

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lisinopril AWP 5 mg, compresse.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse bianche, rotonde, divisibili, con 5 su un lato ed una linea sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### **Ipertensione**

Trattamento dell'ipertensione.

##### **Insufficienza cardiaca**

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.

##### **Infarto miocardico acuto**

Trattamento a breve termine (6 settimane) di pazienti emodinamicamente stabili entro le 24 ore dall'insorgenza dell'infarto miocardico acuto .

##### **Complicanze renali del diabete mellito**

Trattamento dell'insufficienza renale nei pazienti ipertesi con diabete mellito di Tipo 2 e nefropatia incipiente (vedere paragrafo 5.1).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Lisinopril compresse deve essere somministrato per via orale in una singola dose giornaliera. Come per tutti gli altri farmaci da assumere una volta al giorno, Lisinopril compresse deve essere assunto ogni giorno all'incirca alla stessa ora. L'assorbimento di Lisinopril compresse non è influenzato dal cibo.

La dose deve essere adattata individualmente in base al profilo del paziente e alla risposta della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

### **Ipertensione**

Lisinopril compresse può essere usato in monoterapia o in associazione ad altre classi di prodotti medicinali utilizzati per il trattamento dell'ipertensione.

#### Dose iniziale

Nei pazienti con ipertensione la dose iniziale generalmente raccomandata è di 10 mg. Nei pazienti con un sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (in particolare, ipertensione renovascolare, deplezione di sali e/o del volume, scompenso cardiaco, o ipertensione grave) può verificarsi un'eccessiva caduta della pressione sanguigna dopo l'assunzione della dose iniziale. In questi pazienti è raccomandata una dose iniziale di 2,5-5 mg e l'inizio del trattamento deve avvenire sotto la supervisione di un medico. In presenza di danno renale è richiesta una dose iniziale più bassa (vedere la sottostante Tabella 1).

#### Dose di mantenimento

La dose efficace di mantenimento è generalmente 20 mg somministrati in una singola dose giornaliera. In generale, qualora l'effetto terapeutico desiderato non si ottenga nell'arco di 2 - 4 settimane con un determinato dosaggio, la dose può essere ulteriormente aumentata. La massima dose impiegata in studi clinici controllati, a lungo termine, è stata di 80 mg/die.

#### Pazienti in trattamento con diuretici

Dopo l'inizio della terapia con Lisinopril compresse può comparire ipotensione sintomatica. Ciò è più probabile che si verifichi nei pazienti in trattamento con diuretici. Si raccomanda quindi cautela, dato che questi pazienti possono già avere una deplezione di volume e/o di sali. Se possibile, il diuretico deve essere sospeso 2 - 3 giorni prima di iniziare la terapia con Lisinopril compresse. Nei pazienti ipertesi nei quali il diuretico non possa essere interrotto, la terapia con Lisinopril compresse deve essere iniziata con una dose di 5 mg. Devono essere controllati la funzionalità renale e il potassio sierico. Il successivo dosaggio di Lisinopril compresse deve essere aggiustato in base alla risposta pressoria. Se necessario, la terapia diuretica può essere ripresa (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.5).

#### Aggiustamento posologico in caso di danno renale

Il dosaggio, nei pazienti con compromissione renale, deve basarsi sulla clearance della creatinina come delineato nella sottostante Tabella 1.

**Tabella 1 Aggiustamenti posologici in caso di danno renale.**

<b>Clearance della Creatinina (ml/min)</b>	<b>Dose iniziale (mg/die)</b>
Meno di 10 ml/min (inclusi i pazienti in dialisi)	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 in base alla risposta pressoria.

Il dosaggio può essere aumentato fino a quando la pressione arteriosa rimane sotto controllo o fino ad un massimo di 40 mg giornalieri.

#### **Insufficienza cardiaca**

Nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, Lisinopril compresse deve essere usato come terapia aggiuntiva ai diuretici e, dove appropriato, alla digitale o ai beta-bloccanti.

Inizialmente Lisinopril compresse può essere somministrato a una dose iniziale di 2,5 mg una volta la giorno, sotto osservazione medica per determinare l'effetto iniziale sulla pressione sanguigna. La dose di Lisinopril compresse deve essere incrementata:

- con incrementi non superiori ai 10 mg

- ad intervalli non inferiori alle 2 settimane
- fino 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 individuale dei pazienti. Nei pazienti ad alto rischio di ipotensione sintomatica, es. pazienti con deplezione salina con o senza iponatremia, pazienti con ipovolemia o pazienti trattati con alte dosi di diuretici devono essere corrette le suddette condizioni, qualora possibile, prima di iniziare la terapia con Lisinopril compresse. Occorre monitorare la funzione renale e il potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

#### **Infarto miocardico acuto**

I pazienti devono ricevere, in modo appropriato, i trattamenti standard raccomandati quali trombolitici, aspirina, e beta-bloccanti. Può essere impiegato insieme a Lisinopril compresse gliceriltrinitrato per via endovenosa o transdermica.

#### Dose iniziale (primi 3 giorni dopo l'infarto)

Il trattamento con Lisinopril compresse può essere iniziato entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi. Il trattamento non deve essere iniziato nel caso in cui la pressione sistolica fosse inferiore a 100 mm Hg. La dose iniziale di Lisinopril compresse è di 5 mg assunti per via orale, seguita da un'altra dose di 5 mg dopo 24 ore, 10 mg dopo 48 e successivamente 10 mg una volta al giorno. Ai pazienti con valori bassi di pressione sanguigna sistolica (120 mm Hg o meno), all'inizio del trattamento o durante i primi 3 giorni successivi all'infarto, deve essere somministrata una dose più bassa – di 2,5 mg per via orale (vedere paragrafo 4.4).

In casi di danno renale (clearance della creatinina <80 ml/min), il dosaggio iniziale di Lisinopril compresse 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 verificasse ipotensione, (pressione sistolica inferiore o uguale a 100 mm Hg) può essere somministrata una dose di mantenimento giornaliera di 5 mg con riduzione temporanea a 2,5 mg, se necessario. Qualora si verificasse una ipotensione prolungata (pressione sistolica inferiore a 90mm Hg per più di un'ora) Lisinopril compresse deve essere interrotto.

Il trattamento deve continuare per 6 settimane, terminate le quali il paziente deve essere sottoposto ad una nuova valutazione. I pazienti che sviluppano sintomi di insufficienza cardiaca devono continuare la terapia con Lisinopril compresse (vedere paragrafo 4.2).

#### **Complicanze renali del diabete mellito**

Nei pazienti ipertesi affetti da diabete mellito di tipo 2 e con nefropatia incipiente, la dose è di 10 mg di Lisinopril compresse una volta al giorno, che può essere incrementata, se necessario, fino a 20 mg una volta al giorno, per raggiungere una pressione diastolica in posizione seduta al di sotto dei 90 mm Hg.

In casi di danno renale (clearance della creatinina <80 ml/min), il dosaggio iniziale di Lisinopril compresse deve essere aggiustato sulla base della clearance della creatinina del paziente (vedere Tabella 1).

#### **Uso in pediatria**

C'è un'esperienza limitata sull'efficacia e sulla sicurezza nei bambini ipertesi di età superiore ai 6 anni, ma non c'è esperienza per altre indicazioni (vedere paragrafo 5.1). Lisinopril non è raccomandato nei bambini per altre indicazioni diverse dall'ipertensione. Lisinopril non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni, o nei bambini con grave danno renale ( $GFR < 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) (vedere paragrafo 5.2).

### **Uso nei pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 16 anni**

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

Nei bambini con ridotta funzione renale, devono essere prese in considerazione una dose iniziale più bassa o un aumento dell'intervallo della dose.

### **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 seguite le indicazioni riportate nella Tabella 1 per determinare la dose iniziale di Lisinopril compresse. In seguito, il dosaggio deve essere aggiustato secondo la risposta pressoria.

### **Uso nei pazienti con trapianto di rene**

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

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al lisinopril compresse, ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad ogni altro inibitore dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE)
- Anamnesi di angioedema associato ad un precedente trattamento con un ACE inibitore.
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Secondo o terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4 e 4.6)

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Ipotensione sintomatica

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi in trattamento con Lisinopril compresse, l'ipotensione è più probabile che si verifichi in un paziente con ridotta volemia ad esempio a seguito di terapia diuretica, restrizione salina nella dieta, dialisi, diarrea o vomito o con ipertensione grave renina-dipendente (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8). In pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica. Ciò è più probabile che si verifichi in quei pazienti con forme più gravi di insufficienza cardiaca, come rispecchiato dall'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, iponatremia o compromissione della funzione renale. Nei pazienti con aumentato rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'aggiustamento della dose devono essere strettamente controllati. Analoghe considerazioni si applicano a pazienti con cardiopatia ischemica o vasculopatie cerebrali in cui un'eccessiva caduta della pressione arteriosa può provocare un infarto del miocardio o un evento cerebrovascolare.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario si deve somministrare soluzione fisiologica per via endovenosa.

Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione ad ulteriori dosi, che potranno essere somministrate senza difficoltà, una volta che la pressione arteriosa sia aumentata dopo espansione della volemia.

In alcuni pazienti con scompenso cardiaco che hanno valori di pressione sanguigna normali o bassi, si può verificare un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa in seguito alla somministrazione di Lisinopril compresse. Questo effetto è previsto e non costituisce di solito una ragione per sospendere il trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, può essere necessaria una riduzione della dose o l'interruzione di Lisinopril compresse.

### **Ipotensione nell'infarto acuto del miocardio**

Il Trattamento con Lisinopril compresse non deve essere iniziato nei pazienti con infarto acuto del miocardio che sono a rischio di andare incontro ad un ulteriore deterioramento delle condizioni emodinamiche dopo trattamento con un vasodilatatore, quali i pazienti che presentano valori di pressione sanguigna sistolica pari o inferiori a 100 mm Hg o con shock cardiogeno. Durante i primi 3 giorni successivi all'infarto, la dose deve essere ridotta se la pressione sanguigna sistolica è pari o inferiore a 120 mm Hg. Le dosi di mantenimento devono essere ridotte a 5 mg o temporaneamente a 2,5 mg se la pressione sanguigna sistolica è pari o inferiore a 100 mm Hg. Qualora l'ipotensione persista (pressione sanguigna sistolica inferiore a 90 mm Hg per più di 1 ora) il trattamento con Lisinopril compresse deve essere sospeso.

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

Come per altri ACE inibitori, Lisinopril compresse deve essere somministrato con cautela nei pazienti con stenosi della valvola mitralica ed ostruzione del flusso del ventricolo sinistro, ad esempio quelli con stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

### **Compromissione della funzione renale**

In casi di danno renale (clearance della creatinina <80ml/min), il dosaggio iniziale di Lisinopril compresse deve essere aggiustato a seconda della clearance della creatinina del paziente (vedere Tabella 1 nel paragrafo 4.2) e poi in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il controllo sistematico del potassio e della creatinina è parte della normale pratica medica per questi pazienti.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'ipotensione che segue l'inizio della terapia con ACE inibitori può portare ad un'ulteriore compromissione della funzione renale. In 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'urea nel sangue 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 di grado severo e insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento va iniziato sotto stretta sorveglianza medica, con basse dosi e una accurata titolazione della dose.

Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, la somministrazione di diuretici deve essere interrotta e la funzionalità renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con Lisinopril compresse.

In alcuni pazienti ipertesi senza un'apparente patologia vascolare renale preesistente si sono verificati aumenti, di solito lievi e transitori, dell'uremia e della creatinina sierica, specialmente quando Lisinopril compresse 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 compresse.

Nell'infarto acuto del miocardio, il trattamento con Lisinopril compresse non deve essere iniziato nei pazienti con evidenza di disfunzione renale, definita come concentrazione sierica di creatinina superiore ai 177 micromol/l e/o proteinuria superiore ai 500 mg/24h. Se si sviluppa disfunzione renale durante il trattamento con Lisinopril compresse (concentrazione sierica di creatinina superiore ai 265 micromol/l o raddoppio rispetto al valore pre-trattamento), il medico deve prendere in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento con Lisinopril compresse.

### **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 compresse. Ciò può accadere in qualsiasi momento della terapia. In tali casi, la somministrazione di Lisinopril compresse deve essere prontamente interrotta e bisogna 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 l'edema è limitato alla sola lingua, senza difficoltà respiratorie, può essere richiesta un'osservazione prolungata del paziente poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi potrebbe non essere sufficiente.

Molto raramente, sono stati riportati casi di angioedema associato a edema della laringe o della lingua con esito fatale. Qualora siano interessate la lingua, la glottide o la laringe, il paziente potrebbe manifestare ostruzione delle vie aeree, specialmente quei pazienti con una precedente storia di chirurgia delle vie aeree. In questi casi deve essere prontamente somministrata una terapia di emergenza. Questa potrebbe includere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere sottoposto a stretta sorveglianza medica fino a completa e prolungata risoluzione dei sintomi.

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

Pazienti con anamnesi di angioedema non correlato a terapia con ACE-inibitori possono essere a maggior rischio di angioedema durante assunzione di un ACE-inibitore. (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

### **Reazioni anafilattoidi in pazienti in emodialisi**

In pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (ad es. AN69) e in concomitante trattamento con ACE-inibitori, sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti si deve prendere in considerazione l'utilizzo di diverse tipologie di membrane per dialisi o di differenti classi di agenti antiipertensivi.

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

Raramente, nei pazienti che ricevono ACE inibitori durante aferesi con lipoproteine a bassa densità (LDL) con solfato di destrano si sono verificate reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Queste reazioni sono state evitate con la temporanea sospensione della terapia con ACE inibitori prima di ciascuna aferesi.

### **Desensibilizzazione**

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

### **Insufficienza epatica**

Molto raramente, gli ACE inibitori sono stati associati ad una sindrome che esordisce con un ittero colestatico o epatite e progredisce in una necrosi fulminante e (talvolta) in morte. Il meccanismo di questa sindrome non è noto. I pazienti in trattamento con Lisinopril compresse che sviluppano ittero

o un marcato innalzamento degli enzimi epatici devono interrompere il trattamento con Lisinopril compresse e ricevere un adeguato trattamento medico.

### **Neutropenia/agranulocitosi**

Nei pazienti in trattamento con ACE inibitori sono stati segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e nessun altra di complicazione, la neutropenia si verifica raramente. La neutropenia e l'agranulocitosi sono reversibili dopo l'interruzione del trattamento con ACE inibitori. Lisinopril compresse deve essere impiegato con estrema cautela nei pazienti con malattie vascolari del collagene, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide, o con una combinazione di tali condizioni di complicazione, specialmente in presenza di una preesistente compromissione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto ad una terapia antibiotica intensiva. Qualora Lisinopril compresse venga usato in questi pazienti, si raccomanda un controllo periodico della conta leucocitaria e occorre invitare i pazienti a segnalare ogni 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 di altre razze.

Come accade per altri ACE inibitori, Lisinopril compresse può avere un minore effetto sull'abbassamento della pressione arteriosa nei pazienti ipertesi di razza nera rispetto ai pazienti ipertesi di altre razze, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di soggetti con bassa renina nella popolazione ipertesa di razza nera.

### **Tosse**

Con l'uso di ACE -inibitori è stata segnalata tosse.

Questa è tipicamente 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 compresse 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**

In alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, incluso Lisinopril compresse, è stato osservato un innalzamento del potassio sierico. I pazienti a rischio di iperkaliemia sono quelli con insufficienza renale, diabete mellito, o quelli in trattamento concomitante con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale da cucina contenenti potassio, o i pazienti in trattamento con altri farmaci ai quali è associato un incremento del potassio sierico (es. eparina). Se l'uso concomitante dei sopraccitati agenti viene considerato necessario, si raccomanda un monitoraggio regolare del potassio sierico. (vedere paragrafo 4.5).

### **Pazienti diabetici**

Nei pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, deve essere attentamente controllata la glicemia durante il primo mese di trattamento con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.5)

### **Litio**

La combinazione di litio con Lisinopril compresse non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

### **Gravidanza e allattamento**

Gli ACE inibitori non devono essere iniziati durante la gravidanza. A meno che la terapia continuata con gli ACE inibitori non sia considerata essenziale, le pazienti che stanno programmando una gravidanza devono ricorrere a trattamenti anti-ipertensivi

alternativi che hanno un profilo di sicurezza stabilito per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto, e se è il caso, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

L'uso del lisinopril non è raccomandato durante l'allattamento al seno

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

##### **Diuretici**

Quando si aggiunge un diuretico alla terapia di un paziente che assume Lisinopril compresse, l'effetto antiipertensivo viene generalmente potenziato.

Quando il Lisinopril compresse 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 un'ipotensione sintomatica con il Lisinopril compresse può essere minimizzata interrompendo la somministrazione del diuretico prima di iniziare il trattamento con Lisinopril compresse. (vedere paragrafo 4.4 e 4.2).

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

Sebbene negli studi clinici il potassio sierico sia rimasto di solito entro i limiti della norma, in alcuni pazienti è stata osservata iperkaliemia. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia includono l'insufficienza renale, il diabete mellito, e l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, triamterene o amiloride), di integratori di potassio, o di sostituti del sale da cucina contenenti potassio. L'impiego di integratori di potassio, di diuretici risparmiatori di potassio o di sostituti del sale da cucina contenenti potassio può portare a significativi aumenti del potassio sierico soprattutto in pazienti con funzione renale compromessa.

Se Lisinopril compresse viene somministrato con un diuretico non risparmiatore di potassio, l'ipokaliemia indotta dal diuretico può essere migliorata.

### **Litio**

Durante la somministrazione concomitante di litio ed ACE inibitori sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può di per sé aumentare il rischio di tossicità da litio ed incrementare così la già aumentata tossicità del litio associato agli ACE inibitori. L'uso di Lisinopril compresse con il litio non è raccomandato, ma se il trattamento in combinazione fosse necessario, deve essere effettuato un attento controllo dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

### **Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) incluso acido acetilsalicilico $\geq 3G/die$**

La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antiipertensivo di un ACE inibitore. I FANS e gli ACE inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e possono portare ad un deterioramento della funzionalità renale. Questi effetti sono generalmente reversibili. Raramente, si può verificare un'insufficienza renale acuta, specialmente nei pazienti con funzione renale compromessa quali gli anziani o i soggetti disidratati.

### **Oro**

Reazioni nitritoidi (sintomi di vasodilatazione inclusi vampate, nausea, capogiri e ipotensione, che può essere molto grave) in seguito a iniezione di oro (per esempio sodio aurotiomalato) sono state segnalate più frequentemente in pazienti in terapia con ACE inibitori.

### **Altri agenti antiipertensivi**

L'uso concomitante di questi farmaci può aumentare l'effetto ipotensivo di Lisinopril compresse. L'uso concomitante di nitroglicerina (gliceril-trinitrato) e di altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ulteriormente ridurre la pressione arteriosa.

#### **Antidepressivi triciclici/ antipsicotici/anestetici**

L'uso concomitante di certi prodotti medicinali anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici con gli ACE inibitori può dar luogo ad un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

#### **Simpaticomimetici**

I simpaticomimetici possono ridurre l'effetto antiipertensivo degli ACE inibitori.

#### **Antidiabetici**

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione contemporanea di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (insulina o ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante di questi ultimi, con rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembra verificarsi soprattutto durante le prime settimane di trattamento combinato e nei pazienti con funzione renale compromessa

#### **Acido acetilsalicilico, trombolitici, beta-bloccanti, nitrati**

Lisinopril compresse può essere impiegato in concomitanza con acido acetilsalicilico (alle dosi cardiologiche), trombolitici, beta-bloccanti e/o nitrati.

### **4.6 Gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza**

L'uso degli ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori è controindicato durante il secondo e 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 lieve aumento del rischio. A meno che la terapia con ACE inibitori non sia considerata essenziale, le pazienti che stanno programmando una gravidanza devono ricorrere ad un trattamento antiipertensivo alternativo che ha un profilo di sicurezza stabilito per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente, e, se è il caso, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione agli ACE inibitori durante il secondo e terzo trimestre induce fetotossicità umana (diminuzione della funzione renale, oligoidramnios, ritardata ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). (vedere anche paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

Qualora l'esposizione agli ACE inibitori fosse avvenuta dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo con ultrasuoni della funzione renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno assunto ACE inibitori devono essere attentamente monitorati per un'eventuale ipotensione. (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

### **Allattamento**

Poiché non sono disponibili informazioni riguardanti l'utilizzo di Lisinopril durante l'allattamento al seno, Lisinopril non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con un profilo di sicurezza meglio stabilito durante l'allattamento al seno, soprattutto mentre si allatta un neonato o un neonato pretermine.

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

Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari occorre tenere in considerazione che occasionalmente si possono verificare capogiri o stanchezza.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Durante il trattamento con Lisinopril compresse ed altri ACE inibitori sono stati osservati e segnalati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze: molto comuni ( $\geq 10\%$ ), comuni ( $\geq 1\%, < 10\%$ ), non comuni ( $\geq 0,1, < 1\%$ ), rari ( $\geq 0,01, < 0,1\%$ ), molto rari ( $< 0,01\%$ ) incluso casi singoli.

#### Patologie del sistema emolinfopoietico:

rari: diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito.

molto rari: depressione midollare, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), anemia emolitica, linfadenopatia, malattie autoimmuni.

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

molto rari: ipoglicemia

#### Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici:

comuni: capogiri, cefalea

non comuni: alterazioni dell'umore, parestesia, vertigini, alterazioni del gusto, disturbi del sonno.

rari: confusione mentale

frequenza non nota: sintomi depressivi, sincope

#### Patologie cardiache e vascolari:

comuni: effetti ortostatici (inclusa ipotensione)

non comuni: infarto del miocardio o evento cerebrovascolare, probabilmente secondari ad una eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4), palpitazioni, tachicardia. Fenomeno di Raynaud

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

comuni: tosse

non comuni: riniti

molto rari: broncospasmo, sinusite, alveoliti allergiche/ polmonite eusinfila

#### Patologie gastrointestinali:

comuni: diarrea, vomito

non comuni: nausea, dolore addominale ed indigestione

rari: bocca secca

molto rari: pancreatite, angioedema intestinale, epatite - epatocellulare o colestatica, ittero ed insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4)

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

non comuni: eruzione cutanea, prurito, ipersensibilità/edema angioneurotico: edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide, e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4),

rari: orticaria, alopecia, psoriasi

molto rari: diaforesi, pemfigo, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutaneo.

È stata segnalata una sintomatologia complessa che può includere uno o più dei seguenti sintomi: possono verificarsi febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, positività per anticorpi antinucleo (ANA), elevata velocità di eritrosedimentazione (VES), eosinofilia e leucocitosi, eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

#### Patologie renali e urinarie:

comuni: disfunzione renale

rari: uremia, insufficienza renale acuta

molto rari: oliguria/anuria

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

non comuni: impotenza

rari: ginecomastia

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

non comuni : affaticamento, astenia

### Esami diagnostici:

non comuni: aumento dell'urea nel sangue, aumento della creatinina sierica, aumento degli enzimi epatici, iperkaliemia

rari: aumenti della bilirubina sierica, iponatriemia.

I dati di sicurezza provenienti da studi clinici suggeriscono che il lisinopril è generalmente ben tollerato in pazienti pediatrici ipertesi, e che il profilo di sicurezza in questa fascia di età è paragonabile a quello osservato negli adulti

#### **4.9 Sovradosaggio**

I dati relativi al sovradosaggio nell'uomo sono limitati. I sintomi da sovradosaggio con ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazioni elettrolitiche, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse.

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio è una infusione endovenosa di soluzione fisiologica. In caso di ipotensione il paziente deve essere posto in posizione antishock. Se disponibile, può essere preso in considerazione anche il trattamento con angiotensina II per infusione e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione è recente devono essere messe in atto misure per eliminare Lisinopril compresse (es. vomito, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e di fosfato di sodio). Lisinopril compresse può essere rimosso dalla circolazione con emodialisi (vedere paragrafo 4.4). La terapia con pacemaker è indicata per la bradicardia resistente alla terapia. Devono essere controllati frequentemente i segni vitali, gli elettroliti sierici e le concentrazioni di creatinina.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, codice ATC: C09A A03

Lisinopril compresse è un inibitore della peptidil dipeptidasi. Il farmaco inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) che catalizza la conversione dell'angiotensina I nel peptide vasocostrittore angiotensina II. L'angiotensina II stimola a sua volta la secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenale. L'inibizione dell'ACE dà luogo a una riduzione delle concentrazioni di angiotensina II con conseguente diminuzione dell'attività vasopressoria e ad una riduzione della secrezione di aldosterone. Quest'ultima riduzione può causare un innalzamento della concentrazione del potassio sierico.

Anche se il meccanismo attraverso cui il lisinopril riduce la pressione arteriosa sembra essere dovuto soprattutto alla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il 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 stato definito se un aumento dei livelli di bradichinina, un potente peptide vasodilatatore, abbia un ruolo nell'ambito dell'efficacia terapeutica del lisinopril.

L'effetto di Lisinopril compresse sulla mortalità e sulla morbilità nell'insufficienza cardiaca è stato studiato confrontando alte dosi (32,5 mg o 35 mg una volta al giorno) con basse dosi (2,5 mg o 5 mg una volta al giorno). In uno studio condotto su 3.164 pazienti, con un periodo mediano di follow up, per i pazienti sopravvissuti, di 46 mesi, alte dosi di lisinopril compresse, confrontate con le basse dosi, hanno comportato una riduzione del rischio del 12% nell'end point combinato comprendente tutte le cause di mortalità e tutte le cause di ospedalizzazione ( $p = 0,002$ ) ed una riduzione del rischio dell' 8% in tutte le cause di mortalità e di ospedalizzazione cardiovascolare ( $p = 0,036$ ). Sono state osservate riduzioni del rischio per tutte le cause di mortalità (8%;  $p = 0,128$ ) e di mortalità cardiovascolare (10%;  $p = 0,073$ ). In un'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 compresse in confronto con le basse dosi. I benefici sintomatici erano simili nei pazienti trattati con alte e basse dosi di lisinopril compresse .

I risultati dello studio hanno dimostrato che il profilo generale degli eventi avversi nei pazienti trattati con alte o basse dosi di lisinopril compresse è simile per natura e 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 compresse rispetto a quelli trattati con basse dosi.

Nello studio clinico GISSI-3, nel quale è stato usato un disegno fattoriale 2x2 per comparare l'efficacia di lisinopril compresse e della nitroglicerina somministrata da sola o in combinazione per 6 settimane verso un gruppo di controllo di 19.394 pazienti, ai quali è stato somministrato il trattamento entro le 24 ore da un infarto miocardico acuto, il lisinopril compresse ha prodotto una riduzione statisticamente significativa della mortalità dell'11% rispetto ai controlli ( $2p=0,03$ ). La riduzione del rischio con la nitroglicerina non è stata significativa, ma la combinazione di lisinopril compresse e di nitroglicerina ha prodotto una riduzione significativa del rischio di mortalità del 17% rispetto ai controlli ( $2p=0,02$ ). Nei sottogruppi degli anziani (età > 70 anni) e delle donne, predefiniti come pazienti ad alto rischio di mortalità, è stato osservato un beneficio significativo per l'end point combinato comprendente mortalità e funzione cardiaca. L'end point combinato per tutti i pazienti, così come nei sottogruppi dei pazienti ad alto rischio, ha mostrato anche dopo 6 mesi un beneficio significativo per i pazienti trattati con lisinopril compresse o con l'associazione lisinopril compresse più nitroglicerina per 6 settimane, indicando un effetto preventivo del lisinopril compresse. Come ci si sarebbe aspettato da un qualunque trattamento

vasodilatatore, sono state associate al lisinopril compresse, un'aumentata incidenza di ipotensione e di disfunzione renale, tuttavia queste ultime non sono state associate ad un aumento proporzionale della mortalità .

In uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, che ha confrontato il lisinopril compresse con un calcio-antagonista in 335 soggetti ipertesi con diabete mellito di Tipo 2 con nefropatia incipiente caratterizzata da microalbuminuria, il lisinopril compresse somministrato a dosi comprese tra 10 mg e 20 mg una volta al giorno per 12 mesi, ha ridotto la pressione sistolica/diastolica di 13/10 mmHg e il tasso di escrezione urinaria di albumina del 40%. Confrontati con i pazienti trattati con il calcio-antagonista, che ha prodotto un simile abbassamento della pressione arteriosa, i pazienti trattati con lisinopril compresse hanno mostrato una riduzione significativamente maggiore del tasso di escrezione urinaria di albumina, comprovando l'evidenza che l'azione ACE inibitrice del lisinopril compresse ha ridotto la microalbumina con un meccanismo diretto sui tessuti renali in aggiunta al suo effetto sulla riduzione della pressione.

In uno studio clinico che ha coinvolto 115 pazienti in età pediatrica con ipertensione, con età compresa tra 6 e 16 anni, i pazienti che pesavano meno di 50 kg hanno ricevuto 0,625 mg, 2,5 mg o 20 mg di lisinopril una volta al giorno, e i pazienti che pesavano 50 kg o più, hanno ricevuto 1,25 mg, 5 mg o 40 mg di lisinopril una volta al giorno. Alla fine delle 2 settimane, il lisinopril somministrato una volta al giorno ha abbassato la pressione sanguigna minima in modo dose-dipendente con una efficacia antiipertensiva coerente, dimostrata a dosi superiori 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 mmHg in più nei pazienti randomizzati a placebo rispetto ai pazienti che sono stati randomizzati per continuare con dosi medie ed elevate di lisinopril. L'effetto antiipertensivo dose-dipendente del lisinopril è stato coerente nei diversi sottogruppi demografici: età, stadio di Tanner, sesso e razza

Il trattamento con il lisinopril non influenza il controllo glicemico, come mostrato da una mancanza di efficacia significativa sui livelli dell'emoglobina glicata. (HbA<sub>1c</sub>).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il lisinopril è un ACE inibitore attivo per via orale che non contiene gruppi sulfidrilici.

### Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di lisinopril, il picco delle concentrazioni plasmatiche avviene entro 7 ore, sebbene nei pazienti con infarto acuto del miocardio ci sia stata una tendenza ad un lieve ritardo nel raggiungere il picco delle concentrazioni sieriche.

Sulla base del recupero urinario, l'assorbimento medio del lisinopril è di circa il 25%, con una variabilità tra pazienti di 6-60% per tutte le dosi testate (5-80 mg). La biodisponibilità assoluta è ridotta di circa il 16% nei pazienti con insufficienza cardiaca. L'assorbimento del lisinopril non è influenzato dalla presenza di cibo.

### Distribuzione

Il lisinopril non sembra essere legato ad altre proteine plasmatiche se non all'enzima di conversione dell'angiotensina circolante (ACE). Studi sui ratti indicano che il lisinopril attraversa scarsamente la barriera ematoencefalica.

### Eliminazione

Il lisinopril non viene metabolizzato e viene escreto completamente immodificato nelle urine. Dopo dosi multiple, il lisinopril mostra un'emivita effettiva di accumulo di 12,6 ore. La clearance del lisinopril nei soggetti sani è di circa 50 ml/min. La riduzione delle concentrazioni sieriche mostra una fase terminale prolungata, che non contribuisce all'accumulo del farmaco. Questa fase terminale probabilmente rappresenta il legame saturabile con l'ACE e non è proporzionale alla dose.

### Danno epatico

La compromissione della funzione epatica nei pazienti cirrotici, comporta una diminuzione dell'assorbimento di lisinopril (circa il 30% sulla base del recupero urinario) ma, a causa della diminuzione della clearance, essa comporta un aumento dell'esposizione (circa il 50%), rispetto ai soggetti sani.

### Danno renale

Una funzione renale alterata riduce l'eliminazione del lisinopril, che viene escreto attraverso i reni, ma questa riduzione diventa clinicamente importante solo quando la velocità di filtrazione glomerale è al di sotto di 30 ml/min. In caso di danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina 30-80 ml/min) l'AUC media risultava aumentata solamente del 13%, mentre in caso di danno renale grave (clearance della creatinina 5-30 ml/min) è stato osservato un aumento di 4,5-volte dell'AUC media.

Il lisinopril può essere rimosso tramite dialisi. In 4 ore di emodialisi, le concentrazioni plasmatiche del lisinopril diminuiscono in media del 60%, con una clearance di dialisi compresa tra 40 e 55 ml/min.

### Insufficienza cardiaca

Rispetto ai soggetti sani, i pazienti con insufficienza cardiaca hanno una esposizione maggiore al lisinopril (aumento medio dell'AUC del 125%), ma sulla base del recupero urinario del lisinopril, si nota una riduzione dell'assorbimento di circa il 16%.

### Anziani

Rispetto ai soggetti giovani, i pazienti anziani hanno livelli delle concentrazioni ematiche più alti ed è stato osservato un aumento di circa il 60% dei valori dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica/tempo (incremento di circa il 60 %)

### Pazienti pediatrici

Il profilo farmacocinetico di lisinopril è stato studiato in 29 pazienti pediatriche ipertesi, di età compresa tra i 6 ei 16 anni, con un GFR superiore ai 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Dopo dosi da 0,1 a 0,2 mg/kg, il picco delle concentrazioni plasmatiche di lisinopril allo stato stazionario si è verificato 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 in precedenza negli adulti.

I valori di AUC e C<sub>max</sub> dei bambini in questo studio sono coerenti con quelli osservati negli adulti.

### **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 inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, come classe, hanno dimostrato di indurre effetti avversi sulla fase più tardiva dello sviluppo fetale, portando a morte fetale e malformazioni congenite, in modo particolare delle ossa del cranio. Inoltre, sono stati riportati anche fetotossicità, ritardo dello sviluppo intrauterino e pervietà del dotto arterioso. Si ritiene che queste anomalie dello sviluppo possano essere in parte dovute all'azione diretta degli ACE inibitori sul sistema fetale renina-angiotensina ed in parte dovuti all'ischemia derivante dall'ipotensione materna e dalla diminuzione del flusso ematico placentare e dall'apporto di ossigeno/nutrienti al feto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo, calcio idrogeno fosfato, amido di mais, amido di mais pregelatinizzato, magnesio stearato, silice colloidale diossido.

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

Scatola contenente 14 o 30 compresse in blisters PVC/PVDC/Al.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Il modo migliore per spezzare la compressa è illustrato di seguito:

- posizionare la compressa con la linea di incisione in alto.
- mettere il pollice e l'indice della stessa mano sui due lati della linea e premere come mostrato nel disegno.

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

A.W.P. srl

Via Largo Donegani, 2 – 20121 Milano

Italia

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

037580014/M- LISINOPRIL AWP, 5 mg compresse- 14 compresse in blister PVC/PVDC/Al.  
037580026/M- LISINOPRIL AWP, 5 mg compresse- 30 compresse in blister PVC/PVDC/Al  
**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

23 Aprile 2007

**10. DATA DELLA (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**

Settembre 2011

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lisinopril AWP 20 mg, compresse.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

### 4. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse bianche, rotonde, biconvesse, con 20 su un lato ed una linea sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.2 Indicazioni terapeutiche

##### **Ipertensione**

Trattamento dell'ipertensione.

##### **Insufficienza cardiaca**

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.

##### **Infarto miocardico acuto**

Trattamento a breve termine (6 settimane) di pazienti emodinamicamente stabili entro le 24 ore dall'insorgenza dell'infarto miocardico acuto .

### **Complicanze renali del diabete mellito**

Trattamento dell'insufficienza renale nei pazienti ipertesi con diabete mellito di Tipo 2 e nefropatia incipiente (vedere paragrafo 5.1).

### **4.3 Posologia e modo di somministrazione**

Lisinopril compresse deve essere somministrato per via orale in una singola dose giornaliera. Come per tutti gli altri farmaci da assumere una volta al giorno, Lisinopril compresse deve essere assunto ogni giorno all'incirca alla stessa ora. L'assorbimento di Lisinopril compresse non è influenzato dal cibo.

La dose deve essere adattata individualmente in base al profilo del paziente e alla risposta della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4)

#### **Ipertensione**

Lisinopril compresse può essere usato in monoterapia o in associazione ad altre classi di prodotti medicinali utilizzati per il trattamento dell'ipertensione.

#### Dose iniziale

Nei pazienti con ipertensione la dose iniziale generalmente raccomandata è di 10 mg. Nei pazienti con un sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (in particolare, ipertensione renovascolare, deplezione di sali e/o del volume, scompenso cardiaco, o ipertensione grave) può verificarsi un'eccessiva caduta della pressione sanguigna dopo l'assunzione della dose iniziale. In questi pazienti è raccomandata una dose iniziale di 2,5-5 mg e l'inizio del trattamento deve avvenire sotto la supervisione di un medico. In presenza di danno renale è richiesta una dose iniziale più bassa (vedere la sottostante Tabella 1).

### Dose di mantenimento

La dose efficace di mantenimento è generalmente 20 mg somministrati in una singola dose giornaliera. In generale, qualora l'effetto terapeutico desiderato non si ottenga nell'arco di 2 - 4 settimane con un determinato dosaggio, la dose può essere ulteriormente aumentata. La massima dose impiegata in studi clinici controllati, a lungo termine, è stata di 80 mg/die.

### Pazienti in trattamento con diuretici

Dopo l'inizio della terapia con Lisinopril compresse può comparire ipotensione sintomatica. Ciò è più probabile che si verifichi nei pazienti in trattamento con diuretici. Si raccomanda quindi cautela, dato che questi pazienti possono già avere una deplezione di volume e/o di sali. Se possibile, il diuretico deve essere sospeso 2 - 3 giorni prima di iniziare la terapia con Lisinopril compresse. Nei pazienti ipertesi nei quali il diuretico non possa essere interrotto, la terapia con Lisinopril compresse deve essere iniziata con una dose di 5 mg. Devono essere controllati la funzionalità renale e il potassio sierico. Il successivo dosaggio di Lisinopril compresse deve essere aggiustato in base alla risposta pressoria. Se necessario, la terapia diuretica può essere ripresa (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.5).

### Aggiustamento posologico in caso di danno renale

Il dosaggio, nei pazienti con compromissione renale, deve basarsi sulla clearance della creatinina come delineato nella sottostante Tabella 1.

**Tabella 2 Aggiustamenti posologici in caso di danno renale.**

<b>Clearance della Creatinina (ml/min)</b>	<b>Dose iniziale (mg/die)</b>
Meno di 10 ml/min (inclusi i pazienti in dialisi)	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 in base alla risposta pressoria.

Il dosaggio può essere aumentato fino a quando la pressione arteriosa rimane sotto controllo o fino ad un massimo di 40 mg giornalieri.

### **Insufficienza cardiaca**

Nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, Lisinopril compresse deve essere usato come terapia aggiuntiva ai diuretici e, dove appropriato, alla digitale o ai beta-bloccanti. Inizialmente Lisinopril compresse può essere somministrato a una dose iniziale di 2,5 mg una volta al giorno, sotto osservazione medica per determinare l'effetto iniziale sulla pressione sanguigna. La dose di Lisinopril compresse deve essere incrementata:

- con incrementi non superiori ai 10 mg
- ad intervalli non inferiori alle 2 settimane
- fino 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 individuale dei pazienti.

Nei pazienti ad alto rischio di ipotensione sintomatica, es. pazienti con deplezione salina con o senza iponatremia, pazienti con ipovolemia o pazienti trattati con alte dosi di diuretici devono essere corrette le suddette condizioni, qualora possibile, prima di iniziare la terapia con Lisinopril compresse. Occorre monitorare la funzione renale e il potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

### **Infarto miocardico acuto**

I pazienti devono ricevere, in modo appropriato, i trattamenti standard raccomandati quali trombolitici, aspirina, e beta-bloccanti. Può essere impiegato insieme a Lisinopril compresse gliceriltrinitrato per via endovenosa o transdermica.

### Dose iniziale (primi 3 giorni dopo l'infarto)

Il trattamento con Lisinopril compresse può essere iniziato entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi. Il trattamento non deve essere iniziato nel caso in cui la pressione sistolica fosse inferiore a 100 mm Hg. La dose iniziale di Lisinopril compresse è di 5 mg assunti per via orale, seguita da un'altra dose di 5 mg dopo 24 ore, 10 mg dopo 48 e successivamente 10 mg una volta al giorno. Ai pazienti con valori bassi di pressione sanguigna sistolica (120 mm Hg o meno), all'inizio del trattamento o durante i primi 3 giorni successivi all'infarto, deve essere somministrata una dose più bassa – di 2,5 mg per via orale (vedere paragrafo 4.4).

In casi di danno renale (clearance della creatinina <80 ml/min), il dosaggio iniziale di Lisinopril compresse 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 verificasse ipotensione, (pressione sistolica inferiore o uguale a 100 mm Hg) può essere somministrata una dose di mantenimento giornaliera di 5 mg con riduzione temporanea a 2,5 mg, se necessario. Qualora si verificasse una ipotensione prolungata (pressione sistolica inferiore a 90 mm Hg per più di un'ora) Lisinopril compresse deve essere interrotto.

Il trattamento deve continuare per 6 settimane, terminate le quali il paziente deve essere sottoposto ad una nuova valutazione. I pazienti che sviluppano sintomi di insufficienza cardiaca devono continuare la terapia con Lisinopril compresse (vedere paragrafo 4.2).

#### **Complicanze renali del diabete mellito**

Nei pazienti ipertesi affetti da diabete mellito di tipo 2 e con nefropatia incipiente, la dose è di 10 mg di Lisinopril compresse una volta al giorno, che può essere incrementata, se necessario, fino a 20 mg una volta al giorno, per raggiungere una pressione diastolica in posizione seduta al di sotto dei 90 mm Hg.

In casi di danno renale (clearance della creatinina <80 ml/min), il dosaggio iniziale di Lisinopril compresse deve essere aggiustato sulla base della clearance della creatinina del paziente (vedere Tabella 1).

### **Uso in pediatria**

C'è un'esperienza limitata sull'efficacia e sulla sicurezza nei bambini ipertesi di età superiore ai 6 anni, ma non c'è esperienza per altre indicazioni (vedere paragrafo 5.1). Lisinopril non è raccomandato nei bambini per altre indicazioni diverse dall'ipertensione. Lisinopril non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 anni, o nei bambini con grave danno renale (GFR < 30ml/min/1.73m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 5.2).

### **Uso nei pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 16 anni**

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

Nei bambini con ridotta funzione renale, devono essere prese in considerazione una dose iniziale più bassa o un aumento dell'intervallo della dose.

### **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 seguite le indicazioni riportate nella Tabella 1 per determinare la dose iniziale di Lisinopril compresse. In seguito, il dosaggio deve essere aggiustato secondo la risposta pressoria.

### **Uso nei pazienti con trapianto di rene**

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

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al **Lisinopril** compresse, ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad ogni altro inibitore dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE)
- Anamnesi di angioedema associato ad un precedente trattamento con un ACE inibitore.
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Secondo o terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4 e 4.6)

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

#### **Ipotensione sintomatica**

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi in trattamento con Lisinopril compresse, l'ipotensione è più probabile che si verifichi in un paziente con ridotta volemia ad esempio a seguito di terapia diuretica, restrizione salina nella dieta, dialisi, diarrea o vomito o con ipertensione grave renina-dipendente (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8). In pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione

sintomatica. Ciò è più probabile che si verifichi in quei pazienti con forme più gravi di insufficienza cardiaca, come rispecchiato dall'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, iponatremia o compromissione della funzione renale. Nei pazienti con aumentato rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'aggiustamento della dose devono essere strettamente controllati. Analoghe considerazioni si applicano a pazienti con cardiopatia ischemica o vasculopatie cerebrali in cui un'eccessiva caduta della pressione arteriosa può provocare un infarto del miocardio o un evento cerebrovascolare.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario si deve somministrare soluzione fisiologica per via endovenosa.

Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione ad ulteriori dosi, che potranno essere somministrate senza difficoltà, una volta che la pressione arteriosa sia aumentata dopo espansione della volemia.

In alcuni pazienti con scompenso cardiaco che hanno valori di pressione sanguigna normali o bassi, si può verificare un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa in seguito alla somministrazione di Lisinopril compresse. Questo effetto è previsto e non costituisce di solito una ragione per sospendere il trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, può essere necessaria una riduzione della dose o l'interruzione di Lisinopril compresse.

### **Ipotensione nell'infarto acuto del miocardio**

Il Trattamento con Lisinopril compresse non deve essere iniziato nei pazienti con infarto acuto del miocardio che sono a rischio di andare incontro ad un ulteriore deterioramento delle condizioni emodinamiche dopo trattamento con un vasodilatatore, quali i pazienti che presentano valori di pressione sanguigna sistolica pari o inferiori a 100 mm Hg o con shock cardiogeno. Durante i primi 3 giorni successivi all'infarto, la dose deve essere ridotta se la pressione sanguigna sistolica è pari o inferiore a 120 mm Hg. Le dosi di mantenimento

devono essere ridotte a 5 mg o temporaneamente a 2,5 mg se la pressione sanguigna sistolica è pari o inferiore a 100 mm Hg. Qualora l'ipotensione persista (pressione sanguigna sistolica inferiore a 90 mm Hg per più di 1 ora) il trattamento con Lisinopril compresse deve essere sospeso.

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

Come per altri ACE inibitori, Lisinopril compresse deve essere somministrato con cautela nei pazienti con stenosi della valvola mitralica ed ostruzione del flusso del ventricolo sinistro, ad esempio quelli con stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

### **Compromissione della funzione renale**

In casi di danno renale (clearance della creatinina <80ml/min), il dosaggio iniziale di Lisinopril compresse deve essere aggiustato a seconda della clearance della creatinina del paziente (vedere Tabella 1 nel paragrafo 4.2) e poi in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il controllo sistematico del potassio e della creatinina è parte della normale pratica medica per questi pazienti.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'ipotensione che segue l'inizio della terapia con ACE inibitori può portare ad un'ulteriore compromissione della funzione renale. In 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'urea nel sangue 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 di grado severo e insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento va iniziato sotto stretta sorveglianza medica, con basse dosi e una accurata titolazione della dose.

Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, la somministrazione di diuretici deve essere interrotta e la funzionalità renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con Lisinopril compresse.

In alcuni pazienti ipertesi senza un'apparente patologia vascolare renale preesistente si sono verificati aumenti, di solito lievi e transitori, dell'uremia e della creatinina sierica, specialmente quando Lisinopril compresse 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 compresse.

Nell'infarto acuto del miocardio, il trattamento con Lisinopril compresse non deve essere iniziato nei pazienti con evidenza di disfunzione renale, definita come concentrazione sierica di creatinina superiore ai 177micromol/l e/o proteinuria superiore ai 500 mg/24h. Se si sviluppa disfunzione renale durante il trattamento con Lisinopril compresse (concentrazione sierica di creatinina superiore ai 265 micromol/l o raddoppio rispetto al valore pre-trattamento) il medico deve prendere in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento con Lisinopril compresse.

### **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 compresse. Ciò può accadere in qualsiasi momento della terapia.

In tali casi, la somministrazione di Lisinopril compresse deve essere prontamente interrotta e bisogna 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 l'edema è limitato alla sola lingua, senza difficoltà respiratorie, può essere richiesta un'osservazione prolungata del paziente poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi potrebbe non essere sufficiente.

Molto raramente, sono stati riportati casi di angioedema associato a edema della laringe o della lingua con esito fatale. Qualora siano interessate la lingua, la glottide o la laringe, il paziente potrebbe manifestare ostruzione delle vie aeree, specialmente quei pazienti con una precedente storia di chirurgia delle vie aeree. In questi casi deve essere prontamente somministrata una terapia di emergenza. Questa potrebbe includere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere sottoposto a stretta sorveglianza medica fino a completa e prolungata risoluzione dei sintomi.

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

Pazienti con anamnesi di angioedema non correlato a terapia con ACE-inibitori possono essere a maggior rischio di angioedema durante assunzione di un ACE-inibitore. (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

#### **Reazioni anafilattoidi in pazienti in emodialisi**

In pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (ad es. AN69) e in concomitante trattamento con ACE-inibitori, sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti si deve prendere in considerazione l'utilizzo di diverse tipologie di membrane per dialisi o di differenti classi di agenti antiipertensivi.

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

Raramente, nei pazienti che ricevono ACE inibitori durante aferesi con lipoproteine a bassa densità (LDL) con solfato di destrano si sono verificate reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Queste reazioni sono state evitate con la temporanea sospensione della terapia con ACE inibitori prima di ciascuna aferesi.

#### **Desensibilizzazione**

Pazienti che hanno ricevuto ACE-inibitori durante un trattamento desensibilizzante (es. con veleno di imenotteri) hanno presentato reazioni anafilattoidi intense. Negli stessi pazienti queste reazioni sono

state evitate quando l'ACE-inibitore era stato temporaneamente sospeso, ma sono ricomparse dopo che il farmaco era stato inavvertitamente risomministrato.

### **Insufficienza epatica**

Molto raramente, gli ACE inibitori sono stati associati ad una sindrome che esordisce con un ittero colestatico o epatite e progredisce in una necrosi fulminante e (talvolta) in morte. Il meccanismo di questa sindrome non è noto. I pazienti in trattamento con Lisinopril compresse che sviluppano ittero o un marcato innalzamento degli enzimi epatici devono interrompere il trattamento con Lisinopril compresse e ricevere un adeguato trattamento medico.

### **Neutropenia/agranulocitosi**

Nei pazienti in trattamento con ACE inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e nessun'altra complicazione, la neutropenia si verifica raramente. La neutropenia e l'agranulocitosi sono reversibili dopo l'interruzione del trattamento con ACE inibitori. Lisinopril compresse deve essere impiegato con estrema cautela nei pazienti con malattie vascolari del collagene, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide, o con una combinazione di tali condizioni di complicazione, specialmente in presenza di una preesistente compromissione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto ad una terapia antibiotica intensiva. Qualora Lisinopril compresse venga usato in questi pazienti, si raccomanda un controllo periodico della conta leucocitaria e occorre invitare i pazienti a segnalare ogni 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 di altre razze.

Come accade per altri ACE inibitori, Lisinopril compresse può avere un minore effetto sull'abbassamento della pressione arteriosa nei pazienti ipertesi di razza nera rispetto ai

pazienti ipertesi di altre razze, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di soggetti con bassa renina nella popolazione ipertesa di razza nera.

### **Tosse**

Con l'uso di ACE -inibitori è stata segnalata tosse.

Questa è tipicamente 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 compresse 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**

In alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, incluso Lisinopril compresse, è stato osservato un innalzamento del potassio sierico. I pazienti a rischio di iperkaliemia sono quelli con insufficienza renale, diabete mellito, o quelli in trattamento concomitante con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale da cucina contenenti potassio, o i pazienti in trattamento con altri farmaci ai quali è associato un incremento del potassio sierico (es. eparina). Se l'uso concomitante dei sopracitati agenti viene considerato necessario, si raccomanda un monitoraggio regolare del potassio sierico. (vedere paragrafo 4.5).

### **Pazienti diabetici**

Nei pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, deve essere attentamente controllata la glicemia durante il primo mese di trattamento con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.5)

### **Litio**

La combinazione di litio con Lisinopril compresse non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

### **Gravidanza e allattamento**

Gli ACE inibitori non devono essere iniziati durante la gravidanza. A meno che la terapia continuata con gli ACE inibitori non sia considerata essenziale, le pazienti che stanno programmando una gravidanza devono ricorrere a trattamenti anti-ipertensivi alternativi che hanno un profilo di sicurezza stabilito per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto, e se è il caso, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

L'uso del lisinopril non è raccomandato durante l'allattamento al seno

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

### **Diuretici**

Quando si aggiunge un diuretico alla terapia di un paziente che assume Lisinopril compresse, l'effetto antiipertensivo viene generalmente potenziato.

Quando il Lisinopril compresse 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 un'ipotensione sintomatica con il Lisinopril compresse può essere minimizzata interrompendo la somministrazione del diuretico prima di iniziare il trattamento con Lisinopril compresse. (vedere paragrafo 4.4 e 4.2).

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

Sebbene negli studi clinici il potassio sierico sia rimasto di solito entro i limiti della norma, in alcuni pazienti è stata osservata iperkaliemia. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia includono

l'insufficienza renale, il diabete mellito, e l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, triamterene o amiloride), di integratori di potassio, o di sostituti del sale da cucina contenenti potassio. L'impiego di integratori di potassio, di diuretici risparmiatori di potassio o di sostituti del sale da cucina contenenti potassio può portare a significativi aumenti del potassio sierico soprattutto in pazienti con funzione renale compromessa.

Se Lisinopril compresse viene somministrato con un diuretico non risparmiatore di potassio, l'ipokaliemia indotta dal diuretico può essere migliorata.

### **Litio**

Durante la somministrazione concomitante di litio ed ACE inibitori sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può di per sé aumentare il rischio di tossicità da litio ed incrementare così la già aumentata tossicità del litio associato agli ACE inibitori. L'uso di Lisinopril compresse con il litio non è raccomandato, ma se il trattamento in combinazione fosse necessario, deve essere effettuato un attento controllo dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

### **Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) incluso acido acetilsalicilico $\geq 3\text{G}/\text{die}$**

La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antiipertensivo di un ACE inibitore. I FANS e gli ACE inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e possono portare ad un deterioramento della funzionalità renale. Questi effetti sono generalmente reversibili. Raramente, si può verificare un'insufficienza renale acuta, specialmente nei pazienti con funzione renale compromessa quali gli anziani o i soggetti disidratati.

### **Oro**

Reazioni nitritoidi (sintomi di vasodilatazione inclusi vampate, nausea, capogiri e ipotensione, che può essere molto grave) in seguito a iniezione di oro (per esempio sodio

aurotiomalato) sono state segnalate più frequentemente in pazienti in terapia con ACE inibitori.

#### **Altri agenti antiipertensivi**

L'uso concomitante di questi farmaci può aumentare l'effetto ipotensivo di Lisinopril compresse. L'uso concomitante di nitroglicerina (gliceril-trinitrato) e di altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ulteriormente ridurre la pressione arteriosa.

#### **Antidepressivi triciclici/ antipsicotici/anestetici**

L'uso concomitante di certi prodotti medicinali anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici con gli ACE inibitori può dar luogo ad un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

#### **Simpaticomimetici**

I simpaticomimetici possono ridurre l'effetto antiipertensivo degli ACE inibitori.

#### **Antidiabetici**

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione contemporanea di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (insulina o ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante di questi ultimi, con rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembra verificarsi soprattutto durante le prime settimane di trattamento combinato e nei pazienti con funzione renale compromessa

#### **Acido acetilsalicilico, trombolitici, beta-bloccanti, nitrati**

Lisinopril compresse può essere impiegato in concomitanza con acido acetilsalicilico (alle dosi cardiologiche), trombolitici, beta-bloccanti e/o nitrati.

### **4.9 Gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza**

L'uso degli ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori è controindicato durante il secondo e 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 lieve aumento del rischio. A meno che la terapia con ACE inibitori non sia considerata essenziale, le pazienti che stanno programmando una gravidanza devono ricorrere ad un trattamento antiipertensivo alternativo che ha un profilo di sicurezza stabilito per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente, e, se è il caso, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione agli ACE inibitori durante il secondo e terzo trimestre induce fetotossicità umana (diminuzione della funzione renale, oligoidramnios, ritardata ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). (vedere anche paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

Qualora l'esposizione agli ACE inibitori fosse avvenuta dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo con ultrasuoni della funzione renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno assunto ACE inibitori devono essere attentamente monitorati per un'eventuale ipotensione. (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

### **Allattamento**

Poiché non sono disponibili informazioni riguardanti l'utilizzo di Lisinopril durante l'allattamento al seno, Lisinopril non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con un profilo di sicurezza meglio stabilito durante l'allattamento al seno, soprattutto mentre si allatta un neonato o un neonato pretermine.

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

Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari occorre tenere in considerazione che occasionalmente si possono verificare capogiri o stanchezza.

#### **4.11 Effetti indesiderati**

Durante il trattamento con Lisinopril compresse ed altri ACE inibitori sono stati osservati e segnalati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze: molto comuni ( $\geq 10\%$ ), comuni ( $\geq 1\%, < 10\%$ ), non comuni ( $\geq 0,1, < 1\%$ ), rari ( $\geq 0,01, < 0,1\%$ ), molto rari ( $< 0,01\%$ ) incluso casi singoli.

##### Patologie del sistema emolinfopoietico:

rari: diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito.

molto rari: depressione midollare, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), anemia emolitica, linfadenopatia, malattie autoimmuni.

##### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

molto rari: ipoglicemia

##### Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici:

comuni: capogiri, cefalea

non comuni: alterazioni dell'umore, parestesia, vertigini, alterazioni del gusto, disturbi del sonno.

rari: confusione mentale

frequenza non nota: sintomi depressivi, sincope

##### Patologie cardiache e vascolari:

comuni: effetti ortostatici (inclusa ipotensione)

non comuni: infarto del miocardio o evento cerebrovascolare, probabilmente secondari ad una eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4), palpitazioni, tachicardia, fenomeno di Raynaud

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

comuni: tosse

non comuni: riniti

molto rari: broncospasmo, sinusite, alveoliti allergiche/ polmonite eusinfila

Patologie gastrointestinali:

comuni: diarrea, vomito

non comuni: nausea, dolore addominale ed indigestione

rari: bocca secca

molto rari: pancreatite, angioedema intestinale, epatite - epatocellulare o colestatica, ittero ed insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

non comuni: eruzione cutanea, prurito, ipersensibilità/edema angioneurotico: edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide, e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4),

rari: orticaria, alopecia, psoriasi

molto rari: diaforesi, pemfigo, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutaneo.

È stata segnalata una sintomatologia complessa che può includere uno o più dei seguenti sintomi: possono verificarsi febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, positività per anticorpi antinucleo (ANA), elevata velocità di eritrosedimentazione (VES), eosinofilia e leucocitosi, eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Patologie renali e urinarie:

comuni: disfunzione renale

rari: uremia, insufficienza renale acuta

molto rari: oliguria/anuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

non comuni: impotenza

rari: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

non comuni : affaticamento, astenia

Esami diagnostici:

non comuni: aumento dell'urea nel sangue, aumento della creatinina sierica, aumento degli enzimi epatici, iperkaliemia

rari: aumenti della bilirubina sierica, iponatriemia.

I dati di sicurezza provenienti da studi clinici suggeriscono che il lisinopril è generalmente ben tollerato in pazienti pediatrici ipertesi, e che il profilo di sicurezza in questa fascia di età è paragonabile a quello osservato negli adulti

#### **4.9 Sovradosaggio**

I dati relativi al sovradosaggio nell'uomo sono limitati. I sintomi da sovradosaggio con ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazioni elettrolitiche, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse.

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio è una infusione endovenosa di soluzione fisiologica. In caso di ipotensione il paziente deve essere posto in posizione antishock. Se disponibile, può essere preso in considerazione anche il trattamento con angiotensina II per infusione e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione è recente devono essere messe in atto misure per eliminare Lisinopril compresse (es. vomito, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e di fosfato di sodio). Lisinopril compresse può essere rimosso dalla circolazione con emodialisi (vedere

paragrafo 4.4). La terapia con pacemaker è indicata per la bradicardia resistente alla terapia. Devono essere controllati frequentemente i segni vitali, gli elettroliti sierici e le concentrazioni di creatinina.

## **6. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, codice ATC: C09A A03

Lisinopril compresse è un inibitore della peptidil dipeptidasi. Il farmaco inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) che catalizza la conversione dell'angiotensina I nel peptide vasocostrittore angiotensina II. L'angiotensina II stimola a sua volta la secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenale. L'inibizione dell'ACE dà luogo a una riduzione delle concentrazioni di angiotensina II con conseguente diminuzione dell'attività vasopressoria e ad una riduzione della secrezione di aldosterone. Quest'ultima riduzione può causare un innalzamento della concentrazione del potassio sierico.

Anche se il meccanismo attraverso cui il lisinopril riduce la pressione arteriosa sembra essere dovuto soprattutto alla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il 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 stato definito se un aumento dei livelli di bradichinina, un potente peptide vasodilatatore, abbia un ruolo nell'ambito dell'efficacia terapeutica del lisinopril.

L'effetto di Lisinopril compresse sulla mortalità e sulla morbilità nell'insufficienza cardiaca è stato studiato confrontando alte dosi (32,5 mg o 35 mg una volta al giorno) con basse dosi (2,5 mg o 5 mg una volta al giorno). In uno studio condotto su 3.164 pazienti, con un periodo mediano di follow up, per i pazienti sopravvissuti, di 46 mesi, alte dosi di lisinopril compresse, confrontate con le basse dosi, hanno comportato una riduzione del rischio del 12% nell'end point combinato comprendente

tutte le cause di mortalità e tutte le cause di ospedalizzazione ( $p = 0,002$ ) ed una riduzione del rischio dell' 8% in tutte le cause di mortalità e di ospedalizzazione cardiovascolare ( $p = 0,036$ ). Sono state osservate riduzioni del rischio per tutte le cause di mortalità (8%;  $p = 0,128$ ) e di mortalità cardiovascolare (10%;  $p = 0,073$ ). In un'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 compresse in confronto con le basse dosi. I benefici sintomatici erano simili nei pazienti trattati con alte e basse dosi di lisinopril compresse .

I risultati dello studio hanno dimostrato che il profilo generale degli eventi avversi nei pazienti trattati con alte o basse dosi di lisinopril compresse è simile per natura e 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 compresse rispetto a quelli trattati con basse dosi.

Nello studio clinico GISSI-3, nel quale è stato usato un disegno fattoriale 2x2 per comparare l'efficacia di lisinopril compresse e della nitroglicerina somministrata da sola o in combinazione per 6 settimane verso un gruppo di controllo di 19.394 pazienti, ai quali è stato somministrato il trattamento entro le 24 ore da un infarto miocardico acuto, il lisinopril compresse ha prodotto una riduzione statisticamente significativa della mortalità dell'11% rispetto ai controlli ( $2p=0,03$ ). La riduzione del rischio con la nitroglicerina non è stata significativa, ma la combinazione di lisinopril compresse e di nitroglicerina ha prodotto una riduzione significativa del rischio di mortalità del 17% rispetto ai controlli ( $2p=0,02$ ). Nei sottogruppi degli anziani (età > 70 anni) e delle donne, predefiniti come pazienti ad alto rischio di mortalità, è stato osservato un beneficio significativo per l'end point combinato comprendente mortalità e funzione cardiaca. L'end point combinato per tutti i pazienti, così

come nei sottogruppi dei pazienti ad alto rischio, ha mostrato anche dopo 6 mesi un beneficio significativo per i pazienti trattati con lisinopril compresse o con l'associazione lisinopril compresse più nitroglicerina per 6 settimane, indicando un effetto preventivo del lisinopril compresse. Come ci si sarebbe aspettato da un qualunque trattamento vasodilatatore, sono state associate al lisinopril compresse, un'aumentata incidenza di ipotensione e di disfunzione renale, tuttavia queste ultime non sono state associate ad un aumento proporzionale della mortalità .

In uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, che ha confrontato il lisinopril compresse con un calcio-antagonista in 335 soggetti ipertesi con diabete mellito di Tipo 2 con nefropatia incipiente caratterizzata da microalbuminuria, il lisinopril compresse somministrato a dosi comprese tra 10 mg e 20 mg una volta al giorno per 12 mesi, ha ridotto la pressione sistolica/diastolica di 13/10 mmHg e il tasso di escrezione urinaria di albumina del 40%. Confrontati con i pazienti trattati con il calcio-antagonista, che ha prodotto un simile abbassamento della pressione arteriosa, i pazienti trattati con lisinopril compresse hanno mostrato una riduzione significativamente maggiore del tasso di escrezione urinaria di albumina, comprovando l'evidenza che l'azione ACE inibitrice del lisinopril compresse ha ridotto la microalbumina con un meccanismo diretto sui tessuti renali in aggiunta al suo effetto sulla riduzione della pressione.

In uno studio clinico che ha coinvolto 115 pazienti in età pediatrica con ipertensione, con età compresa tra 6 e 16 anni, i pazienti che pesavano meno di 50 kg hanno ricevuto 0,625 mg, 2,5 mg o 20 mg di lisinopril una volta al giorno, e i pazienti che pesavano 50 kg o più, hanno ricevuto 1,25 mg, 5 mg o 40 mg di lisinopril una volta al giorno. Alla fine delle 2 settimane, il lisinopril somministrato una volta al giorno ha abbassato la pressione sanguigna minima in modo dose-dipendente con una efficacia antiipertensiva coerente, dimostrata a dosi superiori 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 mmHg in più nei pazienti randomizzati a placebo rispetto ai pazienti che sono stati randomizzati per continuare con dosi medie ed elevate di lisinopril. L'effetto antiipertensivo dose-dipendente del lisinopril è stato coerente nei diversi sottogruppi demografici: età, stadio di Tanner, sesso e razza

Il trattamento con il lisinopril non influenza il controllo glicemico, come mostrato da una mancanza di efficacia significativa sui livelli dell'emoglobina glicata. (HbA<sub>1c</sub>).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il lisinopril è un ACE inibitore attivo per via orale che non contiene gruppi sulfidrilici.

### Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di lisinopril, il picco delle concentrazioni plasmatiche avviene entro 7 ore, sebbene nei pazienti con infarto acuto del miocardio ci sia stata una tendenza ad un lieve ritardo nel raggiungere il picco delle concentrazioni sieriche.

Sulla base del recupero urinario, l'assorbimento medio del lisinopril è di circa il 25%, con una variabilità tra pazienti di 6-60% per tutte le dosi testate (5-80 mg). La biodisponibilità assoluta è ridotta di circa il 16% nei pazienti con insufficienza cardiaca. L'assorbimento del lisinopril non è influenzato dalla presenza di cibo.

### Distribuzione

Il lisinopril non sembra essere legato ad altre proteine plasmatiche se non all'enzima di conversione dell'angiotensina circolante (ACE). Studi sui ratti indicano che il lisinopril attraversa scarsamente la barriera ematoencefalica.

### Eliminazione

Il lisinopril non viene metabolizzato e viene escreto completamente immodificato nelle urine. Dopo dosi multiple, il lisinopril mostra un'emivita effettiva di accumulo di 12,6 ore. La clearance del lisinopril nei soggetti sani è di circa 50 ml/min. La riduzione delle concentrazioni sieriche mostra una fase terminale prolungata, che non contribuisce all'accumulo del farmaco. Questa fase terminale probabilmente rappresenta il legame saturabile con l'ACE e non è proporzionale alla dose.

#### Danno epatico

La compromissione della funzione epatica nei pazienti cirrotici, comporta una diminuzione dell'assorbimento di lisinopril (circa il 30% sulla base del recupero urinario) ma, a causa della diminuzione della clearance, essa comporta un aumento dell'esposizione (circa il 50%), rispetto ai soggetti sani.

#### Danno renale

Una funzione renale alterata riduce l'eliminazione del lisinopril, che viene escreto attraverso i reni, ma questa riduzione diventa clinicamente importante solo quando la velocità di filtrazione glomerale è al di sotto di 30 ml/min. In caso di danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina 30-80 ml/min) l'AUC media risultava aumentata solamente del 13%, mentre in caso di danno renale grave (clearance della creatinina 5-30 ml/min) è stato osservato un aumento di 4,5-volte dell'AUC media.

Il lisinopril può essere rimosso tramite dialisi. In 4 ore di emodialisi, le concentrazioni plasmatiche del lisinopril diminuiscono in media del 60%, con una clearance di dialisi compresa tra 40 e 55 ml/min.

#### Insufficienza cardiaca

Rispetto ai soggetti sani, i pazienti con insufficienza cardiaca hanno una esposizione maggiore al lisinopril (aumento medio dell'AUC del 125%), ma sulla base del recupero urinario del lisinopril, si nota una riduzione dell'assorbimento di circa il 16%.

#### Anziani

Rispetto ai soggetti giovani, i pazienti anziani hanno livelli delle concentrazioni ematiche più alti ed i valori dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica/tempo (incremento di circa il 60 %)

#### Pazienti pediatrici

Il profilo farmacocinetico di lisinopril è stato studiato in 29 pazienti pediatrici ipertesi, di età compresa tra i 6 ei 16 anni, con un GFR superiore ai 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Dopo dosi da 0,1 a 0,2 mg/kg, il picco delle concentrazioni plasmatiche di lisinopril allo stato stazionario si è verificato 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 in precedenza negli adulti.

I valori di AUC e C<sub>max</sub> dei bambini in questo studio sono coerenti con quelli osservati negli adulti.

### **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 inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, come classe, hanno dimostrato di indurre effetti avversi sulla fase più tardiva dello sviluppo fetale, portando a morte fetale e malformazioni congenite, in modo particolare delle ossa del cranio. Inoltre, sono stati riportati anche fetotossicità, ritardo dello sviluppo intrauterino e pervietà del dotto arterioso. Si ritiene che queste anomalie dello sviluppo possano essere in parte dovute all'azione diretta degli ACE inibitori sul sistema fetale renina-angiotensina ed in parte dovuti all'ischemia derivante dall'ipotensione materna e dalla diminuzione del flusso ematico placentare e dall'apporto di ossigeno/nutrienti al feto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo, calcio idrogeno fosfato, amido di mais, amido di mais pregelatinizzato, magnesio stearato, silice colloidale diossido.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.5 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.6 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

Scatola contenente 14 o 30 compresse in blisters PVC/PVDC/Al.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Il modo migliore per spezzare la compressa è illustrato di seguito:

- posizionare la compressa con la linea di incisione in alto.
- mettere il pollice e l'indice della stessa mano sui due lati della linea e premere come mostrato nel disegno.

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

A.W.P. srl

Via Largo Donegani, 2 – 20121 Milano

Italia

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

AIC n. 037580038/M – LISINOPRIL AWP 20 mg compresse – 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 037580040/M - LISINOPRIL AWP 20 mg compresse – 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL

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

**10. DATA DELLA (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**

Settembre 2011

Agenzia Italiana del Farmaco