli ematici che valori di AUC più elevati di pazienti giovani. Lisinopril può essere rimosso tramite dialisi. Sulla base del recupero urinario, il grado di assorbimento del lisinopril è di circa il 25%, con una variabilità interpaziente (6-60%) a tutte le dosi testate (5-80 mg). L'assorbimento di lisinopril non viene influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale. Dopo dosi multiple, lisinopril mostra una emivita efficace di accumulo di 12,6 ore. Studi sui ratti indicano che lisinopril attraversa in scarsa quantità la barriera ematoencefalica.

Pazienti pediatrici

Il profilo farmacocinetico del lisinopril è stato studiato in 29 pazienti pediatrici ipertesi, di età compresa fra 6 e 16 anni, con GFR superiore a 30 ml/min/1,73 m². Dopo dosi da 0,1 a 0,2 mg/Kg, le concentrazioni plasmatiche di lisinopril allo stato stazionario si sono raggiunte entro 6 ore e il grado di 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 C_{max} nei bambini in questo studio sono stati coerenti con quelli osservati negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La sicurezza del lisinopril è stata studiata esaurientemente negli animali da laboratorio. Sembra che la tossicità del lisinopril in ratti e cani sia correlata principalmente ad una esasperazione degli effetti farmacologici. C'era un ampio divario tra la dose terapeutica per l'uomo e le dosi tossiche per gli animali. 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 per l'uomo). Lisinopril non si è dimostrato teratogeno nel topo trattato con dosi fino a 1.000 mg/kg/die (1.250 volte la dose massima giornaliera per l'uomo) dal 6° al 15° giorno di gestazione. Non si è verificata fetotossicità o teratogenicità in ratti trattati con dosi fino a 300 mg/kg/die di lisinopril (375 volte la dose massima giornaliera per l'uomo) dal 6° al 17° giorno di gestazione. Vedere tuttavia la sezione 4.6.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

LISINOPRIL ALTER 5 mg compresse

Mannitolo

Calcio fosfato di dibasico diidrato

Amido di mais pregelatinizzato

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

LISINOPRIL ALTER 20 mg compresse

Mannitolo

Calcio fosfato di dibasico diidrato

Amido di mais pregelatinizzato

Croscarmellosa sodica magnesio stearato

Ferro ossido rosso (E 172)

Ferro ossido nero (E 172)

Ferro ossido giallo (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

Compresse 5 mg: 3 anni

Compresse 20 mg: 4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25 °C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio in cartone e blister in PVC alluminio.

LISINOPRIL ALTER 5 mg compresse: confezione di 14 compresse

LISINOPRIL ALTER 20 mg compresse: confezione di 14 compresse

6.6 Precauzioni particolari per l'uso e la manipolazione

Non è richiesta alcuna precauzione speciale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratori Alter S.r.L. – Via Egadi 7 – 20144 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO –

LISINOPRIL ALTER 5 mg compresse, 14 compresse: AIC n. 037366022

LISINOPRIL ALTER 20 mg compresse, 14 compresse: AIC n. 037366059

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 Dicembre 2008/ 30 Dicembre 2013

10. DATA E REVISIONE DEL TESTO

~~Dicembre 2014~~

Agenzia Italiana del Farmaco