

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lisinopril Aurobindo 5 mg compresse
Lisinopril Aurobindo 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di lisinopril anidro (come lisinopril diidrato)
Ogni compressa contiene 20 mg di lisinopril anidro (come lisinopril diidrato)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Le compresse da 5 mg sono compresse di colore rosso chiaro, rotonde, biconvesse, non rivestite con impresso "L" su un lato e "5" sull'altro lato sopra la linea di incisione.

La compressa può essere divisa in parti uguali.

Le compresse da 20 mg sono compresse di colore giallo chiaro, a forma di capsula, biconvesse, non rivestite con impresso "L" su un lato e "20" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lisinopril Aurobindo 5 mg e 20 mg

- Ipertensione
Trattamento dell'ipertensione.
- Insufficienza cardiaca
Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.
- Infarto acuto del miocardio
Trattamento a breve termine (6 settimane) di pazienti emodinamicamente stabili entro 24 ore dall'insorgenza dell'infarto miocardico acuto.
- Complicazioni renali del diabete mellito
Trattamento della malattia renale in pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 ed incipiente nefropatia (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

Lisinopril Aurobindo deve essere somministrato per via orale in una dose singola giornaliera.

Come per tutti gli altri farmaci da assumere una volta al giorno, Lisinopril Aurobindo deve essere assunto ogni giorno approssimativamente alla stessa ora. L'assorbimento di Lisinopril Aurobindo non è influenzato dal cibo.

La dose deve essere adattata individualmente secondo il profilo del paziente e la risposta pressoria (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Ipertensione

Lisinopril Aurobindo può essere usato in monoterapia o in associazione ad altre classi di farmaci utilizzate per il trattamento dell'ipertensione (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Dose iniziale

In pazienti con ipertensione la dose iniziale usualmente raccomandata è di 10 mg. Pazienti con il sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivo (in particolare ipertensione renovascolare, deplezione di sali e/o del volume, scompenso cardiaco, o grave ipertensione) possono manifestare un'eccessiva caduta della pressione dopo la 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. Una dose iniziale minore è richiesta in presenza di compromissione renale (vedere Tabella 1 di seguito riportata).

Dose di mantenimento

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

Pazienti trattati con diuretici

Dopo l'inizio della terapia con Lisinopril Aurobindo può comparire ipotensione sintomatica. Ciò accade con una maggiore probabilità in pazienti che sono in trattamento con diuretici. Si raccomanda pertanto cautela poiché questi pazienti possono già avere una deplezione di volume e/o sodio. Se possibile, il diuretico deve essere sospeso 2-3 giorni prima di iniziare la terapia con Lisinopril Aurobindo. Nei pazienti ipertesi nei quali il trattamento con diuretici non può essere interrotto, la terapia con Lisinopril Aurobindo deve essere iniziata con una dose di 5 mg. Devono essere monitorati la funzionalità renale e il potassio sierico. Il successivo dosaggio di Lisinopril Aurobindo deve essere aggiustato in base alla risposta pressoria. Se necessario, la terapia diuretica può essere ripresa (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Aggiustamento di dosaggio in caso di compromissione renale

Il dosaggio nei pazienti con compromissione renale deve basarsi sulla clearance della creatinina come delineato nella Tabella 1 riportata di seguito.

Tabella 1. Aggiustamento di dosaggio in caso di compromissione renale

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

*Il dosaggio e/o la frequenza della somministrazione devono essere aggiustati a seconda della risposta pressoria. Il dosaggio può essere aumentato finché la pressione arteriosa non sia controllata o fino ad un massimo di 40 mg/die.

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

La dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg una volta al giorno in pazienti da 20 a <50 kg e 5 mg una volta al giorno in pazienti \geq 50 kg. La dose deve essere aggiustata individualmente fino a un massimo di 20 mg al giorno in pazienti con peso da 20 a <50 kg e 40 mg in pazienti \geq 50 kg. Nei pazienti pediatrici non sono state studiate dosi superiori a 0,61 mg/kg (o in eccesso di 40 mg) (vedere paragrafo 5.1).

Nei bambini con funzione renale ridotta, devono essere presi in considerazione una dose iniziale più bassa o un intervallo di dose maggiore.

Insufficienza cardiaca

In pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, Lisinopril Aurobindo deve essere usato come terapia aggiuntiva ai diuretici e, dove appropriato, alla digitale o ai beta-bloccanti, secondo la dose iniziale di 2,5 mg una volta al giorno che deve essere somministrata sotto supervisione medica al fine di determinare l'effetto iniziale del farmaco sulla pressione sanguigna. La dose di Lisinopril Aurobindo deve essere aumentata:

Con incrementi non superiori a 10 mg.

Ad intervalli non inferiori a 2 settimane.

Fino alla dose massima tollerata dal paziente, con un massimo di 35 mg una volta al giorno.

L'aggiustamento della dose deve essere basato sulla risposta clinica individuale del paziente.

Pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica, es. pazienti con deplezione salina con o senza iponatriemia, pazienti con ipovolemia o pazienti che vengono trattati con alte dosi di diuretici, debbono ottenere un miglioramento di tali condizioni, se possibile, prima di iniziare il trattamento con Lisinopril Aurobindo. Occorre tenere monitorati la funzionalità renale e i livelli di potassio nel siero (vedere paragrafo 4.4).

Infarto acuto del miocardio

I pazienti devono ricevere, come appropriato, i trattamenti standard raccomandati quali trombolitici, aspirina e beta-bloccanti. Il gliceril-trinitrato per via endovenosa o transdermica può essere usato insieme a Lisinopril Aurobindo.

Dose iniziale (primi 3 giorni dopo l'infarto)

Il trattamento con Lisinopril Aurobindo può essere iniziato entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi. Il trattamento non deve iniziare se la pressione sistolica è inferiore a 100 mm Hg. La dose iniziale di Lisinopril Aurobindo è di 5 mg assunti per via orale, seguiti da 5 mg dopo 24 ore, 10 mg dopo 48 ore e successivamente 10 mg una volta al giorno. I pazienti con bassa pressione sistolica (120 mm Hg o inferiore) all'inizio della terapia o durante i primi 3 giorni dopo l'infarto, devono essere trattati con una dose inferiore di Lisinopril Aurobindo, pari a 2,5 mg per via orale (vedere paragrafo 4.4).

In caso di compromissione renale (clearance della creatinina < 80 ml/min), la dose iniziale di Lisinopril Aurobindo deve essere aggiustata secondo la clearance della creatinina del paziente (vedere Tabella 1).

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento è di 10 mg una volta al giorno. Se compare ipotensione (pressione sistolica \leq 100 mm Hg) può essere somministrata una dose di mantenimento giornaliera di 5 mg, con temporanea riduzione a 2,5 mg, se necessario. Se l'ipotensione si prolunga (pressione sistolica inferiore a 90 mm Hg per più di un'ora) Lisinopril Aurobindo deve essere sospeso.

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

Complicazioni renali da diabete mellito

Nei pazienti ipertesi affetti da diabete mellito di tipo 2 e con nefropatia incipiente, la dose giornaliera di Lisinopril Aurobindo è 10 mg e può essere incrementata, se necessario, a 20 mg una volta al giorno per raggiungere una pressione diastolica da seduti inferiore a 90 mm Hg.

In caso di compromissione renale (clearance della creatinina <80 ml/min), la dose iniziale di Lisinopril Aurobindo deve essere aggiustata secondo la clearance della creatinina del paziente (vedere Tabella 1).

Popolazione pediatrica

L'esperienza di sicurezza ed efficacia nei bambini ipertesi >6 anni è limitata, ma non c'è esperienza nelle altre indicazioni (vedere paragrafo 5.1). Lisinopril Aurobindo non è raccomandato nei bambini per altre indicazioni diverse dall'ipertensione.

Lisinopril Aurobindo non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 6 anni, o in bambini con compromissione renale grave (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 5.2).

Uso negli 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, occorre seguire le indicazioni che si trovano nella Tabella 1 per determinare la dose iniziale di Lisinopril Aurobindo. In seguito, il dosaggio deve essere aggiustato secondo la risposta pressoria.

Uso in pazienti con trapianto di reni

Non vi sono esperienze per quanto riguarda la somministrazione di Lisinopril Aurobindo in pazienti con trapianto recente di reni. Pertanto il trattamento con Lisinopril Aurobindo non è raccomandato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al lisinopril, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).
- Anamnesi di angioedema correlato ad un precedente trattamento con ACE-inibitori.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Lisinopril Aurobindo con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Lisinopril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipotensione sintomatica

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi in trattamento con Lisinopril Aurobindo, l'ipotensione è più probabile che si verifichi in un paziente con ridotta volemia dovuta ad es. a terapia diuretica, restrizione salina nella dieta, dialisi, diarrea o vomito o con grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). In pazienti con insufficienza cardiaca è stata osservata ipotensione sintomatica, in presenza o meno di insufficienza renale associata. Ciò è più probabile che si verifichi in quei pazienti con gradi più severi di insufficienza cardiaca, come rispecchiato dall'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatriemia o dalla compromissione della funzionalità renale. Nei pazienti con aumentato rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'aggiustamento della dose devono essere monitorati sotto sorveglianza medica molto stretta. Analoghe considerazioni si applicano ai pazienti con cardiopatia o cerebropatia ischemica in cui una eccessiva caduta della pressione arteriosa potrebbe provocare un infarto miocardico o un evento cerebrovascolare.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, occorre somministrargli un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione ad ulteriori dosi, che potranno essere somministrate senza difficoltà, una volta che la pressione arteriosa è aumentata dopo espansione della volemia.

In alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca che presentano pressione arteriosa normale o bassa, in seguito alla somministrazione di Lisinopril Aurobindo può verificarsi un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa sistemica. Questo effetto è previsto e non costituisce di solito una ragione per sospendere il trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può essere necessaria una riduzione del dosaggio o l'interruzione del Lisinopril Aurobindo.

Ipotensione nell'infarto miocardico acuto

Il trattamento con Lisinopril Aurobindo non deve essere iniziato in pazienti con infarto acuto del miocardio che sono a rischio di andare incontro ad un ulteriore grave deterioramento delle condizioni emodinamiche dopo trattamento con vasodilatatori. Questi sono pazienti che presentano valori di pressione arteriosa sistolica pari o inferiore a 100 mmHg o che presentano shock cardiogeno. Durante i primi 3 giorni successivi all'infarto, la dose deve essere ridotta se la pressione arteriosa sistolica risulta essere pari o inferiore a 120 mmHg. Le dosi di mantenimento devono essere ridotte a 5 mg o, temporaneamente, a 2,5 mg se la pressione arteriosa sistolica presenta valori pari o inferiori a 100 mmHg. Qualora l'ipotensione persista (pressione arteriosa sistolica <90 mmHg per più di 1 ora) Lisinopril Aurobindo dovrà essere interrotto.

Stenosi aortica e della valvola mitralica/cardiomiopatia ipertrofica

Come per altri ACE-inibitori, Lisinopril Aurobindo deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi mitralica e ostruzioni del flusso del ventricolo sinistro come stenosi aortica e cardiomiopatia ipertrofica.

Compromissione della funzionalità renale

Nei casi di compromissione renale (clearance della creatinina <80 ml/min), la dose iniziale di Lisinopril Aurobindo deve essere aggiustata secondo la clearance della creatinina del paziente (vedere Tabella 1 nel paragrafo 4.2) e successivamente in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il monitoraggio di routine del potassio e della creatinina fa parte della normale pratica medica in questi pazienti.

In pazienti con insufficienza cardiaca, l'ipotensione successiva all'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'azotemia e della creatinina sierica di solito reversibili dopo interruzione della terapia. Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare comporta un maggior rischio di ipotensione di grado severo e insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento va iniziato sotto stretta sorveglianza medica, a basse dosi accuratamente individuate per ogni singolo paziente. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, deve essere interrotto e la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con Lisinopril Aurobindo.

Alcuni pazienti ipertesi senza un'apparente preesistente malattia renale vascolare hanno manifestato aumenti, di solito lievi e transitori, dell'azotemia e della creatinemia specialmente quando Lisinopril Aurobindo 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 Aurobindo.

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

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 Aurobindo. Ciò può avvenire in ogni momento durante la terapia. In tali casi, la somministrazione di Lisinopril Aurobindo deve essere prontamente interrotta e si deve istituire un trattamento e un monitoraggio appropriati per assicurarsi della completa remissione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Anche nei casi in cui l'edema è limitato solo alla lingua, senza distress respiratorio, il paziente può richiedere una prolungata osservazione poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati riportati casi fatali dovuti ad angioedema associato con edema della laringe o della lingua. È più probabile che i pazienti che presentano un coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe manifestino ostruzione delle vie aeree, specialmente per quei pazienti con una precedente storia di chirurgia delle vie aeree. In questi casi deve essere prontamente somministrata una terapia di emergenza. Questa può includere somministrazione di adrenalina e/o mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere posto sotto stretta sorveglianza medica fino al raggiungimento di una completa e prolungata risoluzione dei sintomi.

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

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

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato a causa dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di lisinopril. Il trattamento con lisinopril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

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 dovrà essere preso 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 i pazienti trattati con ACE-inibitori durante aferesi con lipoproteine a bassa densità (LDL) con solfato di destrano, hanno manifestato reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Queste reazioni possono essere evitate con la temporanea sospensione dell'ACE-inibitore prima di ogni aferesi.

Desensibilizzazione

Pazienti trattati con ACE-inibitori durante un trattamento desensibilizzante (ad es. con veleno di imenotteri) hanno presentato reazioni anafilattoidi. In questi pazienti tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente gli ACE-inibitori 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 e progredisce in una necrosi fulminante (a volte) fatale. Il meccanismo di tale sindrome non è conosciuto. I pazienti che ricevono Lisinopril Aurobindo e che sviluppano ittero o marcato aumento degli enzimi epatici devono sospendere il trattamento con Lisinopril Aurobindo e ricevere un appropriato follow-up medico.

Neutropenia/agranulocitosi

Neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia sono state osservate in pazienti trattati con ACE-inibitori. Nei pazienti con funzione renale normale e senza altri fattori di complicazione, la neutropenia compare raramente. Neutropenia ed agranulocitosi sono reversibili dopo la sospensione dell'ACE-inibitore. Lisinopril Aurobindo deve essere usato con estrema cautela in pazienti con malattie vascolari del collagene, terapia immunosoppressiva, trattamento con allopurinolo o procainamide, o una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di una pre-esistente compromissione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti sviluppano gravi infezioni che in pochi casi non rispondono alla terapia antibiotica intensiva. Se Lisinopril Aurobindo viene usato in tali pazienti si consiglia un periodico monitoraggio della conta dei globuli bianchi ed il paziente deve essere istruito a riferire ogni segno di infezione.

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

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

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

Razza

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

Come accade per altri ACE-inibitori, Lisinopril Aurobindo può avere un minore effetto sull'abbassamento della pressione arteriosa nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non di razza nera, probabilmente a causa di una maggior prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa nera.

Tosse

Con l'uso degli ACE-inibitori è stata riportata tosse. Tipicamente è una tosse di tipo non produttivo, persistente e che si risolve con l'interruzione della terapia. In ogni diagnosi differenziale di tosse si deve tenere in considerazione l'uso di ACE inibitori.

Interventi chirurgici/anestesia

In pazienti sottoposti ad interventi di alta chirurgia o durante anestesia con agenti che causano ipotensione, Lisinopril Aurobindo 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.

Iperpotassiemia

Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con una funzione renale compromessa e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo, e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici

Nei pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, il controllo glicemico deve essere attentamente monitorato durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

Litio

La combinazione di litio e Lisinopril Aurobindo non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

Il trattamento con ACE inibitori non deve essere iniziato durante una gravidanza. A meno che il prosieguo della terapia con ACE inibitori sia considerato essenziale, alle pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono essere proposti dei trattamenti anti-ipertensivi alternativi, che abbiano un profilo di sicurezza stabilito per l'uso in gravidanza. Quando la gravidanza viene accertata, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente, e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Agenti antipertensivi

Quando Lisinopril Aurobindo è dato in associazione con altri agenti antipertensivi (ad es. nitroglicerina e altri nitrati, o altri vasodilatatori), si può verificare un effetto ipotensivo additivo.

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

Diuretici

Se un diuretico viene aggiunto alla terapia di un paziente trattato con Lisinopril Aurobindo, l'effetto anti-ipertensivo è in genere additivo.

Quando Lisinopril Aurobindo 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 manifestare ipotensione sintomatica con Lisinopril Aurobindo può essere minimizzata interrompendo la somministrazione del diuretico prima di iniziare il trattamento con Lisinopril Aurobindo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Diuretici risparmiatori del potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con lisinopril si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre prestare cautela anche nel somministrare lisinopril in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di lisinopril con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre prestare cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

Ciclosporina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Eparina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità sono stati riportati durante la concomitante somministrazione di litio e ACE-inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità del litio ed incrementare la già aumentata tossicità del litio associato agli ACE-inibitori. L'uso di Lisinopril Aurobindo con il litio non è raccomandato, ma se la combinazione è necessaria deve essere condotto un attento monitoraggio dei livelli sierici del litio (vedere paragrafo 4.4)

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), incluso acido acetilsalicilico ≥ 3 g/die

Quando gli ACE-inibitori sono somministrati simultaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (per es. acido acetilsalicilico ai regimi di dosaggio antinfiammatori, inibitori delle COX-2 e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto antiipertensivo. L'uso concomitante di ACE-inibitori e FANS può portare un aumentato rischio di deterioramento della funzionalità renale, inclusa insufficienza renale acuta e un aumento del potassio sierico, specialmente nei pazienti con scarsa funzionalità renale pre-esistente. Questi effetti sono generalmente reversibili. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere tenuto in considerazione un monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante, ed in seguito periodicamente.

Sali d'oro

In pazienti trattati con ACE inibitori, sono stati segnalate molto frequentemente reazioni nitritoidi (sintomi di vasodilatazione comprendenti vampate di calore, nausea, capogiri e ipotensione, che può essere anche molto grave) a seguito della somministrazione di sali d'oro iniettabili (per esempio sodio aurotiomolato).

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici

L'uso concomitante di alcuni anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici con gli ACE-inibitori, può causare un'ulteriore riduzione della pressione (vedere paragrafo 4.4).

Simpaticomimetici

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

Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e farmaci antidiabetici (insulina, ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembra essere più frequente durante le prime settimane di trattamento combinato e nei pazienti con compromissione renale.

Attivatori del plasminogeno tissutale

Il trattamento concomitante con attivatori del plasminogeno tissutale può aumentare il rischio di insorgenza di angioedema.

Acido acetilsalicilico, trombolitici, beta-bloccanti, nitrati

Lisinopril Aurobindo può essere usato in associazione con acido acetilsalicilico (a dosi usate in cardiologia), trombolitici, beta-bloccanti e/o nitrati.

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Evidenze epidemiologiche riguardo il rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione di ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono state decisive; comunque un piccolo aumento del rischio non può essere escluso. A meno che il prosieguo della terapia con ACE inibitori sia considerato essenziale, alle pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono essere proposti dei trattamenti anti-ipertensivi alternativi, che abbiano un profilo di sicurezza stabilito per l'uso in gravidanza. Quando la gravidanza viene accertata, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente, e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che un'esposizione agli ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induca fetotossicità umana (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Nel caso in cui l'esposizione agli ACE inibitori sia avvenuta a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo con ultrasuoni della funzionalità renale e del cranio.

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

Allattamento

Poiché non vi sono informazioni sull'uso di Lisinopril Aurobindo durante l'allattamento, Lisinopril Aurobindo non è raccomandato ed è preferibile ricorrere a trattamenti alternativi con profilo di sicurezza meglio stabilito durante l'allattamento, specialmente quando 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'utilizzo di macchinari occorre tenere in considerazione che occasionalmente si possono verificare vertigini o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con Lisinopril Aurobindo e con altri ACE inibitori sono stati osservati e riportati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze: molto comune (≥ 10), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/100$, $< 1/1.000$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Raro: diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito
Molto raro: depressione midollare, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), anemia emolitica, linfadenopatia, malattia autoimmune

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Molto raro: ipoglicemia

Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici:

Comune: capogiri, cefalea
Non comune: alterazioni dell'umore, parestesia, vertigini, alterazioni del gusto, disturbi del sonno, allucinazioni
Raro: confusione mentale, alterazione dell'olfatto
Frequenza non nota: sintomi depressivi, sincope

Patologie cardiache e vascolari:

Comune: effetti ortostatici (inclusa ipotensione)

Non comune: infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare, forse secondario ad eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4), palpitazioni, tachicardia, fenomeno di Raynaud

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comune: tosse
Non comune: rinite
Molto raro: broncospasmo, sinusite, alveolite allergica/polmonite eosinofila

Patologie gastrointestinali:

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: rash, prurito
Raro: orticaria, alopecia, psoriasi, edema angioneurotico/ipersensibilità: edema angioneurotico del viso, delle estremità, labbra, lingua, glottide e laringe (vedi sezione 4.4)
Molto raro: sudorazione, pemfigo, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutaneo

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

Patologie renali ed urinarie:

Comune: disfunzione renale
Raro: uremia, insufficienza renale acuta
Molto raro: oliguria/anuria

Patologie endocrine:

Raro: sindrome di inadeguata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: impotenza
Raro: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: affaticamento, astenia

Esami diagnostici:

Non comune: aumenti dell'urea, aumenti della creatinina sierica, aumenti degli enzimi epatici, iperpotassiemia
Raro: aumenti della bilirubina sierica, iposodiemia

I dati di sicurezza degli studi clinici suggeriscono che il lisinopril è generalmente ben tollerato nei pazienti pediatrici ipertesi e che il profilo di sicurezza in questo gruppo di età è comparabile a quello osservato negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

I dati disponibili relativi al sovradosaggio nell'uomo sono limitati. I sintomi associati al sovradosaggio da ACE-inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazioni degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse.

Il trattamento raccomandato in caso di sovradosaggio consiste nell'infusione endovenosa di una normale soluzione salina. Se compare ipotensione il paziente deve essere posto in posizione antishock. Se disponibile può essere preso in considerazione il trattamento con angiotensina II per infusione e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione è recente vanno messe in atto misure per facilitare l'eliminazione di Lisinopril Aurobindo (ad es: emesi, lavanda gastrica, somministrazione di assorbenti e di sodio solfato). Lisinopril Aurobindo può essere eliminato dalla circolazione generale mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). La terapia con pace-maker è indicata per la bradicardia resistente alla terapia. I segni vitali, gli elettroliti sierici e la creatinina, devono essere monitorati frequentemente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Lisinopril è un inibitore della peptidil-dipeptidasi. Esso 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 surrenalica. L'inibizione dell'ACE porta ad una riduzione delle concentrazioni di angiotensina II con conseguente diminuzione dell'attività vasopressoria e secrezione di aldosterone. Quest'ultima riduzione può causare un innalzamento della concentrazione del potassio sierico.

Effetti farmacodinamici

Mentre il meccanismo attraverso cui Lisinopril Aurobindo riduce la pressione arteriosa sembra essere soprattutto la 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 definito quale sia il ruolo di un aumentato livello di bradichinina, un potente vasodilatatore, nell'ambito dell'efficacia terapeutica di Lisinopril Aurobindo.

Efficacia e sicurezza clinica

L'effetto del lisinopril sulla mortalità e sulla morbilità nell'insufficienza cardiaca congestizia è stato studiato confrontando alte (32,5 mg o 35 mg una volta al giorno) e basse dosi (2,5 mg o 5 mg una volta al giorno). In uno studio condotto su 3.164 pazienti, con un periodo mediano di follow-up per i pazienti sopravvissuti di 46 mesi, alte dosi di lisinopril confrontate con basse dosi hanno comportato una riduzione del rischio del 12% nell'end-point combinato di mortalità per tutte le cause e di ospedalizzazione per tutte le cause ($p = 0,002$) ed una riduzione del rischio dell'8% nella mortalità per tutte le cause e nell'ospedalizzazione per cause cardiovascolari ($p = 0,036$). Sono state inoltre osservate riduzioni del rischio di mortalità per tutte le cause (8%; $p = 0,128$) e di mortalità cardiovascolare (10%; $p = 0,073$). In una analisi a posteriori, il numero di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca si è ridotto del 24% ($p=0,002$) nei pazienti trattati con alte dosi di lisinopril, rispetto alle basse dosi. I benefici nei confronti della sintomatologia sono stati simili nei pazienti trattati con alte e basse dosi di lisinopril.

I risultati dello studio hanno dimostrato che il profilo generale degli eventi avversi nei pazienti trattati con alte o basse dosi di lisinopril è simile per natura e per numero. Gli eventi correlabili alla terapia con ACE inibitori, come ipotensione o alterazione della funzione renale, sono risultati gestibili e raramente hanno portato all'interruzione del trattamento. La tosse è stata meno frequente nei pazienti trattati con alte dosi di lisinopril, rispetto a quelli trattati con basse dosi.

Nello studio GISSI-3, che ha usato un disegno fattoriale 2x2 per confrontare l'effetto del lisinopril e del gliceriltrinitrato assunti da soli o in combinazione per 6 settimane verso un controllo in 19.394 pazienti che avevano ricevuto il trattamento entro 24 ore da un infarto acuto del miocardio, il lisinopril ha prodotto una

riduzione statisticamente significativa del rischio di mortalità dell'11% rispetto ai controlli ($2p = 0,03$).

La riduzione del rischio con il gliceriltrinitrato non è stata significativa, ma l'associazione di lisinopril e gliceriltrinitrato ha prodotto una significativa riduzione del rischio di mortalità del 17% rispetto ai controlli ($2p = 0,02$). Nei sotto-gruppi degli anziani (età > 70 anni) e delle donne, pre-definiti come pazienti ad alto rischio di mortalità, è stato osservato un significativo beneficio per quanto riguarda l'end-point combinato di mortalità e funzionalità cardiaca. L'end-point combinato per tutti i pazienti, come pure per i sottogruppi ad alto rischio, ha mostrato dopo 6 mesi un significativo beneficio per quelli trattati con lisinopril o lisinopril più gliceril-trinitrato per 6 settimane, indicando un effetto preventivo per il lisinopril. Come ci si sarebbe aspettato da qualunque trattamento vasodilatatore, un' aumentata incidenza di ipotensione e di disfunzioni renali risultarono associate al trattamento con lisinopril ma questi eventi non risultarono associati ad un proporzionale aumento della mortalità.

In uno studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco che ha confrontato il lisinopril con calcio-antagonisti in 335 pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo II e con incipiente nefropatia caratterizzata da microalbuminuria, il lisinopril a dosi da 10 a 20 mg somministrate una volta al giorno per 12 mesi, ha ridotto la pressione sistolica/diastolica di 13/10 mmHg e l'escrezione urinaria dell'albumina del 40%. Confrontati con il calcio-antagonista che ha prodotto una riduzione simile della pressione sanguigna, i pazienti trattati con lisinopril hanno mostrato una riduzione significativamente superiore dell'escrezione di albumina, fornendo l'evidenza che l'azione inibitoria dell'enzima ACE prodotta dal lisinopril riduce la microalbuminuria mediante un meccanismo diretto sui tessuti renali, in aggiunta al suo effetto di riduzione della pressione sanguigna.

Il trattamento con lisinopril non altera il controllo glicemico come dimostra la mancanza di effetti significativi sull'emoglobina glicata (HbA_{1c}).

Agenti ad azione sul sistema renina-angiotensina (RAS)

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET, *Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*, e VANEPHRON-D, *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato un significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico su 115 pazienti pediatriche ipertesi, di età compresa tra i 6 e i 16 anni, i pazienti con peso inferiore ai 50 kg hanno ricevuto 0,625 mg, 2,5 mg o 20 mg di lisinopril una volta al giorno e pazienti con peso pari o superiore ai 50 kg hanno ricevuto 1,25 mg, 5 mg o 40 mg di lisinopril una volta al giorno. Al termine delle 2 settimane, il lisinopril somministrato una volta al giorno ha ridotto la pressione di valle in maniera dose-dipendente con una coerente efficacia antipertensiva dimostrata a dosi maggiori di 1,25 mg.

Questo effetto veniva confermato in una fase di sospensione, durante la quale la pressione diastolica aumentava di circa 9 mm Hg maggiormente nei pazienti randomizzati al placebo rispetto ai pazienti randomizzati a restare al trattamento con medie e basse dosi di lisinopril. L'effetto antipertensivo dose-dipendente di lisinopril era coerente nei diversi sottogruppi demografici: età, scala Tanner, sesso e razza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di lisinopril il picco delle concentrazioni sieriche si ottiene in circa 7 ore, ma in pazienti con infarto acuto del miocardio si osserva una tendenza verso un lieve ritardo nel raggiungere tali concentrazioni. Sulla base del recupero urinario, l'assorbimento medio del lisinopril è di circa il 25%, con una variabilità tra pazienti del 6-60% nell'intervallo di dosi studiate (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 del cibo.

Distribuzione

Il lisinopril non risulta legato alle proteine sieriche salvo che all'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). Studi nei ratti hanno dimostrato che il lisinopril supera scarsamente la barriera emato-encefalica.

Eliminazione

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

Compromissione epatica

La compromissione epatica nei pazienti cirrotici porta ad una riduzione dell'assorbimento del lisinopril (di circa il 30% come risulta dal recupero urinario), ma ad un aumento dell'esposizione (circa il 50%) rispetto ai soggetti sani, dovuto alla diminuzione della clearance.

Compromissione renale

La compromissione della funzionalità renale riduce l'eliminazione del lisinopril, che è escreto attraverso i reni, ma tale diminuzione diviene clinicamente importante solo quando la filtrazione glomerulare è inferiore a 30 ml/min. Nella compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina di 30-80 ml/min) l'AUC media risulta aumentata solo del 13%, mentre un aumento di 4,5 volte dell'AUC media è stato osservato nella compromissione renale grave (clearance della creatinina di 5-30 ml/min).

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

Insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca sono maggiormente esposti al lisinopril se confrontati con soggetti sani (aumento medio dell'AUC del 125%), tuttavia in tali pazienti sulla base del recupero urinario del lisinopril si ha una riduzione dell'assorbimento di circa il 16% rispetto ai soggetti sani.

Pazienti pediatrici

Il profilo di farmacocinetica del lisinopril veniva studiato in pazienti pediatrici ipertesi, di età compresa tra i 6 e i 16 anni, con tasso di filtrazione glomerulare (GFR) superiore a 30 ml/min/1.73m². Dopo dosi di 0,1-0,2 mg/kg le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di lisinopril si sono raggiunte entro 6 ore e sulla base del recupero urinario l'estensione dell'assorbimento era di circa il 28%. Questi valori sono simili a quelli precedentemente ottenuti negli adulti.

In questo studio i valori di AUC e C_{max} nei bambini erano coerenti con quelli osservati negli adulti.

Anziani

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno rilevato particolari rischi 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, particolarmente del cranio. Sono inoltre stati riportati fetotossicità, ritardo dello sviluppo intrauterino e pervietà del dotto arterioso. Si ritiene che queste anomalie dello sviluppo siano in parte dovute all'azione diretta degli ACE-inibitori sul sistema renina-angiotensina del feto ed in parte all'ischemia derivante dall'ipotensione materna, dalla diminuzione del flusso ematico placentare e dal trasporto dell'ossigeno e delle sostanze nutritive al feto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio idrogeno fosfato
Amido di mais
Mannitolo
Amido di mais pregelatinizzato
Magnesio stearato
Ossido di ferro rosso (5 mg)
Ossido di ferro giallo (20 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister trasparenti in PVC-PVdC/alluminio in una confezione secondaria di cartone.

Le compresse sono disponibili in confezioni da 20, 30, 50, 60, 100, 250, 400 o 500, in blister da 10 compresse o in confezioni da 14, 28, 56 o 98, in blister da 14 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l. - Via San Giuseppe, 102 - 21047 Saronno (VA)

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

" 5 mg compresse " 20 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262014

" 5 mg compresse " 30 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262026
" 5 mg compresse " 50 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262038
" 5 mg compresse " 60 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262040
" 5 mg compresse " 100 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262053
" 5 mg compresse " 250 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262065
" 5 mg compresse " 400 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262077
" 5 mg compresse " 500 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262089
" 5 mg compresse " 14 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262091
" 5 mg compresse " 28 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262103
" 5 mg compresse " 56 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262115
" 5 mg compresse " 98 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262127
" 5 mg compresse " 30 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 040262255
" 5 mg compresse " 250 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 040262267
" 5 mg compresse " 500 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 040262279
" 20 mg compresse " 20 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262139
" 20 mg compresse " 30 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262141
" 20 mg compresse " 50 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262154
" 20 mg compresse " 60 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262166
" 20 mg compresse " 100 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262178
" 20 mg compresse " 250 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262180
" 20 mg compresse " 400 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262192
" 20 mg compresse " 500 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262204
" 20 mg compresse " 14 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262216
" 20 mg compresse " 28 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262228
" 20 mg compresse " 56 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262230
" 20 mg compresse " 98 compresse in blister PVC-PVDC/AL - AIC n. 040262242
" 20 mg compresse " 30 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 040262281
" 20 mg compresse " 250 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 040262293
" 20 mg compresse " 500 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 040262305

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14/02/2011

Data del rinnovo più recente: 07/01/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO