

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO DEL PAESE MEMBRO DI RIFERIMENTO, CORRETTO

NB: Questo SPC e' quello precedentemente annesso alla Decisione della Commissione riguardo questo 'Community Referral' (Articolo 7.5) per Lisinopril Biochemie e nomi correlati. Il testo era quello valido all'epoca.

Una volta ottenuta la Decisione della Commissione, le autorita` competenti degli Stati Membri aggiornneranno l'informazione rlativa al prodotto come stabilito. Questo SPC potrebbe percio` non rappresentare il testo attuale.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nome di fantasia

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 5 mg, 10 mg o 20 mg di lisinopril, sotto forma di lisinopril diidrato.

Per gli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Le compresse da 5 mg sono bianche, rotonde, non rivestite, piatte, con un diametro di 8 mm e una scanalatura su entrambi i lati.

Le compresse da 10 mg sono rosee, rotonde, non rivestite, biconvesse, con un diametro di 7 mm e una scanalatura.

Le compresse da 20 mg sono bianche, rotonde, biconvesse, con impresso "20" su un lato e con una linea
di incisione a croce sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche

Ipertensione arteriosa.

Può essere utilizzata da sola o in combinazione con altre classi di farmaci antipertensivi, come i diuretici tiazidici.

Trattamento dell'insufficienza cardiaca come terapia aggiuntiva a diuretici non risparmiatori di potassio
e, ove opportuno, a digitale.

Trattamento dell'infarto miocardico acuto, in pazienti emodinamicamente stabili (pressione sanguigna sistolica > 100 mmHg, senza disfunzione renale significativa (creatinina sierica < 177 micromol/l [2,0 mg/dl] e proteinuria < 500 mg/24 ore). Si consiglia di somministrare il Lisinopril in aggiunta ad una usuale terapia standard nell'infarto miocardico (nitroderivati, trombolitici, acido acetilsalicilico e farmaci β bloccanti) specialmente insieme a nitrati.

Complicanze renali del diabete mellito

Trattamento della malattia renale in pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 e nefropatia incipiente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Note precauzionali:

In pazienti ad alto rischio (pazienti con carenze di sali e/o liquidi come in seguito a dialisi, vomito, diarrea, nella terapia diuretica concomitante, in pazienti con insufficienza cardiaca, ipertensione grave o renale) si può verificare ipotensione dovuta ad una prima dose eccessiva. Per iniziare la terapia è necessario, se possibile, correggere le carenze di sali e/o fluidi corporei, interrompere o ridurre la terapia diuretica in atto per due o tre giorni prima di iniziare l'inibizione dell'ACE e avviare la terapia con la dose singola minima di 2,5 mg di lisinopril, da assumere al mattino.

I pazienti ad alto rischio di grave ipotensione acuta dovrebbero essere sottoposti a monitoraggio medico, preferibilmente in ospedale, per la durata massima prevista dell'effetto del farmaco (in genere almeno 8 ore) dopo la somministrazione della prima dose e in caso di aumento del dosaggio degli ACE-inibitori e/o dei diuretici. Ciò si applica anche a pazienti con angina pectoris o patologie cerebrovascolari, nei quali un'ipotensione eccessiva potrebbe provocare infarto miocardico o ictus cerebrovascolare.

I pazienti affetti da ipertensione maligna o da grave insufficienza cardiaca dovrebbero iniziare la terapia e sottopersi alle regolazioni del dosaggio in ospedale.

Salvo quanto diversamente prescritto, si raccomanda la seguente posologia:

Ipertensione arteriosa

Il trattamento dovrebbe essere iniziato con 5-10 mg da assumere al mattino.

Si consiglia di titolare la dose in modo da garantire il controllo ottimale della pressione sanguigna. L'intervallo di tempo tra gli incrementi di dosaggio non dovrebbe essere inferiore a 3 settimane. La normale dose di mantenimento è di 20 mg di lisinopril una volta al giorno, ma possono essere utilizzate dosi fino a 80 mg una volta al giorno.

Sarà necessario somministrare una dose iniziale più bassa (2,5 mg di lisinopril al mattino) in caso di disfunzione renale, insufficienza cardiaca, in pazienti che non tollerano la sospensione del trattamento a base di diuretici o che presentano deplezione di volume e/o di sali (ad esempio in seguito a vomito, diarrea o terapia diuretica), in pazienti con ipertensione grave o renovascolare e in pazienti anziani.

Insufficienza cardiaca

Il lisinopril può essere somministrato come farmaco aggiuntivo ad una terapia con diuretici e digitale già in atto.

La dose iniziale è di 2,5 mg di lisinopril da assumere al mattino. La dose di mantenimento deve essere titolata con aumenti di 2,5 mg di lisinopril a intervalli da due a quattro settimane.

Aumenti di dosaggio devono essere graduali e adeguati alla risposta individuale del paziente alla terapia.

La dose usuale di mantenimento è di 5 – 20 mg una volta al giorno.

Si raccomanda di non superare la dose massima di 35 mg di lisinopril al giorno.

Infarto miocardico acuto in pazienti emodinamicamente stabili

Il lisinopril dovrebbe essere prescritto come farmaco aggiuntivo alla terapia standard usuale nell'infarto miocardico.

Si può iniziare il trattamento con lisinopril entro 24 ore dalla comparsa dei sintomi, a condizione che il paziente sia emodinamicamente stabile. La dose iniziale è di 5 mg di lisinopril e quindi 5 mg dopo 24 ore, 10 mg dopo 48 ore e quindi 10 mg una volta al giorno. I pazienti con bassa pressione sanguigna sistolica (120 mmHg o meno) all'inizio del trattamento o durante i primi 3 giorni successivi all'infarto, dovrebbero ricevere una dose più bassa – 2,5 mg (vedere "Avvertenze speciali e precauzioni"). In caso di ipotensione (pressione sanguigna sistolica inferiore a 100 mmHg), si consiglia di non superare una dose giornaliera di mantenimento di 5 mg, da ridurre a 2,5 mg in caso di necessità. Se l'ipotensione persiste (pressione sanguigna sistolica inferiore a 90 mmHg per più di 1 ora) nonostante la riduzione della dose a 2,5 mg di lisinopril al giorno, si raccomanda di sospendere la somministrazione di lisinopril.

Si consiglia di proseguire il trattamento per 6 settimane. La dose minima di mantenimento è di 5 mg di lisinopril al giorno. I pazienti con sintomi di insufficienza cardiaca dovrebbero proseguire il trattamento con lisinopril (vedere "Dosaggio, insufficienza cardiaca").(vedere 4.4)

Il lisinopril è compatibile con la somministrazione endovenosa o percutanea di nitrato di glicerile.

Complicazioni renali del diabete mellito

Nei pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2, la posologia corrisponde a 10 mg di lisinopril una volta al giorno, da aumentare se necessario fino a 20 mg al giorno una volta al giorno, per ottenere una pressione diastolica in posizione seduta, inferiore a 90 mm Hg.

Posologia in caso di alterazione renale moderata

Se la clearance della creatinina è rispettivamente di 30-70 ml/min e in pazienti anziani (oltre i 65 anni):

la dose iniziale è di 2.5 mg di lisinopril da assumere al mattino, la dose di mantenimento è in genere di 5-10 mg di lisinopril al giorno, secondo il controllo della pressione sanguigna.

Si raccomanda di non superare la dose massima di 20 mg di lisinopril al giorno.

Si raccomanda di sospendere la somministrazione di diuretici 2 o 3 giorni prima dell'inizio della terapia con lisinopril. La possibilità di effetti ipotensivi con lisinopril può essere minimizzata con la sospensione dei diuretici o con l'incremento del sale fatto prima di iniziare il trattamento con lisinopril.

Il lisinopril può essere assunto indipendentemente dai pasti, ma in ogni caso deve essere preso con una quantità sufficiente di liquidi. Il lisinopril deve essere somministrato una volta al giorno.

Bambini

Non sono state stabilite l'efficacia e la sicurezza dell'uso nei bambini. Perciò l'utilizzo nei bambini non è raccomandato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla sostanza attiva o a uno degli eccipienti oppure ad altri ACE-inibitori
- Anamnesi di edema angioneurotico dovuto a precedente terapia con ACE-inibitori; edema angioneurotico ereditario/idiopatico (vedere 4.4. Avvertenze speciali e speciali precauzioni d'uso)
- Grave alterazione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min.)
- Stenosi della valvola mitralica o aortica emodinamicamente significativa o cardiomiopatia ipertrofica
- In pazienti emodinamicamente instabili a seguito di infarto miocardico acuto
- pressione sanguigna sistolica ≤ 100 mmHg prima dell'inizio del trattamento con lisinopril
- Durante l'allattamento
- In gravidanza (vedere Gravidanza e Allattamento)
- L'uso concomitante di lisinopril e di membrane ad alto flusso in poli(acrilonitrile, sodio-2-metilallilsolfonato) per dialisi d'emergenza comporta il rischio di reazioni anafilattiche (reazioni di ipersensibilità fino allo shock anafilattico). Si raccomanda pertanto di evitare la combinazione di queste sostanze utilizzando altri farmaci (ma non ACE-inibitori) per il trattamento dell'ipertensione e/o dell'insufficienza cardiaca, o ricorrendo ad altri tipi di membrane per dialisi. (Vedere 4.4 Avvertenze speciali e speciali precauzioni d'uso).
- Shock cardiogeno

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Per i pazienti che assumono diuretici multipli o ad alto dosaggio (> 80 mg di furosemide) e che sono affetti da ipovolemia, iponatriemia (sodio sierico < 130 mmol/l) ipotensione preesistente, insufficienza cardiaca instabile, alterazione renale, sono sottoposti a terapia ad alto dosaggio di vasodilatatori ed i pazienti di 70 anni e oltre, si raccomanda di iniziare la terapia con il lisinopril in ospedale.

Ipotensione

Il lisinopril può indurre un brusco decremento della pressione sanguigna specialmente dopo l'assunzione della prima dose. L'ipotensione sintomatica è rara nei pazienti ipertesi senza complicanze. L'ipotensione è più probabile nei pazienti con deplezione di volume o di elettroliti in seguito a terapia diuretica, dieta ipo-sodica, dialisi, diarrea o vomito. È stata diagnosticata soprattutto nei pazienti con grave insufficienza cardiaca associata o meno ad insufficienza renale. Ciò è più probabile nei pazienti che assumono diuretici dell'ansa ad alto dosaggio, o in quelli affetti da iponatriemia o alterazione renale funzionale. Questi pazienti devono essere sottoposti a terapia sotto stretto monitoraggio medico preferibilmente in ospedale, con basse dosi e una precisa titolazione della dose con simultaneo controllo della funzione renale e dei livelli di potassio sierico. Si raccomanda, se possibile, di sospendere temporaneamente la terapia diuretica. Queste raccomandazioni valgono anche per i pazienti affetti da angina pectoris o patologia cerebrovascolare, nei quali un'eccessiva ipotensione può provocare infarto miocardico o ictus cerebrovascolare.

In caso di comparsa di ipotensione, collocare il paziente in posizione supina; può inoltre rendersi necessaria la replezione del volume mediante somministrazione di fluidi per via orale o per endovenosa. In caso di trattamento di bradicardia associata può essere necessario somministrare atropina. La comparsa di ipotensione a seguito dell'assunzione della dose iniziale non preclude la successiva accurata titolazione del dosaggio con il prodotto medicinale a seguito del trattamento effettivo.

Se l'ipotensione non acuta in pazienti affetti da insufficienza cardiaca diventa sintomatica, può rendersi necessaria una riduzione della dose e/o la sospensione del diuretico e/o del lisinopril.

Si raccomanda, se possibile, di sospendere la terapia diuretica per 2-3 giorni prima di iniziare il trattamento con lisinopril.

Ipotensione nell'infarto miocardico acuto

Il trattamento con lisinopril non va iniziato in pazienti con infarto miocardico acuto se esiste il rischio di un ulteriore serio aggravamento emodinamico a seguito di trattamento con un vasodilatatore. Si tratta di pazienti con pressione sanguigna sistolica ≤ 100 mmHg o affetti da shock cardiogenico. Se la pressione sanguigna sistolica è ≤ 100 mmHg, si consiglia di ridurre la dose di mantenimento a 5 mg o temporaneamente a 2,5 mg. Il trattamento con lisinopril nell'infarto miocardico acuto può causare grave ipotensione. In caso di ipotensione persistente (pressione sanguigna sistolica < 90 mmHg per più di 1 ora), si consiglia di sospendere la terapia con lisinopril.

Nei pazienti con grave insufficienza cardiaca a seguito di infarto miocardico acuto, si raccomanda di somministrare il lisinopril soltanto se il paziente risulta emodinamicamente stabile.

Ipertensione renovascolare / Arterostenosi renale

Nei pazienti affetti da ipertensione renovascolare e pre-esistente arterostenosi renale bilaterale o stenosi di una arteria in caso di rene solitario, l'assunzione di lisinopril comporta un rischio più elevato di grave ipotensione e di insufficienza renale. Il trattamento con diuretici può accentuare quest'effetto. La perdita della funzione renale può essere accompagnata da mutamenti minori della creatinina sierica, anche nei pazienti con arterostenosi renale unilaterale. Si raccomanda pertanto di iniziare il trattamento di questi pazienti in ospedale sotto stretta supervisione medica, a basso dosaggio e con una precisa titolazione delle dosi. Si consiglia di sospendere la terapia diuretica in atto e di monitorare attentamente la funzione renale durante le prime settimane di terapia.

Alterazione della funzione renale

L'uso di lisinopril è controindicato nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min.) (vedere 4.3 Controindicazioni).

Il lisinopril dovrebbe essere somministrato con cautela in pazienti affetti da insufficienza renale, che possono richiedere dosi ridotte o meno frequenti (vedere 4.2).

Modifiche nella funzionalità renale possono essere anticipate in individui suscettibili, dovute all'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Durante la terapia deve essere effettuato un accurato monitoraggio della funzionalità renale come considerato appropriato per gli affetti da insufficienza renale.

Sono riportati casi di insufficienza renale in associazione all'assunzione di lisinopril soprattutto in pazienti con grave insufficienza cardiaca o patologia renale esistente, inclusa arterostenosi renale. Se riconosciuta per tempo e trattata in modo adeguato, l'insufficienza renale associata al trattamento con lisinopril è in genere reversibile.

In alcuni pazienti senza malattie renali note preesistenti, si sono osservati innalzamenti dell'urea ematica e della creatinina sierica in caso di somministrazione concomitante di un diuretico. Può rendersi necessaria la riduzione della dose di lisinopril e/o la sospensione del diuretico.

In caso di infarto miocardico acuto, si raccomanda di non iniziare il trattamento con lisinopril in pazienti con sintomi di disfunzione renale, definita dalla concentrazione sierica della creatinina ≥ 177 micromoli/l (2,0 mg/dl) e/o proteinuria superiore a 500 mg/giorno. Se la disfunzione renale si manifesta durante il trattamento con lisinopril (clearance della creatinina nel siero < 30 ml/min. o raddoppio del valore della creatinina durante il pretrattamento), sospendere immediatamente la terapia con lisinopril.

Esiste un'esperienza limitata relativa al trattamento di pazienti che hanno avuto un trapianto di rene, con lisinopril. Perciò, il trattamento con lisinopril è generalmente non raccomandato per questa categoria di pazienti.

Emodialisi

In pazienti in emodialisi permanente l'utilizzo di lisinopril è controindicato (vedere 4.3 Controindicazioni).

L'uso concomitante di lisinopril e di membrane ad alto flusso in poli(acrilonitrile, sodio-2-metilallilsolfonato) (cioè AN69) durante la dialisi o l'emofiltrazione comporta il rischio di reazioni anafilattiche (reazioni di ipersensibilità fino a shock anafilattico). I primi sintomi di questa anafilassi sono gonfiore al viso, rossore cutaneo, ipotensione e dispnea entro pochi minuti dall'inizio dell'emodialisi. Si raccomanda l'uso di una membrana alternativa durante la dialisi o di ricorrere ad un farmaco antipertensivo alternativo per il trattamento dell'ipertensione o dell'insufficienza cardiaca (vedere anche 4.3 Controindicazioni).

Iperkaliemia:

Il trattamento con il lisinopril può provocare iperkaliemia, in particolare in presenza di insufficienza renale e/o cardiaca. In linea generale non si raccomanda l'assunzione di diuretici risparmiatori di potassio o di integratori di potassio, perché potrebbero provocare un significativo aumento dei livelli di potassio sierico. Se è considerato appropriato l'assunzione concomitante dei farmaci precedentemente menzionati, questi devono essere utilizzati sotto frequente monitoraggio del potassio nel siero.

Iperaldosteronismo primario:

I pazienti affetti da iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono agli antipertensivi, il cui effetto si basa sull'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, non si raccomanda la somministrazione di lisinopril.

Proteinuria:

In pazienti affetti da alterazione della funzionalità renale in atto o sottoposti a terapia a dosaggi relativamente alti di lisinopril, sono riportati rari casi di proteinuria. Nei pazienti con una rilevante proteinuria a livello clinico (superiore a 1g/giorno), il lisinopril deve essere somministrato dopo aver attentamente valutato i vantaggi previsti a fronte dei rischi potenziali e sotto regolare monitoraggio dei parametri clinici e di laboratorio.

Pazienti anziani:

Alcuni pazienti anziani possono rispondere meglio ad un ACE-inibitore rispetto a pazienti più giovani. Per i pazienti di età ≥ 65 anni si raccomanda di somministrare dosi iniziali più basse (2,5 mg di lisinopril) e di tenere monitorati la pressione sanguigna, la valutazione della funzionalità renale e/o i rappresentativi parametri di laboratorio, nella fase terapeutica iniziale.

Aferesi lipidica LDL / Terapia di desensibilizzazione:

Durante aferesi lipoproteica a bassa densità (LDL) con destrano solfato possono intervenire reazioni anafilattiche a rischio per la vita, in caso di assunzione di un ACE-inibitore.

Si possono anche avere reazioni anafilattiche a rischio per la vita (ad es. brusco decremento della pressione sanguigna, dispnea, vomito, reazioni allergiche cutanee) durante la terapia di desensibilizzazione contro il veleno di insetti (ad es. punture di api, vespe) con concomitante uso di lisinopril.

Se è necessaria un'aferesi LDL o una terapia di desensibilizzazione al veleno di insetti, il lisinopril deve essere sostituito temporaneamente con un farmaco diverso (esclusi altri ACE-inibitori) per l'ipertensione o l'insufficienza cardiaca

Edema angioneurotico (vedere 4.3 Controindicazioni):

In pazienti sottoposti a terapia con ACE-inibitori, lisinopril incluso sono stati riportati rari casi di edema angioneurotico al viso, estremità, labbra, membrane mucose, lingua, glottide e/o laringe, che intervengono soprattutto durante le prime settimane di trattamento. Comunque, in casi rari, l'edema angioneurotico può manifestarsi dopo un trattamento a lungo termine con un ACE-inibitore. In tali casi, la terapia con lisinopril deve essere interrotta immediatamente e il paziente sottoposto a adeguato monitoraggio.

Nei casi in cui il gonfiore sia limitato al viso e alle labbra, questa condizione scompare di norma senza alcun trattamento, sebbene sia dimostrata l'efficacia degli antistaminici nel sopprimere questi sintomi. I pazienti con anamnesi nota di angioedema non associato a terapia con ACE-inibitori, possono essere più a rischio di sviluppo di angioedema dopo l'assunzione di un ACE-inibitore. Forme di angioedema che interessano lingua, glottide e/o laringe, possono essere fatali. Deve essere iniziato un trattamento di pronto intervento inclusa, ma non necessariamente limitata, un'immediata iniezione sottocutanea di 0,3-0,5 mg di epinefrina o una lenta somministrazione endovenosa di 0,1 mg di epinefrina (rispettando le istruzioni di diluizione) con monitoraggio ECG e della pressione sanguigna. I pazienti devono essere ospedalizzati. Deve essere iniziato un adeguato monitoraggio per un minimo di 12-24 ore per garantire la completa scomparsa dei sintomi prima che il paziente venga dimesso dall'ospedale.

Gli ACE-inibitori provocano una più elevata percentuale di angioedema nei pazienti di pelle nera che non nei pazienti di pelle non-nera.

Stenosi aortica / Cardiomiopatia ipertrofica:

Gli ACE-inibitori devono essere usati con cautela nei pazienti con ostruzioni al tratto di flusso in uscita del ventricolo sinistro. Il lisinopril è controindicato se l'ostruzione è emodinamicamente rilevante.

Neutropenia/Agranulocitosi:

Il rischio di neutropenia sembra essere correlato alla dose e tipo ed è dipendente dallo stato clinico del paziente. Neutropenia e agranulocitosi sono state osservate raramente in pazienti ipertesi trattati con ACE-inibitori. È stato osservato raramente in pazienti con ipertensione non complicata ma era più comune in pazienti con alterazione renale, in particolare se associata a collagenopatia vascolare (ad es. lupus eritematosus sistemico o dermatosclerosi) o a trattamento concomitante con farmaci immunosoppressori. Si raccomanda di sottoporre questi pazienti a regolari conteggi dei leucociti.

La neutropenia e l'agranulocitosi sono patologie reversibili alla sospensione della terapia con ACE-inibitori.

Tosse:

Sono riportati casi di tosse associata all'assunzione di ACE-inibitori. Questa forma di tosse è caratteristicamente non-produttiva, persistente e scompare alla sospensione della terapia.

Interventi chirurgici / anestesia

Nei pazienti sottoposti ad importanti interventi chirurgici o ad anestesia con sostanze che provocano ipotensione, il lisinopril blocca la formazione dell'angiotensina II conseguente alla liberazione di renina compensatoria. L'ipotensione risultante può essere corretta con un'espansione del volume. Vedere 4.5. Il trattamento con lisinopril va interrotto il giorno precedente l'operazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Diuretici

Se si somministra un diuretico in concomitanza al trattamento con lisinopril, si ottiene di norma la somma dell'effetto antipertensivo dei due farmaci.

I pazienti già sottoposti a trattamento con diuretici ed in particolare quelli con deplezione di volume e/o di sali, possono occasionalmente accusare un calo della pressione sanguigna se si aggiunge il lisinopril alla terapia. Durante il trattamento con lisinopril, si può ridurre il rischio di ipotensione sintomatica interrompendo la somministrazione del diuretico prima di iniziare con il Lisinopril EG (vedere "Avvertenze speciali e precauzioni d'uso" e "Dosaggio"), in caso di aumentata assunzione di liquidi o di sali, prima dell'assunzione e nell'inizio di terapia con dosi più basse dell'ACE-inibitore. Ulteriori aumenti del dosaggio richiedono cautela.

Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio:

Somministrando diuretici risparmiatori di potassio si possono osservare effetti aggiuntivi di incremento delle concentrazioni di potassio, in particolare in pazienti con disfunzione renale. Gli ACE-inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio, ad es. spironolattone, triamterene o amiloride, gli integratori di potassio o i surrogati del sale contenenti potassio possono comportare significativi incrementi di concentrazione di potassio sierico. Se è prescritto l'uso concomitante di questi farmaci per la presenza di ipokaliemia documentata, gli stessi sono da assumersi con molta cautela e con frequente monitoraggio del potassio sierico.

Cloruro di sodio:

riduce l'abbassamento della pressione sanguigna e i sintomi di insufficienza cardiaca, migliorando gli effetti del lisinopril.

Farmaci Antipertensivi:

aumentano l'effetto di abbassamento della pressione sanguigna del lisinopril, in particolare con diuretici.

Farmaci Analgesici e antinfiammatori (ad es. acido acetilsalicilico, indometacina):

possono ridurre l'effetto di abbassamento della pressione sanguigna del lisinopril.

Litio:

La somministrazione concomitante di ACE-inibitori, può ridurre l'escrezione del litio. Se si somministrano sali di litio, si raccomanda pertanto un attento monitoraggio dei livelli sierici di tale elemento. La posologia deve essere adattata, quando necessario.

Alcol:

gli ACE-inibitori aumentano l'effetto dell'alcol. L'alcol accentua a sua volta gli effetti ipotensivi degli ACE-inibitori.

Anestetici / narcotici / ipnotici:

brusco decremento della pressione sanguigna (così, l'anestesista deve essere informato sulla terapia con lisinopril).

Simpaticomimetici

possono ridurre gli effetti antipertensivi degli ACE-inibitori.

Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti, allo scopo di confermare il raggiungimento dell'effetto desiderato.

E' stato notato un aumentato rischio di leucopenia in caso di somministrazione concomitante di allopurinolo, agenti citostatici o immunosoppressivi, corticosteroidi sistemicici o procainamide.

Antidiabetici orali (ad es. sulfoniluree / biguanidi), insulina:

gli ACE-inibitori possono accenutare gli effetti ipoglicemici del farmaco antidiabetico, in particolare durante le prime settimane di trattamento combinato.

Antiacidi

possono ridurre la biodisponibilità degli ACE-inibitori.

Farmaci antinfiammatori non-steroidi

La somministrazione di un farmaco anti-infiammatorio non steroideo può ridurre l'effetto antipertensivo di lisinopril. Lisinopril esercita un effetto addizionale sull'aumento del potassio nel siero, poiché può diminuire la funzionalità renale. Questi effetti sono in principio reversibili, e intervengono specialmente nei pazienti con compromessa funzionalità renale.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

L'uso del lisinopril durante la gravidanza è controindicato (vedere 4.3)

Non sono stati effettuati studi adeguati e controllati sugli esseri umani. Gli ACE-inibitori attraversano la placenta e possono provocare morbilità e mortalità fetale e neonatale se somministrati a donne in gravidanza.

L'esposizione fetale agli ACE-inibitori durante il secondo e terzo trimestre è stata associata a ipotensione neo-natale, alterazione renale, deformità del viso o del cranio e/o morte. Sono inoltre stati osservati casi di oligodramnios materno parallelo ad una riduzione della funzione renale nel feto. In associazione all'oligodramnios sono stati riportati casi di contratture agli arti, deformità cranio-facciali, sviluppo ipoplastico dei polmoni e ritardo di crescita intrauterina. Si raccomanda di sottoporre ad attenta osservazione i neonati che sono stati esposti *in utero* ad ACE-inibitori per accettare eventuali sintomi di ipotensione, oliguria e iperkaliemia. L'oliguria deve essere trattata con supporto della pressione sanguigna e perfusione renale.

Sono stati riportati casi di ritardo di crescita intrauterina, prematurità, dotto arterioso pervio e morte fetale, ma non è ancora stato accertato se queste anomalie sono associate all'inibizione dell'ACE o ad una patologia materna esistente.

Non è noto se l'esposizione limitata al primo trimestre possa avere effetti negativi sullo sviluppo fetale. Qualsiasi donna che inizi una gravidanza durante l'assunzione di lisinopril deve essere informata sul rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Gli ACE-inibitori possono essere escreti nel latte materno e non è ancora stato stabilito quale effetto abbiano sul neonato allattato al seno. Si raccomanda alle madri in allattamento di non allattare al seno se stanno assumendo un ACE-inibitore.

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

Non ci sono studi sull'effetto di questo farmaco sulla capacità di guidare.

Durante la guida di veicoli o l'azionamento di macchinari occorre considerare la possibilità di sintomi occasionali quali vertigini o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati in associazione con la terapia a base di lisinopril o con altri ACE-inibitori:

Sistema cardiovascolare:

Nella fase iniziale della terapia o in caso di aumento del dosaggio di lisinopril e/o di diuretici, si può occasionalmente manifestare grave ipotensione. Ciò avviene in particolare in determinati gruppi a rischio, ad es. pazienti affetti da carenze di sali e/o liquidi a seguito di terapia diuretica, insufficienza cardiaca e ipertensione grave o renale. Si possono manifestare anche sintomi quali vertigini, stanchezza, disturbi alla vista associati, in casi rari, da perdita di coscienza (sincope).

Per gli ACE-inibitori sono riportati casi individuali di tachicardia, palpitazioni, aritmia cardiaca, dolore toracico, angina pectoris, infarto miocardico, attacchi ischemici transitori e ictus, associati ad un brusco decremento della pressione.

Se si somministra il lisinopril in pazienti affetti da infarto acuto del miocardio, occasionalmente – in particolare entro le prime 24 ore – si possono verificare blocco AV di secondo o terzo grado e/o grave ipotensione e/o disfunzione renale e, in rari casi, shock cardiogeno.

Reni:

Possono manifestarsi casi di insufficienza renale o di accentuazione del disturbo. Sono noti casi singoli di insufficienza renale acuta. Sono stati osservati casi di proteinuria, in parte con simultaneo deterioramento della funzionalità renale.

Apparato respiratorio:

Occasionalmente, possono insorgere tosse secca, infiammazione alla gola, raucedine e bronchite, raramente dispnea, sinusite, rinite, broncospasmo/asma, infiltrazione polmonare, stomatite, glossite e secchezza del cavo orale. L'edema angioneurotico relativo alle vie aeree superiori ha causato casi individuali di ostruzione fatale delle vie aeree (vedere 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'uso). Sono stati descritti casi isolati di alveolite allergica (polmonite eosinofila) associati alla terapia con lisinopril.

Apparato gastrointestinale / fegato:

Occasionalmente, possono insorgere nausea, dolori addominali e indigestione, raramente vomito, diarrea, stitichezza e perdita di appetito.

Gli ACE-inibitori sono stati raramente associati a una sindrome di ittero colestatico, necrosi epatica fulminante e morte. Non è ancora stato compreso il meccanismo di tale sindrome. In caso di comparsa di ittero, in pazienti che assumono ACE-inibitori, si raccomanda di interrompere la terapia e di sottoporre il paziente a monitoraggio medico.

Sono stati descritti in pazienti che assumevano ACE-inibitori, casi individuali di disfunzione epatica, epatite, insufficienza epatica, pancreatite e ileo in relazione alla terapia con ACE-inibitori,

Cute, vasi sanguigni:

Occasionalmente, possono insorgere reazioni allergiche cutanee quali rash, raramente prurito, orticaria come anche edema angioneurotico del viso, labbra e/o arti.

Sono stati diagnosticati casi isolati di gravi reazioni cutanee, fra cui pemfigo, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica. Le reazioni cutanee possono essere accompagnate da febbre, mialgia, artralgia, vasculite, eosinofilia, leucocitosi e/o elevati titoli ANA.

In caso di sospetta, grave reazione cutanea, consultare immediatamente il medico curante che provvederà a sospendere la terapia con il lisinopril.

Sono stati osservati casi individuali di alterazioni cutanee simili a psoriasi, fotosensibilità, rossore cutaneo, diaforesi, alopecia, onicolisi e peggioramento del morbo di Raynaud durante la terapia con ACE-inibitori.

Sistema nervoso

Occasionalmente cefalea e spessorezza, raramente sonnolenza, depressione, disturbi del sonno, impotenza, neuropatia periferica con parestesia, disturbi dell'equilibrio, crampi muscolari, nervosismo, confusione, tinnitus, offuscamento della visione, disturbi del gusto e temporanea perdita del gusto.

Parametri di laboratorio (sangue, urine)

Emoglobina, ematocrito, conta dei globuli bianchi o piastrine possono risultare occasionalmente ridotti. Sono stati riportati rari casi di anemia, trombocitopenia, neutropenia o eosinofilia, e casi isolati di agranulocitosi o pancitopenia, in particolare in pazienti affetti da alterazione della funzione renale, collagenopatia o sottoposti a trattamento concomitante con allopurinolo, procainamide o alcuni farmaci immunosoppressori.

Sono stati riportati casi individuali di anemia emolitica in pazienti con carenza congenita di glucosio-6-fosfatodeidrogenasi.

Possono raramente insorgere casi di aumento delle concentrazioni sieriche di urea, creatinina e potassio rispettivamente e riduzione delle concentrazioni sieriche di sodio, in particolare in presenza di insufficienza renale, grave insufficienza cardiaca e ipertensione renovascolare. In pazienti affetti da diabete mellito sono stati osservati casi di iperkaliemia.

In certi casi può essere accertato un aumento della proteinuria (vedere 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'uso").

In casi isolati sono stati riportati incrementi dei livelli degli enzimi epatici e della bilirubina nel siero.

Note particolari:

I parametri di laboratorio sopra menzionati dovrebbero essere eseguiti prima della terapia e ad intervalli periodici regolari durante la terapia con il lisinopril.

Si raccomanda un monitoraggio delle concentrazioni sieriche di creatinina e degli elettroliti e l'esecuzione degli esami completi del sangue, in particolare nella fase terapeutica iniziale e in pazienti ad alto rischio (pazienti con insufficienza renale, collagenopatia), come pure in quelli sottoposti a trattamento concomitante con immunosoppressori o agenti citostatici, allopurinolo e procainamide.

I pazienti che accusano sintomi, quali febbre, ingrossamento dei linfonodi e/o infiammazione alla gola nel corso della terapia con il lisinopril devono sottoporsi immediatamente al conteggio dei globuli bianchi.

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono dati disponibili circa gli effetti del sovradosaggio nell'uomo. I fenomeni più probabili legati al sovradosaggio sarebbero grave ipotensione, shock, bradicardia, disturbi degli elettroliti e insufficienza renale, di norma trattabili con un'infusione di soluzione fisiologica standard. Il lisinopril può essere eliminato dal sangue mediante emodialisi.

Dopo ingestione di una dose eccessiva, i pazienti vanno tenuti sotto stretta osservazione, meglio se in unità di terapia intensiva. Si raccomanda di monitorare di frequente la creatinina e gli elettroliti sierici. Devono essere prese precauzioni per prevenire l'assorbimento, quali lavanda gastrica, somministrazione di agenti assorbenti o solfato di sodio entro 30 minuti dall'assunzione. Devono essere prese anche misure per accelerare l'eliminazione. In caso di comparsa di ipotensione, il paziente deve essere messo in posizione da shock e devono essere somministrate rapidamente per via

endovenosa integratori di sali e volume. Si consiglia di valutare il trattamento con angiotensina II. La bradicardia deve essere trattata somministrando atropina. Si può valutare l'impiego di pacemaker. Gli ACE-inibitori possono essere rimossi dalla circolazione mediante emodialisi. Si raccomanda di evitare l'uso di membrane ad alto flusso in poliacrilonitrile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione terapeutica / Codice ATC
C 09 AA 03

Il lisinopril è un inibitore dell'enzima convertitore dell'angiotensina. Tale enzima (ACE) è una peptidildipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I nel vasocostrittore angiotensina II. L'inibizione dell'ACE comporta la riduzione dell'angiotensina II nel plasma, con conseguente aumento dell'attività plasmatica della renina (dovuta alla rimozione del feedback negativo del rilascio di renina) e riduzione della secrezione di aldosterone.

L'ACE è identico alla chininasi II. Perciò il lisinopril può anche bloccare la degradazione della bradichinina, un potente peptide vasodepressore. Non è tuttavia ancora perfettamente chiaro il ruolo da esso rivestito negli effetti terapeutici del lisinopril.

Mentre si ritiene che il meccanismo con cui il lisinopril riduce la pressione sanguigna consista principalmente nella soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il lisinopril svolge un'azione antipertensiva anche nei pazienti con ipertensione a bassi livelli di renina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La biodisponibilità di lisinopril è circa del 29% con una variazione fra i-pazienti del 6-60%. La concentrazione massima nel plasma è raggiunta entro 7 ore circa dopo la somministrazione orale. Il cibo non influenza la velocità o il grado di assorbimento.

Il lisinopril non viene metabolizzato e la frazione assorbita è escreta completamente e in forma immodificata nell'urina. A seguito della somministrazione di dosi multiple, il lisinopril ha evidenziato un'emivita effettiva di 12,6 ore.

La maggior parte del farmaco viene eliminata durante la fase iniziale evitando così l'accumulo del farmaco. Questa fase terminale rappresenta probabilmente un legame saturabile con l'ACE e non è proporzionale alla dose. Il lisinopril sembra non legarsi ad altre proteine del plasma a parte l'ACE.

I pazienti affetti da infarto miocardico acuto tendono ad avere un tempo leggermente più lungo per raggiungere il picco di concentrazione nel plasma.

L'alterazione della funzionalità renale riduce l'escrezione di lisinopril dai reni. I pazienti anziani hanno valori AUC più alti dei pazienti più giovani. E' raccomandata una regolazione del dosaggio in pazienti con una clearance di creatinina inferiore a 70 ml/min e nei pazienti anziani (vedere 4.2.). lisinopril può essere eliminato mediante dialisi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi condotti su animali, il lisinopril ha mostrato avere effetti collegati alla sua classe farmacologica; le dosi elevate causano degenerazione dei tubuli renali. Non si sono messi in evidenza effetti teratogeni. Nel topo e nel coniglio può essere indotta fetotossicità, in relazione agli effetti farmacologici della sostanza. Il lisinopril non ha mostrato effetti mutagenici e studi sulla carcinogenesi non hanno rivelato effetti indesiderati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio idrogeno fosfato, diidrato

Sodio croscaramelloso

Magnesio stearato

Miscela di pigmenti PB-24823 (amido di mais pregelatinizzato, ossido di ferro rosso, ossido di ferro nero e ossido di ferro giallo (E 172) (solo nelle compresse di lisinopril da 10 mg) e miscela di pigmenti PB 24824 (amido di mais pregelatinizzato, ossido di ferro rosso, ossido di ferro nero e ossido di ferro giallo (E 172) (solo nelle compresse di lisinopril da 20 mg).

Mannitol

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

Compresse 5 mg, 10 mg e 20 mg: 2 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Compresse da 5 mg: Conservare a temperatura non superiore ai 25°C

Compresse da 10 mg e da 20 mg: Nessuna precauzione speciale per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

compresse da 5 mg: Confezione in blister d'alluminio / PVC contenente:

14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 100 x 1, 250, 500

compresse da 10 mg: 28, 30, 100, 100 x 1, 250,

compresse da 20 mg: 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 100 x 1, 150, 250, 500

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessun requisito particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<Completare in modo appropriato>

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

<Completare in modo appropriato>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

<Completare in modo appropriato>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<Completare in modo appropriato>