RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lisinopril Zentiva 5 mg compresse
Lisinopril Zentiva 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Lisinopril Zentiva 5 mg compresse
Principio attivo: Lisinopril 5 mg (come lisinopril diidrato).

Lisinopril Zentiva 20 mg compresse
Principio attivo: Lisinopril 20 mg (come lisinopril diidrato).

Eccipiente con effetti noti: sodio.
Ogni compressa da 5 mg contiene 0,382 mg di sodio.
Ogni compressa da 20 mg contiene 1,019 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione
Trattamento dell'ipertensione.
Scompenso cardiaco
Trattamento dello scompenso cardiaco sintomatico.
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 complicanze renali nei pazienti ipertesi con diabete mellito di Tipo 2 e nefropatia incipiente (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Lisinopril Zentiva deve essere somministrato per via orale in una dose singola giornaliera. Come per tutti i farmaci da assumere una volta al

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

giorno, Lisinopril Zentiva deve essere assunto approssimativamente alla stessa ora ogni giorno.
L'assorbimento delle compresse di Lisinopril Zentiva non è influenzato dal cibo.
La dose deve essere individualizzata secondo il profilo del paziente e della risposta pressoria (vedere paragrafo 4.4).

Ipertensione
Lisinopril può essere usato in monoterapia o in combinazione con altre classi di prodotti medicinali antiipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Dose iniziale
Nei pazienti con ipertensione la dose iniziale usuale raccomandata è 10 mg. Nei pazienti con un sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (in particolare ipertensione renovascolare, per deplezione di sodio e/o volume, decompensazione cardiaca, o con ipertensione grave) può verificarsi un'eccessiva caduta della pressione arteriosa 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 insufficienza renale è richiesta una dose iniziale più bassa (vedere oltre, Tabella 1).

Dose di mantenimento
Il dosaggio efficace usuale 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 diuretici
L'inizio della terapia con lisinopril 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 Lisinopril Zentiva. Nei pazienti ipertesi nei quali il diuretico non può essere sospeso, la terapia con Lisinopril Zentiva deve essere iniziata con una dose di 5 mg. La funzionalità renale ed il potassio sierico devono essere monitorati. Il successivo dosaggio di Lisinopril Zentiva deve essere aggiustato in base alla risposta pressoria. 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 in caso di compromissione renale

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 gradualmente finché la pressione arteriosa non sia controllata o fino ad un massimo di 40 mg/die.

Uso in pazienti ipertesi pediatrici 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 sino ad un massimo di 20 mg una volta al giorno in pazienti di peso da 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 pediatrici (vedere paragrafo 5.1).
In bambini con funzione renale ridotta, deve essere considerata una dose iniziale più bassa o intervalli per aumentare la dose.

Scompenso cardiaco
Nei pazienti con scompenso cardiaco sintomatico, Lisinopril Zentiva deve essere utilizzato come terapia aggiuntiva ai diuretici e, ove appropriato, alla digitale o ai beta-bloccanti. Lisinopril Zentiva 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 Lisinopril Zentiva 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 Lisinopril Zentiva. La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.4).

Posologia nell'infarto miocardico acuto
I pazienti devono ricevere, nel modo appropriato, i trattamenti standard raccomandati come trombolitici, aspirina e beta-bloccanti. Il gliceril

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

trinitrato per via endovenosa o per via transdermica può essere impiegato insieme a Lisinopril Zentiva.

Dose iniziale (primi 3 giorni dopo l'infarto)
Il trattamento con Lisinopril Zentiva 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 mmHg. La prima dose di Lisinopril Zentiva 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 mmHg 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 d'insufficienza renale (clearance della creatinina < 80 ml/min), il dosaggio iniziale di Lisinopril Zentiva 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 o uguale a 100 mmHg) può essere somministrata una dose di mantenimento giornaliera di 5 mg con riduzione temporanea a 2,5 mg, se necessario. Se si verifica un' ipotensione prolungata (pressione arteriosa sistolica inferiore a 90 mmHg per più di un'ora) Lisinopril Zentiva deve essere interrotto.
Il trattamento deve continuare per 6 settimane e poi il paziente deve essere riesaminato. I pazienti che sviluppano sintomi di scompenso cardiaco devono continuare la terapia con Lisinopril Zentiva (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 lisinopril è 10 mg una volta al giorno che può essere incrementata, se necessario, fino a 20 mg una volta al giorno per raggiungere una pressione arteriosa diastolica in posizione seduta inferiore a 90 mmHg.
Nei casi d'insufficienza renale (clearance della creatinina < 80 ml/min), il dosaggio iniziale di Lisinopril Zentiva 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 di età > a 6 anni è limitata, ma non c'è nessuna esperienza relativa alle altre indicazioni (vedere paragrafo 5.1).
Lisinopril Zentiva non è raccomandato nei bambini in altre indicazioni che non sia l'ipertensione. Lisinopril Zentiva non è raccomandato in bambini di età inferiore a 6 anni, o in bambini con insufficienza renale grave (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) (vedere paragrafo 5.2).

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,

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

quando l'età avanzata è associata ad una diminuzione della funzionalità renale, devono essere utilizzate le indicazioni riportate nella Tabella 1 per determinare la dose iniziale di Lisinopril Zentiva. In seguito, il dosaggio deve essere aggiustato secondo la risposta pressoria.

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad ogni altro inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).
- Storia di angioedema associato ad un precedente trattamento con un ACE-inibitore.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Lisinopril Zentiva 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 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan.
  Lisinopril Zentiva 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).. Nel caso di un passaggio da Lisinopril Zentiva a sacubitril/valsartan, non iniziare il trattamento con sacubitril/valsartan fino a quando Lisinopril Zentiva è stato eliminato dall'organismo.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipotensione sintomatica

Raramente si osserva ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi in trattamento con Lisinopril Zentiva, 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 paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8). Ipotensione sintomatica è stata osservata nei pazienti con insufficienza cardiaca, in presenza o meno di insufficienza renale associata. Ciò è più probabile che si verifichi in quei pazienti con forme più gravi d'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 un'eccessiva caduta della pressione arteriosa può provocare un infarto miocardico o un evento cerebrovascolare. Se si verifica 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 arteriosa sia aumentata dopo espansione della volemia.

In alcuni pazienti con scompenso cardiaco e normali o bassi valori di pressione arteriosa, si può verificare un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa con Lisinopril Zentiva. 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 del dosaggio o l'interruzione di Lisinopril Zentiva.

Ipotensione nell'infarto acuto del miocardio

Il trattamento con Lisinopril Zentiva 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 mmHg 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 mmHg. Le dosi di mantenimento devono essere ridotte a 5 mg o, temporaneamente, a 2,5 mg se la pressione arteriosa sistolica presenta valori ≤ 100 mmHg. Se l'ipotensione persiste (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg per più di 1 ora) Lisinopril Zentiva deve essere interrotto.

Stenosi della valvola aortica o mitralica/cardiomiopatia ipertrofica

Come per altri ACE-inibitori, Lisinopril Zentiva 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Compromissione della funzionalità renale
In caso di insufficienza renale (clearance della creatinina < 80 ml/min), il dosaggio iniziale di Lisinopril Zentiva 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 funzionalità renale. In questa situazione è stata riportata 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 più probabile che si verifichi nei pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare comporta un maggior rischio di ipotensione grave e insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento va iniziato sotto stretta sorveglianza medica, a basse dosi e accurata titolazione della dose. Poichè il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, la somministrazione di diuretici deve essere interrotta e la funzionalità renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con Lisinopril Zentiva.
Alcuni pazienti ipertesi senza un'apparente patologia vascolare renale preesistente hanno sviluppato aumenti, di solito lievi e transitori, dell'azotemia e della creatinina sierica, specialmente quando Lisinopril Zentiva è stato somministrato in concomitanza ad un diuretico. Ciò è più probabile che accada in pazienti con preesistente insufficienza renale. Può essere necessario ridurre il dosaggio e/o sospendere il diuretico e/o Lisinopril Zentiva.
Nell'infarto acuto del miocardio, il trattamento con Lisinopril Zentiva non deve essere iniziato nei pazienti con evidenza di disfunzione renale, definita come concentrazione sierica di creatinina > 177 μmol/l, e/o proteinuria > 500 mg/24h. Se si sviluppa disfunzione renale durante il trattamento con Lisinopril Zentiva (concentrazione sierica di creatinina >265 μmol/l, o doppia rispetto al valore pre-trattamento), il medico deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento.

Ipersensibilità/angioedema
É stato raramente riportato 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 Zentiva. Ciò può avvenire in un qualunque momento durante il trattamento. In tali casi, Lisinopril Zentiva deve essere prontamente interrotto e si deve istituire un appropriato trattamento e monitoraggio per assicurarsi della completa risoluzione dei sintomi prima di dimettere i

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 riportati 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 una storia 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 stretta sorveglianza medica fino a completa e prolungata risoluzione dei sintomi.

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

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

Un aumentato rischio di angioedema è possibile con l'uso concomitante di altri medicinali che possono causare angioedema (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.5).

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione 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.

<u>Reazioni anafilattoidi in pazienti emodializzati</u>
Nei pazienti sottoposti a dialisi con membrane ad alto flusso (es. AN 69) e in concomitante trattamento con un ACE-inibitore sono state riportate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti deve essere preso in considerazione l'utilizzo di tipi di membrane per dialisi diverse o classi diverse di agenti antipertensivi.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 farmaco era stato inavvertitamente risomministrato.

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

Neutropenia/agranulocitosi
Nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori sono stati riportati neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia. Nei pazienti con funzionalità renale normale e nessuna altra complicazione, la neutropenia si verifica raramente. La neutropenia e l'agranulocitosi sono reversibili dopo l'interruzione del trattamento con l'ACE-inibitore. Lisinopril Zentiva deve essere impiegato con estrema cautela nei pazienti con collagenopatie con interessamento vasculitico, terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide, o con una combinazione di tali condizioni, specialmente se c'è una preesistente compromissione della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in alcuni casi non hanno risposto ad una terapia antibiotica intensiva. Qualora Lisinopril Zentiva fosse usato in questi pazienti, si raccomanda un controllo periodico della conta leucocitaria e occorre invitare il paziente a segnalare una qualunque manifestazione di infezione.

Duplice 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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

Chirurgia/anestesia
Nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore o durante anestesia con agenti che causano ipotensione, Lisinopril Zentiva 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.

Potassio sierico
In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso Lisinopril Zentiva, sono stati osservati innalzamenti del potassio sierico. I pazienti a rischio di sviluppare iperkaliemia includono quelli con insufficienza renale, diabete mellito, ipoaldosteronismo 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, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). Se l'uso concomitante dei sopraccitati agenti viene considerato necessario, si raccomanda un monitoraggio regolare del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 in trattamento con farmaci 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).

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

Gravidanza
Gli ACE-inibitori non devono essere iniziati durante la gravidanza. A meno che il proseguimento della terapia con ACE-inibitori sia considerato essenziale, le pazienti che stanno programmando una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi che hanno 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).

Eccipienti
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Inibitori di neprilisina (NEP) (ad es. racecadotril), inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vidagliptin
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).
Attivatori del plasminogeno tissutale
Il trattamento concomitante con attivatori del plasminogeno tissutale può aumentare il rischio di insorgenza di angioedema.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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 arteriosa quando viene aggiunto Lisinopril Zentiva. La possibilità di ipotensione sintomatica con Lisinopril Zentiva può essere minimizzata interrompendo la somministrazione del diuretico prima di iniziare il trattamento con Lisinopril Zentiva (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.2).

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. L'insufficienza renale, il diabete mellito e l'uso concomitante di 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 esercitare la debita 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'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.
L'associazione di lisinopril con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

Se Lisinopril Zentiva è somministrato con un diuretico disperdente potassio, l'ipopotassiemia indotta dal diuretico può essere migliorata.

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

Eparina

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio ed ACE-inibitori sono stati riportati 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 Zentiva 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 ≥ 3g/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 antipertensivo. L'uso concomitante di ACE-inibitori e FANS può portare ad 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.

Oro

Sono state riportate 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).

Antidepressivi triciclici/Antipsicotoci/ Anestetici

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

Simpaticomimetici

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

Antidiabetici

Gli studi epidemiologici hanno suggerito che la concomitante somministrazione di ACE-inibitori e di medicinali antidiabetici (insuline e ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Le evidenze epidemiologiche relativamente al rischio teratogenico in seguito all'esposizione agli ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono state esaurienti; 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 viene accertata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto 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, notoriamente provoca fetotossicità umana (diminuzione funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkalemia) (vedere paragrafo 5.3).

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

I bambini, le cui madri hanno assunto ACE-inibitori, devono essere attentamente osservate 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, Lisinopril Zentiva non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con profili di sicurezza meglio stabiliti durante l'allattamento, specialmente durante l'allattamento di un neonato o di un bambino prematuro.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con Lisinopril Zentiva e con altri ACE-inibitori sono stati osservati e riportati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 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, diminuzione dell'ematocrito.
Molto raro: depressione midollare, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia,
agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), anemia emolitica, linfoadenopatia, 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, allucinazioni.
Raro: confusione mentale, disturbi olfattivi.
Frequenza non nota: sintomi depressivi, sincope.

Patologie cardiache e 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: secchezza del cavo orale.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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: rash, prurito.
Raro: orticaria, alopecia, psoriasi, ipersensibilità/edema angioneurotico: edema angioneurotico di viso, estremità, labbra, lingua, glottide, e/o laringe (vedere paragrafo 4.4).
Molto raro: sudorazione, pemfigo, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutaneo.

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

Patologie renali ed urinarie
Comune: disfunzione renale.
Raro: uremia, insufficienza renale acuta.
Molto raro: oliguria/anuria.

Patologie endocrine
Raro: sindrome da inappropriata 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: fatica, astenia.

Esami diagnostici
Non comune: aumento dell'urea nel sangue, aumento della creatinina sierica, aumento degli enzimi epatici, iperpotassiemia.
Raro: aumento della bilirubina sierica, iponatriemia.

Dati di sicurezza emersi dagli studi clinici suggeriscono che 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.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

I dati relativi al sovradosaggio nell'uomo sono limitati.

Sintomi

I sintomi associati al sovradosaggio con ACE-inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazioni elettrolitiche, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, vertigini, ansia e tosse.

Gestione

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 Zentiva (per esempio vomito, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e solfato di sodio). Lisinopril Zentiva può essere rimosso dalla circolazione con emodialisi (vedere paragrafo 4.4).
La terapia con pacemaker è indicata per la bradicardia resistente alla terapia. Devono essere controllati con frequenza i segni vitali, gli elettroliti sierici e la concentrazione di creatinina.

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. Il farmaco inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) che catalizza la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, peptide con azione vasocostrittrice. L'angiotensina II stimola anche la secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenalica. L'inibizione dell'ACE dà luogo a una riduzione delle concentrazioni di angiotensina II con conseguente diminuzione di attività vasopressoria e secrezione di aldosterone. Quest'ultima riduzione può causare un innalzamento della concentrazione del potassio sierico.

Effetti farmacodinamici

Anche se il meccanismo attraverso il quale lisinopril abbassa la pressione arteriosa si pensa sia principalmente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, lisinopril è antipertensivo anche nei pazienti con ipertensione a bassa renina. L'ACE è identico alla chinasi II, un enzima che

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

degrada la bradichinina. Non è ancora chiarito se gli aumentati livelli di bradichinina, un potente peptide vasodilatatore, giocano un ruolo negli effetti terapeutici di lisinopril.

Efficacia e sicurezza clinica

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 funzionalità renale, sono risultati gestibili e raramente hanno portato all'interruzione del trattamento.

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

Nello studio GISSI-3, nel quale si è usato un disegno fattoriale 2x2 per confrontare gli effetti di lisinopril e di gliceril trinitrato somministrati da soli od 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 della 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 il gliceril trinitrato 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 gliceril trinitrato per 6 settimane, indicando un effetto preventivo di lisinopril. Come ci si sarebbe aspettato da un qualunque trattamento vasodilatatore, un aumento di incidenze dell'ipotensione e

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 mmHg e il tasso di escrezione urinaria di albumina del 40%. Quando confrontato con il calcioantagonista, che ha prodotto un simile abbassamento della pressione arteriosa, i pazienti trattati con lisinopril hanno mostrato una significativamente maggiore riduzione del tasso di escrezione urinaria di albumina, fornendo prova che l'azione ACE-inibitrice di lisinopril ha ridotto la microalbuminuria con un meccanismo diretto sui tessuti renali in aggiunta al suo effetto sulla riduzione della pressione arteriosa.

Il trattamento con lisinopril non influenza il controllo glicemico, come mostrato da una mancanza di effetto significativo sui livelli dell'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 VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.
ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.
Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.
Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.
Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 comprendente 115 pazienti pediatrici 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 mg, 5 mg o 40 mg di lisinopril al giorno. Dopo due settimane, lisinopril somministrato una volta al giorno ha abbassato la pressione sanguigna in un modo dose-dipendente con una efficacia 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 mmHg 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 ed etnia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Lisinopril è un ACE-inibitore attivo per via orale che non contiene un gruppo solfidrico.

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 grado 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
Lisinopril non sembra essere legato ad altre proteine plasmatiche se non all'enzima responsabile della conversione dell'angiotensina (ACE). Studi sui ratti indicano che lisinopril attraversa in scarsa quantità la barriera ematoencefalica.

Eliminazione
Lisinopril non viene metabolizzato e viene escreto completamente immodificato nelle urine. A dosi multiple, lisinopril ha una emivita effettiva di accumulo di 12,6 ore. La clearance di 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Questa fase terminale probabilmente rappresenta il legame saturabile a livello dell'ACE e non è proporzionale alla dose.

Compromissione epatica
La 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
La compromissione della funzionalità renale 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. In caso di compromissione della funzionalità 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.

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 a lisinopril (un aumento dell'AUC in media del 125%), ma sulla base del recupero urinario di lisinopril, c'è una riduzione dell'assorbimento di circa il 16%.

Popolazione pediatrica
Il profilo farmacocinetico di 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 m^2. In seguito alle dosi da 0,1 a 0,2 mg/Kg, il picco di concentrazione plasmatica di 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 Cmax nei bambini sono stati come quelli osservati negli adulti.

Pazienti 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 farmacologia generale, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenico. Gli ACE-inibitori, come classe,

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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. Inoltre, sono stati riportati 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

Lisinopril Zentiva 5 mg compresse
Mannitolo
Calcio fosfato dibasico diidrato
Amido di mais pregelatinizzato
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Lisinopril Zentiva 20 mg compresse
Mannitolo
Calcio fosfato dibasico diidrato
Amido di mais pregelatinizzato
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Ferro ossido rosso (E 172)
Ferro ossido nero (E 172)
Ferro ossido giallo (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio in cartone e blister in PVC alluminio.
Lisinopril Zentiva 5 mg compresse: confezione di 14 compresse
Lisinopril Zentiva 20 mg compresse: confezione di 14 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l. Via P. Paleocapa 7, 20121 Milano, Italia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lisinopril Zentiva 5 mg compresse, 14 compresse AIC n. 037932011
Lisinopril Zentiva 20 mg compresse, 14 compresse AIC n. 037932023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17.07.2009
Data del rinnovo più recente: 22.08.2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).