

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE AWP 20 mg/12,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE AWP 20 mg/12,5 compresse:

Ogni compressa contiene lisinopril diidrato corrispondente a 20 mg di lisinopril e 12,5 mg di idroclorotiazide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE AWP 20 mg/12,5 mg compresse: compressa di colore bianco, rotonda, biconvessa, incisa (diametro di 8mm). Con impresso "LH" su un lato.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE AWP è indicato in pazienti per i quali la pressione sanguigna non è adeguatamente controllata dal lisinopril da solo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso Orale.

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

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

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

Adulti.

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

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

Dose nella compromissione renale

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

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

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

Terapia diuretica precedente:

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

Uso in bambini e adolescenti:

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

Uso negli anziani:

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al lisinopril, a uno degli eccipienti o agli altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-Inibitori)
- Ipersensibilità all'idroclorotiazide o alle altre sulfonamidi.
- Edema angioneurotico correlato ad un trattamento precedente con un ACE-inibitore.
- Edema angioneurotico ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4 e 4.6)
- Danno renale grave (clearance della creatinina < a 30ml/min)
- Anuria
- Compromissione epatica grave.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipotensione sintomatica

Nei pazienti con ipertensione non complicata si osserva raramente ipotensione sintomatica, ma è più probabile che si verifichi ipotensione in pazienti che hanno subito una perdita di volume per es. attraverso una terapia diuretica, per restrizione di sali nella dieta, per dialisi, per diarrea o vomito, o con una grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8). In questi pazienti deve essere eseguita regolarmente una determinazione degli elettroliti sierici in intervalli appropriati. In pazienti con aumentato rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'aggiustamento della dose devono essere monitorati sotto stretto controllo medico. Particolare attenzione si applica a pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cerebrovascolare perchè un'eccessiva caduta della pressione sanguigna può causare un infarto del miocardio o un accidente cerebrovascolare.

Se si verifica ipotensione il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve ricevere un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non costituisce una controindicazione a dosi ulteriori. Dopo il ristabilimento dell'effettivo volume di sangue e della pressione, è possibile un ripristino della terapia a dosaggio ridotto; oppure ciascuno dei componenti può essere usato da solo in modo appropriato.

Stenosi aortica/cardiomiopatia ipertrofica

Come gli altri vasodilatatori, lisinopril/idroclorotiazide deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

Compromissione della funzionalità renale

Le tiazidi possono essere i diuretici appropriati per l'uso nei pazienti con compromissione renale e sono inefficaci a valori di clearance di creatinina di 30ml/min o inferiori (che corrispondono a insufficienza renale o moderata).

Lisinopril/ idroclorotiazide non dovrebbe essere somministrato nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore o uguale a 80ml/min), fino a quando la titolazione dei singoli componenti non abbia dimostrato la necessità di dosi presenti nella compressa di associazione.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'ipotensione che segue l'inizio della terapia con ACE inibitori può causare una compromissione aggiuntiva della funzionalità renale. In questa situazione è stata segnalata insufficienza renale acuta, di solito reversibile.

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

Alcuni pazienti ipertesi senza un'apparente patologia vascolare renale preesistente hanno sviluppato aumenti in azotemia e della creatinina sierica, di solito modesti e transitori, specialmente quando lisinopril è stato somministrato in associazione con un diuretico. Se questo si verifica durante la terapia con lisinopril/idroclorotiazide, l'associazione deve essere interrotta. Può essere possibile un ripristino della terapia a dosaggio ridotto; oppure ciascuno dei componenti può essere usato appropriatamente da solo.

Precedente terapia con diuretici

La terapia con diuretici deve essere interrotta per 2-3 giorni prima di iniziare il trattamento con lisinopril/idroclorotiazide. Se ciò non è possibile, il trattamento deve essere iniziato con lisinopril da solo, ad una dose di 5mg.

Trapianto renale

Lisinopril/idroclorotiazide non deve essere usato, poiché non vi è alcuna esperienza con pazienti recentemente trapiantati con un rene.

Reazioni anafilattoidi nei pazienti in emodialisi.

L'uso di lisinopril/idroclorotiazide non è indicato nei pazienti che necessitano di dialisi per insufficienza renale. Sono state riportate reazioni anafilattoidi nei pazienti sottoposti ad alcune procedure di emodialisi (per esempio membrane ad alto flusso ad es. AN69) e trattati contemporaneamente con un ACE inibitore. In questi pazienti deve essere preso in considerazione l'uso di un diverso tipo di membrane da dialisi o di una classe differente di agenti antiipertensivi.

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

Raramente, i pazienti che assumono gli ACE inibitori durante l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato hanno avuto reazioni anafilattoidi a rischio per la vita. Queste reazioni sono state evitate attraverso la sospensione temporanea della terapia con ACE inibitori prima di ogni aferesi.

Malattia epatica

Le tiazidi devono essere utilizzate con cautela nei pazienti con funzionalità epatica compromessa o malattia epatica progressiva, poiché modeste alterazioni dell'equilibrio idrico e dell'equilibrio elettrolitico possono degenerare in coma epatico (vedere paragrafo 4.3). Raramente, gli ACE inibitori sono stati associati ad una sindrome che esordisce con ittero colestatico o epatite e progredisce verso una necrosi fulminante e (talora) alla morte. Il meccanismo di tale sindrome non è noto. I pazienti in trattamento con lisinopril/idroclorotiazide che sviluppano ittero o marcati incrementi degli enzimi epatici devono interrompere lisinopril/idroclorotiazide e ricevere un appropriato controllo medico.

Chirurgia/anestesia

In pazienti sottoposti a chirurgia maggiore o durante l'anestesia con agenti che causano ipotensione, il lisinopril può bloccare la formazione dell'angiotensina II secondaria alla secrezione compensatoria di renina. Se si verifica ipotensione ed è attribuibile a questo meccanismo, può essere corretta mediante espansione della volemia.

Effetti metabolici ed endocrini

La terapia con ACE inibitori e con le tiazidi può compromettere la tolleranza al glucosio. Può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio dei farmaci anti diabetici, inclusa l'insulina. Nei pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina, i livelli di glicemia devono essere monitorati durante il primo mese del trattamento con un ACE inibitore. Il diabete mellito latente può diventare evidente durante la terapia con tiazidi.

Aumenti dei livelli di colesterolo e dei trigliceridi sono stati associati ad una terapia diuretica con tiazidi.

La terapia con tiazidi può far precipitare iperuricemia e/o gotta in alcuni pazienti. Comunque, lisinopril può aumentare l'acido urico urinario e di conseguenza attenuare l'effetto iperuricemico dell'idroclorotiazide.

Equilibrio elettrolitico

Come per ogni paziente che riceve una terapia diuretica, deve essere eseguito un controllo periodico degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati.

Le tiazidi, inclusa l'idroclorotiazide, possono causare uno squilibrio idrico o elettrolitico (ipokaliemia, iponatriemia, alcalosi ipocloremica). Segni di avvertimento dello squilibrio idrico o elettrolitico sono secchezza delle bocca, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia, e disturbi gastrointestinali come nausea o vomito. Sebbene con l'utilizzo di diuretici tiazidici si possa sviluppare ipokaliemia, la terapia concomitante con lisinopril può ridurre l'ipokaliemia indotta da diuretici. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti con diuresi rapida, in coloro che stanno assumendo una quantità inadeguata di elettroliti per via orale e nei pazienti che stanno assumendo una terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

Con climi caldi, i pazienti edematosi possono sviluppare iponatriemia da diluizione. Il deficit di cloro è generalmente lieve e solitamente non necessita di terapia. È stato dimostrato che le tiazidi causano un innalzamento dell'escrezione urinaria di magnesio, che potrebbe causare ipomagnesiemia

Le tiazidi possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e possono causare un innalzamento intermittente e lieve dei livelli sierici di calcio. Un'ipercalcemia marcata può essere una prova di un iperparatiroidismo nascosto. Le tiazidi devono essere sospese prima di effettuare gli esami di funzionalità paratiroidea.

Ipersensibilità/angioedema

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

Molto raramente, sono stati segnalati casi fatali a causa di angioedema associato all'edema laringeo o edema della lingua. I pazienti con coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, possono avere esperienza di ostruzione alle vie aeree, specialmente in quelli con un'anamnesi di operazioni chirurgiche alle vie aeree. In questi casi deve essere subito somministrata una terapia d'emergenza. Ciò può includere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere tenuto sotto stretta supervisione medica fino a che si sia verificata la completa e prolungata guarigione dai sintomi.

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

Pazienti con un'anamnesi di angioedema non correlata alla terapia con un ACE inibitore possono essere ad aumentato rischio di angioedema per tutto il tempo che ricevono un ACE inibitore. (Vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti che assumono tiazidi, si possono verificare reazioni di ipersensibilità con o senza un'anamnesi di allergia o asma bronchiale. Con l'uso dei tiazidi sono state segnalate l'esacerbazione o l'attivazione di lupus eritematoso sistemico.

Desensibilizzazione

I pazienti che assumono gli ACE inibitori durante il trattamento di desensibilizzazione (ad es. veleno degli imenotteri) hanno presentato reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti, tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente gli ACE inibitori ma sono ricomparse dopo aver riasato involontariamente l'ACE inibitore.

Neutropenia/Agranulocitosi

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

Razza

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano una frequenza più elevata di angioedema in pazienti di razza nera rispetto a quelli di altre razze.

Come con altri ACE inibitori, il lisinopril può essere meno efficace nel diminuire la pressione sanguigna nei pazienti di razza nera rispetto a quelli di altre razze, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di stati con ridotti livelli di renina nella popolazione nera ipertesa.

Tosse

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

Litio

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

Test antidoping

L'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può causare un risultato positivo alle analisi dei test antidoping.

Iperkaliemia

In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE AWP sono stati osservati aumenti del potassio sierico. Tra i pazienti a rischio di sviluppare iperkaliemia ci sono quelli con insufficienza renale, diabete mellito o quelli che usano contemporaneamente diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio o quei pazienti che assumono altri farmaci associati ad aumenti del potassio sierico (es. eparina). Se l'uso concomitante dei summenzionati agenti è considerato appropriato, si raccomanda un regolare monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità, sono stati segnalati durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori. Gli agenti diuretici e gli ACE inibitori riducono la clearance renale del litio e pongono un alto rischio di tossicità del litio. L'associazione di lisinopril e idroclorotiazide con litio non è perciò raccomandata e si deve eseguire un attento monitoraggio dei livelli sierici del litio se l'associazione si dimostra necessaria (vedere paragrafo 4.4).

Integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

L'effetto della perdita di potassio dei diuretici tiazidici, di solito è attenuato dall'effetto di conservazione del potassio del lisinopril. L'uso di integratori di potassio, risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, in particolare nei pazienti con ridotta funzione renale o diabete mellito, può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. Se è necessario un uso concomitante di lisinopril/idroclorotiazide con uno di questi agenti, essi devono essere usati con cautela e con controllo frequente del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali associati a torsioni di punta

A causa del rischio di ipokaliemia, deve essere usata cautela quando vi è una somministrazione concomitante di idroclorotiazide e medicinali che causano torsioni di punta, per es. alcuni antiaritmici, alcuni antipsicotici e altri medicinali noti per indurre torsioni di punta.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici

L'uso concomitante di alcuni medicinali anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici con gli ACE inibitori può causare una ulteriore riduzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali antinfiammatori/antireumatici non steroidei (FANS)

La somministrazione cronica di FANS (inibitori selettivi della COX-2, acido salicilico >3g/die e FANS non selettivi) può ridurre l'effetto antiipertensivo e diuretico degli ACE inibitori e dei diuretici tiazidici. FANS e ACE inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico, e possono portare ad un deterioramento della funzione renale. Questo effetto è generalmente reversibile. Raramente, può verificarsi una insufficienza renale acuta, particolarmente in pazienti con funzione renale compromessa come negli anziani o nei pazienti disidratati.

Oro

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

Simpaticomimetici

I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE inibitori.

Altri agenti antiipertensivi

L'uso concomitante di questi agenti può incrementare gli effetti ipotensivi di lisinopril/idroclorotiazide. L'uso concomitante con gliceril trinitrato e altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ridurre ulteriormente la pressione sanguigna.

Antidiabetici

Studi epidemiologici indicano che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e medicinali antidiabetici (insuline, ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. Sembra che questo fenomeno si verifichi più probabilmente durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con compromissione renale.

Amfotericina B (per via parenterale), carbenoxolone, corticosteroidi, corticotropina (ACTH) o lassativi stimolanti

L'idroclorotiazide può intensificare lo squilibrio elettrolitico, in particolar modo l'ipokaliemia.

Sali di calcio

Se somministrati in associazione a diuretici tiazidici, possono verificarsi aumenti nei livelli sierici di calcio a causa della diminuzione nella loro escrezione.

Glicosidi cardiaci

C'è un aumento del rischio di tossicità da digitali associata a ipokaliemia indotta da tiazidi.

Colestiramina e colestipolo

Possono ridurre o ritardare l'assorbimento di idroclorotiazide. Perciò, i diuretici sulfonamidici devono essere assunti almeno 1 ora prima o da 4 a 6 ore dopo l'assunzione questi medicinali.

Rilassanti muscolari non depolarizzanti (ad es. tubocurarina cloruro)

Gli effetti di questi agenti possono essere potenziati dall'idroclorotiazide.

Trimetoprim

La somministrazione concomitante di ACE inibitori e tiazidi con trimetoprim aumenta il rischio di iperkaliemia.

Sotalolo

L'ipokaliemia indotta da tiazidici può aumentare il rischio di aritmia indotta da sotalolo.

Allopurinolo

La somministrazione concomitante di ACE inibitori con allopurinolo aumenta il rischio di danni ai reni e può causare un aumentato rischio di leucopenia.

Ciclosporina

La somministrazione concomitante di ACE inibitori e ciclosporina aumenta il rischio di danno renale e iperkaliemia.

Lovastatina

La somministrazione concomitante di ACE inibitori con lovastatina aumenta il rischio di iperkaliemia.

Citostatici, immunosoppressori, procainammide

La somministrazione concomitante di ACE inibitori può causare un aumentato rischio di leucopenia (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici

Quando si aggiunge un diuretico alla terapia di un paziente che riceve LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE AWP l'effetto antiipertensivo è di solito additivo.

I pazienti che sono già in terapia con diuretici e specialmente quelli con terapia diuretica iniziata recentemente, possono occasionalmente essere soggetti a un'eccessiva riduzione della pressione sanguigna quando si aggiunge LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE AWP. La possibilità di ipotensione sintomatica con LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE AWP può essere minimizzata dalla interruzione del diuretico prima dell'inizio del trattamento con LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE AWP. (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.2).

Capacità di guidare veicoli e usare macchinari

I prodotti contenenti l'associazione Lisinopril/idroclorotiazide possono avere un'influenza da scarsa a moderata sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari (vedere paragrafo 4.7).

4.6 Gravidanza e allattamento

Dati gli effetti dei singoli componenti di questo prodotto in gravidanza, l'uso di LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE AWP non è raccomandato nel primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE AWP è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

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

Evidenze epidemiologiche sul rischio di teratogenicità in seguito ad esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non hanno dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. A meno che la terapia continuata con ACE inibitori sia considerata essenziale, le pazienti che stanno programmando una gravidanza, devono ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi che hanno un profilo di sicurezza provato per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che una esposizione alla terapia con 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, ipercalcemia). (Vedere paragrafo 5.3). Qualora l'esposizione a ACE inibitori fosse avvenuta dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto ACE inibitori devono essere strettamente monitorati per un'eventuale ipotensione, (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Vi è una limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, soprattutto durante il primo trimestre. Gli studi su animali sono insufficienti.

Idroclorotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo d'azione farmacologico di idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre, può compromettere la perfusione fetoplacentare e può causare effetti fetali e neonatali, come ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per l'edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza effetto benefico sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere utilizzata per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza, tranne in rare situazioni in cui non può essere utilizzato nessun altro trattamento.

Allattamento

Poiché non è disponibile alcuna informazione sull'uso di LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE AWP durante l'allattamento al seno, LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE AWP non è raccomandato ed è preferibile ricorrere a trattamenti alternativi con profilo di sicurezza provato durante l'allattamento al seno, specialmente quando si allatta un neonato o un neonato pretermine

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

Come per gli altri antiipertensivi, l'associazione lisinopril/idroclorotiazide può avere un'influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari particolarmente all'inizio del trattamento o quando la dose è modificata, e anche quando si usa in associazione con l'alcool, ma questo effetto dipende dalla suscettibilità individuale.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e segnalati durante il trattamento con lisinopril e/o idroclorotiazide, con le seguenti frequenze: molto comune ($\geq 10\%$), comune ($\geq 1\%$, $< 10\%$), non comune (≥ 0.1 , $< 1\%$), raro (≥ 0.01 , $< 0.1\%$), molto raro ($< 0.01\%$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli effetti indesiderati più comunemente segnalati sono tosse, capogiri, ipotensione e mal di testa che si verificano dall'1 al 10% dei pazienti trattati. Negli studi clinici, gli effetti indesiderati sono stati generalmente lievi o transitori, e nella maggior parte dei casi non hanno richiesto interruzione della terapia.

Lisinopril:

| <i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i> | |
|--|---|
| Raro | Diminuzione dell'emoglobina e diminuzione dell'ematocrito |
| Molto raro | Depressione midollare, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), anemia emolitica, linfadenopatia, malattie autoimmuni |
| <i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i> | |
| Molto raro | Ipoglicemia |
| <i>Disturbi psichiatrici</i> | |
| Non comune | Alterazioni dell'umore, sintomi depressivi |
| Raro | Confusione mentale |
| <i>Patologie del sistema nervoso</i> | |
| Comune | Capogiri, mal di testa, sincope |
| Non comune | Parestesia, vertigini, alterazione del gusto, disturbi del sonno |
| <i>Patologie cardiache</i> | |
| Non comune | Infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare, probabilmente secondari ad eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4), palpitazioni, tachicardia. |
| <i>Patologie vascolari</i> | |
| Comune | Effetti ortostatici (inclusa ipotensione ortostatica) |
| Non comune | Fenomeno di Raynaud. |
| <i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i> | |
| Comune | <u>Tosse (vedere paragrafo 4.4)</u> |
| Non comune | <u>Rinite</u> |
| Molto raro | Broncospasmo, sinusite, alveolite allergica/polmonite eosinofila |
| <i>Patologie gastrointestinali</i> | |
| Comune | Diarrea, vomito |
| Non comune | Nausea, dolore addominale e indigestione |
| Raro | Secchezza della bocca |

| | |
|---|--|
| Molto raro | Pancreatite, angioedema intestinale, |
| <i>Patologie epatobiliari</i> | |
| Non comune | Elevati enzimi epatici e bilirubina |
| Molto raro | Epatite sia epatocellulare che colestatica, ittero e insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4). * = |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i> | |
| Non comune | Eruzione cutanea, prurito |
| Raro | Ipersensibilità/edema angioneurotico: edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide, e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4), orticaria, alopecia, psoriasi. |
| Molto raro | Diaforesi, pemfigo, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudo linfoma cutaneo. ** |
| <i>Patologie renali e urinarie</i> | |
| Comune | Disfunzione renale |
| Raro | Uremia, insufficienza renale acuta |
| Molto raro | Oliguria/anuria |
| <i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i> | |
| Non comune | Impotenza |
| Raro | Ginecomastia |
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> | |
| Non comune | Affaticamento, astenia |
| <i>Esami diagnostici</i> | |
| Non comune | Aumento dell'urea nel sangue, aumento della creatinina sierica, iperkaliemia. |
| Raro | Iponatriemia. |

* Molto raramente, è stato segnalato che in alcuni pazienti lo sviluppo indesiderato di epatite è progredita fino a insufficienza epatica. I pazienti che ricevono l'associazione lisinopril/idroclorotiazide e che sviluppano ittero o marcati aumenti degli enzimi epatici, devono interrompere il trattamento con lisinopril/idroclorotiazide e ricevere un adeguato controllo medico.

** E' stato segnalato che un complesso sintomatologico, che può includere uno o più dei seguenti sintomi : possono verificarsi febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpi antinucleari positivi (ANA), elevata velocità di sedimentazione dei globuli rossi del sangue (VES), eosinofilia e leucocitosi, eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Idroclorotiazide (frequenze non note)

| | |
|---|---|
| <i>Infezioni e infestazioni</i> | Sialadenite |
| <i>Patologia del sistema emolinfopoietico</i> | Leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, anemia |

| | |
|--|---|
| | emolitica, depressione del midollo osseo |
| <i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i> | Anoressia, iperglicemia, glicosuria, iperuricemia squilibrio elettrolitico (comprese iponatriemia e ipokaliemia), innalzamento dei livelli di colesterolo e trigliceridi, gotta |
| <i>Disturbi psichiatrici</i> | Irrequietezza, depressione, disturbi del sonno |
| <i>Patologia del sistema nervoso</i> | Perdita di appetito, parestesia, confusione mentale |
| <i>Patologie dell'occhio</i> | Xantopsia, offuscamento transitorio della vista |
| <i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i> | Vertigini |
| <i>Patologie cardiache</i> | Ipotensione posturale |
| <i>Patologie vascolari</i> | Angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea) |
| <i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i> | Sofferenza respiratoria (comprese polmonite ed edema polmonare) |
| <i>Patologie gastrointestinali</i> | Irritazione gastrica, diarrea, costipazione, pancreatite |
| <i>Patologie epatobiliari</i> | Ittero (ittero col estatico intraepatico) |
| <i>Patologia della cute e del tessuto sottocutaneo</i> | Reazioni di fotosensibilità, eruzione cutanea, reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, orticaria, reazioni anafilattiche, necrolisi epidermica tossica |
| <i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i> | Spasmo muscolare, debolezza muscolare. |
| <i>Patologie renali ed urinarie</i> | Disfunzioni renali, nefrite interstiziale, |
| <i>patologie sistemiche</i> | Febbre, debolezza |

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati riguardo il trattamento di un sovradosaggio nell'uomo. Sintomi associati al sovradosaggio degli ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse.

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio è un'infusione endovenosa di una soluzione fisiologica. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina. Se è disponibile, deve essere preso in considerazione un trattamento di infusione di angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione è recente, devono essere prese misure specifiche per eliminare il lisinopril (per esempio emesi, lavanda gastrica, somministrazione di sostanze adsorbenti e di solfato di sodio). Il lisinopril può essere rimosso dalla circolazione sanguigna tramite emodialisi (vedere paragrafo 4.4). Un trattamento con pacemaker è indicato in caso di una bradicardia non trattabile. Devono essere monitorati regolarmente i parametri vitali, gli elettroliti sierici e la creatinina sierica.

Sintomi addizionali del sovradosaggio da idroclorotiazide sono aumentati dalla diuresi, depressione della consapevolezza (incluso il coma), convulsioni, paresi, aritmie cardiache e insufficienza renale. Bradicardia, o reazione vagale estese, devono essere trattate con somministrazione di atropina. Se è stata somministrata anche digitale, l'ipokaliemia può accentuare l'aritmia cardiaca.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Lisinopril

Lisinopril è un inibitore della peptidil dipeptidasi. Esso inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), che catalizza la conversione dell'angiotensina I al peptide vasocostrittore, angiotensina II. L'angiotensina II stimola anche la secrezione dell'aldosterone nella corteccia surrenale. L'inibizione dell'ACE causa diminuzione delle concentrazioni di angiotensina II nel plasma la quale porta a minore attività vasopressorie e ridotta secrezione dell'aldosterone. Quest'ultimo può portare ad aumento della concentrazione del potassio sierico.

Sebbene si pensi che il meccanismo attraverso il quale il lisinopril abbassi la pressione sanguigna sia principalmente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, si è dimostrato che il lisinopril ha anche un effetto antiipertensivo nei pazienti con ipertensione da bassa renina. L'ACE è identico alla chininasi II, un enzima che degrada la bradichinina. La bradichinina è un potenziale peptide vasodilatatore, e non è stato ancora spiegato fino a che punto il suo aumento giochi un ruolo negli effetti terapeutici del lisinopril.

Idroclorotiazide

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Lisinopril

Assorbimento

A seguito della somministrazione orale di lisinopril, si ottengono le concentrazioni sieriche massime entro circa 7 ore, sebbene nei pazienti con infarto del miocardio acuto ci sia stata una tendenza ad un piccolo ritardo del tempo necessario a raggiungere le concentrazioni sieriche massime. In base al recupero urinario, l'assorbimento medio del lisinopril è approssimativamente del 25% con una variabilità tra i pazienti del 6-60% nell'intervallo di dosi studiato (5-80mg). Nei pazienti con insufficienza cardiaca la biodisponibilità assoluta è ridotta approssimativamente del 16%. L'assorbimento del lisinopril non è influenzato dalla presenza di cibo.

Distribuzione

Il lisinopril sembra non essere legato alle proteine sieriche tranne che all'enzima di conversione dell'angiotensina circolante (ACE). Studi nei ratti indicano che il lisinopril passa scarsamente attraverso la barriera ematoencefalica.

Eliminazione

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

Compromissione epatica

La compromissione della funzionalità epatica in pazienti con cirrosi ha causato una diminuzione nell'assorbimento del lisinopril (circa del 30% come determinato dal recupero urinario) ma in un aumento

nella esposizione (approssimativamente del 50%) rispetto a soggetti sani dovuta ad una diminuzione della clearance.

Compromissione renale

Una funzione renale compromessa diminuisce l'eliminazione del lisinopril, che è escreto attraverso i reni, ma questa diminuzione diventa clinicamente importante solo quando la velocità di filtrazione glomerulare è al di sotto di 30 ml/min. Nella compromissione renale da media a moderata (clearance della creatinina 30-80ml/min) l'AUC media è aumentata solo del 13% mentre è stato osservato un aumento di 4.5 volte dell'AUC media nel caso di grave compromissione renale (clearance della creatinina 5-30ml/min). Il lisinopril può essere rimosso attraverso la dialisi. Durante 4 ore di emodialisi, le concentrazioni di lisinopril nel plasma diminuiscono in media del 60% con una clearance dialitica tra 40 e 55 ml/min.

Insufficienza cardiaca

Rispetto ai soggetti sani, i pazienti con insufficienza cardiaca hanno una esposizione maggiore al lisinopril (un aumento dell'AUC in media del 125%), ma sulla base del recupero urinario del lisinopril, c'è un assorbimento ridotto approssimativamente del 16% rispetto ai pazienti sani.

Anziani

Rispetto ai soggetti giovani, i pazienti anziani mostrano concentrazioni più alte nel plasma e valori più alti dell'AUC (aumentati di circa il 60%).

Idroclorotiazide

Se si monitorano i livelli del plasma per almeno 24 ore, si osserva la variazione dell'emivita tra 5,6 e 14,8 ore. Almeno il 61% della dose somministrata è eliminata immodificata entro 24 ore. Gli effetti diuretici cominciano entro le 2 ore seguenti la somministrazione orale, la concentrazione plasmatica massima è raggiunta dopo 4 ore. La durata dell'effetto è di 6-12 ore. L'idroclorotiazide passa la placenta ma non la barriera ematoencefalica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo

Calcio idrogeno fosfato diidrato

Amido di mais pregelatinizzato

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (PVC/PVDC-Alluminio). I blister sono trasparenti.

Contenitore per compresse (PP) con essiccante e chiusura a scatto (LDPE).

Confezioni:

20/12,5 mg:

Blister: 10, 14, 28, 30, 50, 98, 100, 50 x 1 (monodose) o 100 x 1 (monodose) compresse

Contenitore in PP: 100 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.W.P. s.r.l.

Largo Donegani, 2

20121 Milano

Italia

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

AIC n. 038608067

AIC n. 038608081

AIC n. 038608016

AIC n. 038608105

AIC n. 038608028

AIC n. 038608030

AIC n. 038608042

AIC n. 038608079

AIC n. 038608055

AIC n. 038608093

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2009/Dicembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2012