

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NOSILIX 5 mg compresse

NOSILIX 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

NOSILIX 5 mg compresse

Principio attivo: Lisinopril diidrato 5,445 mg equivalente a 5 mg di Lisinopril anidro

NOSILIX 20 mg compresse

Principio attivo: Lisinopril diidrato 21,780 mg equivalente a 20 mg di Lisinopril anidro

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione.

Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.

Infarto miocardico acuto

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

Complicanze renali del diabete mellito

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

NOSILIX deve essere somministrato per via orale in una dose singola giornaliera. Come per tutti i medicinali da assumere una volta al giorno, NOSILIX deve essere assunto approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. L'assorbimento delle compresse di NOSILIX non è influenzato dal cibo.

La dose deve essere individualizzata secondo il profilo del paziente e della risposta pressoria sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

Ipertensione

NOSILIX può essere usato in monoterapia o in combinazione con altre classi di medicinali antipertensivi.

Dose iniziale

Nei pazienti con ipertensione la dose iniziale usuale raccomandata è 10 mg. Pazienti con un sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (in particolare ipertensione renovascolare, sodio e/o volume depleti, decompensazione cardiaca, o ipertensione grave) possono manifestare un'eccessiva caduta della pressione sanguigna a seguito della dose iniziale. In questi pazienti è raccomandata una dose iniziale di 2,5-5 mg e l'inizio del trattamento deve avvenire sotto controllo del medico. In presenza di compromissione renale è richiesta una dose iniziale più bassa (vedere oltre, tabella 1).

Dose di mantenimento

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

Pazienti in trattamento con diuretico

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

Aggiustamenti posologici nella compromissione renale

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

Tabella 1 Aggiustamenti posologici nella compromissione renale

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

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

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

Uso in pazienti ipertesi pediatriche di età dai 6 ai 16 anni

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

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

Insufficienza cardiaca

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

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

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

Nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica, es. pazienti con deplezione salina con o senza iponatriemia, pazienti con ipovolemia o pazienti trattati con alte dosi di diuretici, queste condizioni devono essere corrette, se possibile, prima della terapia con NOSILIX. La funzionalità renale ed il potassio sierico devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.4).

Infarto miocardico acuto

I pazienti devono ricevere, nel modo appropriato, i trattamenti standard raccomandati come trombolitici, aspirina e beta-bloccanti. Il gliceril trinitrato per via endovenosa o per via transdermica può essere impiegato insieme a NOSILIX.

Dose iniziale (primi 3 giorni dopo l'infarto)

Il trattamento con NOSILIX può essere iniziato entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi. Il trattamento non deve essere iniziato se la pressione arteriosa sistolica è minore di 100 mm Hg. La prima dose di NOSILIX è di 5 mg per via orale, seguita da 5 mg dopo 24 ore, 10 mg dopo 48 ore e poi 10 mg una volta al giorno. Ai pazienti con pressione arteriosa sistolica bassa (120 mm Hg o meno) all'inizio del trattamento o durante i primi 3 giorni successivi all'infarto deve essere somministrata una dose ridotta di 2,5 mg per via orale (vedere paragrafo 4.4).

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

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento è di 10 mg una volta al giorno. Se si verifica ipotensione (pressione arteriosa sistolica inferiore od uguale a 100 mm Hg) può essere somministrata una dose di mantenimento giornaliera di 5 mg con riduzione temporanea a 2,5 mg se necessario. Se si verifica una ipotensione prolungata (pressione arteriosa sistolica inferiore a 90 mm Hg per più di un'ora) NOSILIX deve essere interrotto.

Il trattamento deve continuare per 6 settimane e poi il paziente deve essere riesaminato. I pazienti che sviluppano sintomi di insufficienza cardiaca devono continuare la terapia con NOSILIX (vedere paragrafo 4.2).

Complicanze renali del diabete mellito

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

Nei casi di compromissione renale (clearance della creatinina $<80\text{ml/min}$), il dosaggio iniziale di NOSILIX deve essere aggiustato sulla base della clearance della creatinina del paziente (vedere Tabella 1).

Popolazione pediatrica

L'esperienza di sicurezza ed efficacia nei bambini ipertesi con età $>$ a 6 anni è limitata, ma non c'è esperienza relativa alle altre indicazioni (vedere Paragrafo 5.1).

Lisinopril non è raccomandato nei bambini in altre indicazioni che non sia l'ipertensione.

Lisinopril non è raccomandato in bambini di età inferiore a 6 anni, o in bambini con compromissione renale grave ($\text{GFR} < 30\text{ml/min/1,73 m}^2$) (vedere Paragrafo 5.2)

Uso nei pazienti anziani

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

Uso nei pazienti con trapianto di rene

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad ogni altro inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).
- Anamnesi di angioedema correlato ad una precedente terapia con un ACE inibitore.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipotensione sintomatica

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi in trattamento con lisinopril, l'ipotensione è più probabile che si verifichi nel paziente con ridotta volemia ad es. per terapia diuretica, restrizione salina nella dieta, dialisi, diarrea o vomito, o con ipertensione grave renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Ipotensione sintomatica è stata osservata in pazienti con insufficienza cardiaca, in presenza o meno di insufficienza renale associata. Ciò è più probabile che si verifichi in quei pazienti con forme più gravi di insufficienza cardiaca, come dimostrato dall'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatriemia o da compromissione della funzionalità renale. Nei pazienti con rischio aumentato d'ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'aggiustamento della dose devono essere strettamente monitorati.

Analoghe considerazioni si applicano a pazienti con cardiopatia ischemica o cerebrovasculopatia in cui una eccessiva caduta della pressione sanguigna può provocare un infarto miocardico o un evento cerebrovascolare.

Se si verifica un'ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve ricevere una infusione endovenosa di soluzione salina.

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

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca aventi normali o bassi valori di pressione arteriosa, si può verificare un ulteriore abbassamento della pressione sanguigna sistemica con lisinopril. Questo effetto è previsto e non costituisce di solito una ragione per interrompere il trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può essere necessaria una riduzione della dose o l'interruzione di lisinopril.

Ipotensione nell'infarto acuto del miocardio

Il trattamento con lisinopril non deve essere iniziato nei pazienti con infarto acuto del miocardio che sono a rischio di ulteriore grave deterioramento delle condizioni emodinamiche dopo un trattamento con un vasodilatatore. Questi sono pazienti che presentano valori di pressione arteriosa sistolica ≤ 100 mm Hg o quelli con shock cardiogeno. Durante i primi 3 giorni successivi all'infarto, la dose deve essere ridotta se la pressione arteriosa sistolica risulta essere ≤ 120 mm Hg. Le dosi di mantenimento devono essere ridotte a 5 mg o temporaneamente a 2,5 mg se la pressione arteriosa sistolica presenta valori ≤ 100 mm Hg. Se l'ipotensione persiste (pressione arteriosa sistolica < 90 mm Hg per più di 1 ora) lisinopril deve essere interrotto.

Stenosi della valvola aortica e mitralica/cardiomiopatia ipertrofica

Come per altri ACE-inibitori, lisinopril deve essere somministrato con cautela nei pazienti con stenosi della valvola mitralica ed ostruzione dell'efflusso dal ventricolo sinistro come stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

Compromissione della funzione renale

In caso di compromissione renale (clearance della creatinina < 80 ml/min), il dosaggio iniziale di NOSILIX deve essere aggiustato sulla base della clearance della creatinina del paziente (vedere Tabella 1 nel paragrafo 4.2) e poi in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il controllo sistematico del potassio e della creatinina è parte della normale pratica per questi pazienti.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'ipotensione che segue l'inizio della terapia con ACE-inibitori può portare ad un'ulteriore compromissione della funzione renale. In questa situazione è stata segnalata 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 osservati aumenti dell'azotemia e della creatinina sierica, di solito reversibili dopo interruzione della terapia. Ciò è particolarmente probabile nei pazienti con insufficienza renale. Se è anche presente l'ipertensione renovascolare c'è un maggior rischio di ipotensione grave e insufficienza renale.

In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato a basse dosi e accurata titolazione della dose sotto stretto controllo medico. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, questi devono essere interrotti e la funzionalità renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con lisinopril.

Alcuni pazienti ipertesi senza un'apparente patologia vascolare renale preesistente hanno sviluppato aumenti, di solito lievi e transitori, dell'azotemia e della creatinemia, specialmente quando lisinopril è stato somministrato in concomitanza ad un diuretico. Ciò è più probabile che accada in pazienti con preesistente compromissione renale. Può essere necessario ridurre il dosaggio e/o sospendere il diuretico e/o lisinopril.

Nell'infarto acuto del miocardio, il trattamento con lisinopril non deve essere iniziato nei pazienti con evidenza di disfunzione renale, definita come concentrazione sierica di creatinina superiore a 177 mmol/l, e/o proteinuria superiore a 500 mg/24h. Se si sviluppa disfunzione renale durante il trattamento con lisinopril (concentrazione sierica di creatinina >265 mmol/l, o doppio rispetto al valore pre-trattamento), il medico deve prendere in considerazione l'interruzione di lisinopril.

Ipersensibilità/angioedema

È stato non comunemente segnalato angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe, in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso lisinopril. Ciò può avvenire in un qualunque momento durante la terapia. In tali casi, lisinopril deve essere prontamente interrotto e si deve istituire un appropriato trattamento e monitoraggio per assicurarsi della completa risoluzione dei sintomi prima di dimettere i pazienti. Anche nei casi in cui il gonfiore è limitato alla lingua, senza sofferenza respiratoria, il paziente può richiedere un'osservazione prolungata poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente, sono stati segnalati eventi fatali dovuti ad angioedema associato ad edema della laringe o della lingua.

Nei pazienti in cui siano interessate la lingua, la glottide o la laringe, è probabile avere ostruzione delle vie aeree, specialmente in quelli con un'anamnesi di chirurgia alle vie aeree. In questi casi deve essere prontamente somministrata una terapia di emergenza. Ciò può includere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento dell'apertura delle vie aeree. Il paziente deve essere posto sotto stretto controllo medico fino a completa e prolungata risoluzione dei sintomi.

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

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

Reazioni anafilattoidi in pazienti emodializzati

Nei pazienti sottoposti a dialisi con membrane ad alto flusso (es. AN 69) e in concomitante trattamento con un ACE inibitore sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti deve essere preso in considerazione l'utilizzo di tipi di membrane per dialisi diverse o classi diverse di agenti antiipertensivi.

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

Raramente, nei pazienti che ricevono gli ACE-inibitori durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità con destrano solfato si sono verificate reazioni anafilattoidi con rischio di vita per il paziente. Queste reazioni sono state evitate dalla temporanea sospensione della terapia con ACE-inibitori prima di ciascuna aferesi.

Desensibilizzazione

Pazienti che hanno ricevuto ACE-inibitori durante un trattamento desensibilizzante (es. veleno di imenotteri) hanno sofferto di reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti, queste reazioni sono state evitate quando gli ACE-inibitori erano stati temporaneamente sospesi ma sono ricomparse subito dopo che il medicinale era stato inavvertitamente risomministrato.

Insufficienza epatica

Molto raramente, gli ACE-inibitori sono stati associati ad una sindrome che inizia con ittero colestatico e progredisce a necrosi fulminante e (talvolta) a morte. Non è compreso il meccanismo di questa sindrome. I pazienti in trattamento con lisinopril che sviluppano ittero o un marcato

innalzamento degli enzimi epatici devono interrompere il trattamento con lisinopril e ricevere un adeguato follow up medico.

Neutropenia/agranulocitosi

Nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori sono stati segnalati neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia. Nei pazienti con funzionalità renale normale e nessun altro fattore di complicazione, la neutropenia si verifica raramente. La neutropenia e l'agranulocitosi sono reversibili dopo l'interruzione del trattamento con l'ACE-inibitore. Lisinopril deve essere impiegato con estrema cautela nei pazienti con malattia collagene vascolare, terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide, o con una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente se c'è una preesistente compromissione della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato gravi infezioni, che in alcuni casi non hanno risposto ad una terapia antibiotica intensiva. Qualora lisinopril fosse usato in questi pazienti, si consiglia un controllo periodico della conta leucocitaria e si deve invitare il paziente a segnalare una qualunque manifestazione di infezione.

Razza

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano angioedema con maggior frequenza nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non di razza nera. Come con altri ACE-inibitori, lisinopril può essere meno efficace nell'abbassare la pressione sanguigna nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non di razza nera, forse a causa di una maggiore prevalenza di condizioni di bassa renina nella popolazione ipertesa di razza nera.

Tosse

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

Chirurgia/anestesia

Nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore o durante anestesia con agenti che causano ipotensione, lisinopril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria al rilascio compensatorio di renina. Se compare ipotensione ed essa è ritenuta effetto di questo meccanismo, può essere corretta mediante espansione della volemia.

Iperpotassiemia

In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso lisinopril, sono stati osservati innalzamenti del potassio sierico. I pazienti a rischio di sviluppare iperpotassiemia includono quelli con insufficienza renale, diabete mellito, o quelli in trattamento concomitante con diuretici risparmiatori di potassio, con integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, o quei pazienti in trattamento con altri farmaci ai quali è associato un incremento del potassio sierico (es. eparina). Se l'uso concomitante dei sopraccitati agenti è considerato appropriato, si raccomanda un monitoraggio regolare del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici

Nei pazienti diabetici in trattamento con agenti antidiabetici orali o insulina, deve essere attentamente monitorato il controllo glicemico 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 con lisinopril non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza e allattamento

Gli ACE inibitori non devono essere iniziati durante la gravidanza. A meno che la terapia continuata con ACE inibitori non sia considerata essenziale, le pazienti che stanno programmando una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi che abbiano un accertato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza.

Quando una gravidanza viene accertata, il trattamento con gli ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

L'uso del lisinopril non è raccomandato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Diuretici

L'effetto antipertensivo è solitamente additivo quando un diuretico è aggiunto alla terapia di un paziente in trattamento con lisinopril.

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

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

Sebbene negli studi clinici, il potassio sierico sia rimasto solitamente entro i limiti della norma, in alcuni pazienti si è verificata iperpotassiemia. I fattori di rischio di insorgenza dell'iperpotassiemia includono insufficienza renale, diabete mellito, e l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio. L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, particolarmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa, può portare ad un aumento significativo del potassio sierico.

Se lisinopril viene dato con un diuretico disperdente potassio, l'ipopotassiemia indotta dal diuretico può essere migliorata.

Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio ed ACE-inibitori sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità da litio ed aumentare la già incrementata tossicità da litio con gli ACE-inibitori. L'uso di lisinopril con il litio non è raccomandato, ma se il trattamento in combinazione risulta necessario, deve essere effettuato un attento controllo dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) incluso acido acetilsalicilico $\geq 3\text{g/die}$

La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto anti-ipertensivo degli ACE inibitori. FANS e ACE inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e possono portare ad un deterioramento della funzione renale. Questi effetti sono di solito reversibili. Si può verificare, raramente, insufficienza renale acuta, specialmente nei pazienti con compromessa funzione renale quali anziani o disidratati.

Oro

Sono state segnalate reazioni nitritoidi (sintomi di vasodilatazione inclusi vampate, nausea, capogiri e ipotensione, che possono essere molto gravi) più frequentemente in pazienti in trattamento con ACE-inibitori in seguito a somministrazione di oro iniettabile (per esempio sodio aurotiomalato).

Altri agenti antipertensivi

L'uso concomitante di questi agenti può aumentare l'effetto antipertensivo di lisinopril. L'uso concomitante di nitroglicerina o altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ulteriormente ridurre la pressione sanguigna.

Antidepressivi triciclici/Antipsicotoci/Anestetici

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

Simpaticomimetici

I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antipertensivi degli ACE-Inibitori.

Antidiabetici

Gli studi epidemiologici hanno suggerito che la concomitante somministrazione di ACE-inibitori e di medicinali antidiabetici (insuline, ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembra avvenire più probabilmente durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con funzionalità renale compromessa.

Acido acetilsalicilico, trombolitici, beta-bloccanti, nitrati

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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

Le evidenze epidemiologiche relativamente al rischio teratogenico in seguito all'esposizione agli ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non hanno dato risultati definitivi; comunque non si può escludere un piccolo aumento del rischio. A meno che la terapia continuata con ACE inibitori non sia considerata essenziale, le pazienti che stanno programmando una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi che abbiano un accertato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando una gravidanza viene accertata, il trattamento con gli ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

L'esposizione alla terapia con ACE inibitori, durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza è noto provochi fetotossicità umana (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3).

Qualora fosse avvenuta un'esposizione agli ACE inibitori dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda una valutazione ultrasonografica della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno assunto ACE inibitori devono essere attentamente osservati a causa dell'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Dato che non sono disponibili informazioni sull'uso di lisinopril durante l'allattamento, NOSILIX non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con comprovati profili di sicurezza durante l'allattamento, specialmente durante l'allattamento di un neonato o di un neonato prematuro.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con lisinopril e con altri ACE-inibitori sono stati osservati e riportati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dai dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico:

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

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

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.

Raro: confusione mentale, disturbi olfattivi.

Frequenza non nota: sintomi depressivi, sincope.

Patologie cardiache e patologie vascolari:

Comune: effetti ortostatici (inclusa ipotensione).

Non comune: infarto miocardico o evento cerebrovascolare, probabilmente secondari ad una eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4), palpitazioni, tachicardia.

Fenomeno di Raynaud.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

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: bocca secca.

Molto raro: pancreatite, angioedema intestinale, epatite epatocellulare o colestatica, ittero e insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: eruzione cutanea, prurito, ipersensibilità/edema angioneurotico: edema angioneurotico di viso, estremità, labbra, lingua, glottide, e/o laringe (vedere paragrafo 4.4)

Raro: orticaria, alopecia, psoriasi.

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

È stato segnalato un complesso di sintomi che può includere uno o più dei seguenti: possono verificarsi febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, positività degli anticorpi antinucleari (ANA), aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES), eosinofilia e leucocitosi, eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Patologie renali ed urinarie:

Comune: disfunzione renale.

Raro: uremia, insufficienza renale acuta.

Molto raro: oliguria/anuria.

Patologie endocrine:

Frequenza non nota: secrezione inappropriata di ormone antidiuretico.

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: aumento dell'urea nel sangue, aumento della creatinina sierica, aumento dei livelli degli enzimi epatici, iperpotassiemia.

Raro: aumento della bilirubina sierica, iponatriemia.

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

4.9 Sovradosaggio

I dati relativi al sovradosaggio negli umani sono limitati. I sintomi associati al sovradosaggio con ACE-inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazioni elettrolitiche, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse.

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio è l'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione da shock. Se disponibile, può essere anche preso in considerazione il trattamento con angiotensina II per infusione e/o catecolamine per via endovenosa.

Se l'ingestione è recente, devono essere messe in atto misure finalizzate all'eliminazione di lisinopril (per esempio emesi, lavanda gastrica, somministrazione di assorbenti e solfato di sodio). Lisinopril può essere rimosso dalla circolazione con emodialisi (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

La terapia con pacemaker è indicata per la bradicardia resistente alla terapia. Devono essere controllati con frequenza i segni vitali, gli elettroliti sierici e la concentrazione di creatinina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Lisinopril è un inibitore della peptidil dipeptidasi. Inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) che catalizza la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, un peptide vasocostrittore. L'angiotensina II stimola anche la secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenalica. L'inibizione dell'ACE dà luogo a una riduzione delle concentrazioni di angiotensina II con conseguente diminuzione dell'attività vasopressoria e riduzione della secrezione di aldosterone. Quest'ultima riduzione può causare un aumento della concentrazione del potassio sierico.

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

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

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

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

Nello studio GISSI-3, nel quale si è usato un disegno fattoriale 2x2 per confrontare gli effetti di lisinopril e di nitroglicerina somministrati da soli o in combinazione per 6 settimane verso un gruppo di controllo in 19.394 pazienti ai quali è stato somministrato il trattamento entro le 24 ore da un infarto acuto del miocardio, lisinopril ha prodotto una riduzione statisticamente significativa del rischio di mortalità dell'11% verso il controllo ($2p=0,03$). La riduzione del rischio con gliceril trinitrato non si è mostrata significativa ma la combinazione di lisinopril con la nitroglicerina ha prodotto una riduzione significativa del rischio di mortalità del 17% verso il controllo ($2p=0,02$).

Nel sottogruppo di anziani (età superiore ai 70 anni) e donne, predefiniti come pazienti ad alto rischio di mortalità, è stato osservato un beneficio significativo per un endpoint combinato di mortalità e funzionalità cardiaca. L'endpoint combinato per tutti i pazienti, così come per il sottogruppo dei pazienti ad alto rischio, a 6 mesi ha mostrato anche un beneficio significativo per quelli trattati con lisinopril o lisinopril più nitroglicerina per 6 settimane, indicando un effetto preventivo di lisinopril. Come ci si sarebbe aspettato da un qualunque trattamento vasodilatatore, un aumento delle incidenze dell'ipotensione e della disfunzione renale è stato associato con lisinopril ma queste non sono state associate ad un aumento proporzionale della mortalità.

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

Il trattamento con lisinopril non influenza il controllo glicemico come mostrato da una mancanza di effetto significativo sui livelli dell'emoglobina glicata (HbA1C).

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il lisinopril è un ACE-inibitore attivo per via orale che non contiene un gruppo sulfidrico.

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Eliminazione

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

Compromissione epatica

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

Compromissione renale

Una funzione renale compromessa riduce l'eliminazione di lisinopril, che viene escreto per via renale, ma questa riduzione diventa clinicamente importante solo quando la velocità di filtrazione glomerulare è inferiore a 30 ml/min. Nella compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30-80 ml/min) l'AUC media è risultata aumentata solo del 13%, mentre nella compromissione renale grave (clearance della creatinina 5-30 ml/min) è stato osservato un aumento di 4-5 volte nell'AUC media.

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

Pazienti pediatrici

Il profilo farmacocinetico del lisinopril è stato studiato in 29 pazienti ipertesi pediatrici, di età compresa fra 6 e 16 anni, con GFR sotto i 30 ml/min/1,73 m². In seguito alle dosi da 0,1 a 0,2 mg/Kg, il picco di concentrazione plasmatica del lisinopril allo steady state è apparso entro 6 ore, e l'estensione dell'assorbimento basato sul recupero urinario è stato di circa il 28%. Questi valori sono simili a quelli ottenuti nei precedenti studi negli adulti.

I valori di AUC e C_{max} nei bambini sono stati coerenti con quelli osservati negli adulti.

Anziani

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenico. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, come classe, hanno mostrato indurre effetti avversi sulla fase tardiva dello sviluppo fetale, che risultano in morte fetale ed effetti congeniti, che hanno influenza in modo particolare sul cranio. Sono stati inoltre segnalati fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e dotto arterioso pervio. Queste anomalie dello sviluppo si pensa siano in parte dovute all'azione diretta degli ACE-inibitori sul sistema renina-angiotensina fetale ed in parte

dovute all'ischemia derivante dall'ipotensione materna e dalla diminuzione del flusso sanguigno fetale-placentare e dell'apporto di ossigeno/nutrienti al feto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo, calcio fosfato dibasico diidrato, amido pregelatinizzato, magnesio stearato, ferro ossido rosso (E 172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

36 mesi

6.4 Precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 30 °C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio in cartone litografato e blister in PVC opaco- bianco e alluminio termosaldato.

NOSILIX 5 mg compresse: confezione di 14 compresse

NOSILIX 20 mg compresse: confezione di 14 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EPIFARMA SRL

VIA S. ROCCO, 6 – 85033 EPISCOPIA (PZ)

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO -

NOSILIX 5 mg compresse: AIC n. 037761018

NOSILIX 20 mg compresse AIC n. 037761020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

07/12/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10/01/2012