

ALLEGATO I

**LISTA DEI NOMI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI DOSAGGI DELLE
SPECIALITA' MEDICINALI, VIE DI SOMMINISTRAZIONE, TITOLARI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO, CONTENITORI E
CONTENUTO DELLE CONFEZIONI NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenitore</u>	<u>Contenuto</u>
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Austria	Acemin	2.5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Austria	Acemin	5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Austria	Acemin	10 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Austria	Acemin	20 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Austria	Acemin	30 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenitore</u>	<u>Contenuto</u>
Belgio	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Belgio	Zestril	5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/56
Belgio	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Belgio	Zestril	10 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28
Belgio	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Belgio	Zestril	20 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/56
Belgio	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Belgio	Zestril	30 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28
Danimarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Danimarca	Zestril	2.5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	14
Danimarca	AstraZeneca A/S	Zestril	5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/98

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenitore</u>	<u>Contenuto</u>
	Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Danimarca						
Danimarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Danimarca	Zestril	10 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/98
Danimarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Danimarca	Zestril	20 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/98
Danimarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Danimarca	Zestril	30 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	
Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finlandia	Zestril	2.5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	14
Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo	Zestril	10 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/98

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenitore</u>	<u>Contenuto</u>
	Finlandia						
Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finlandia	Zestril	20 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/98
Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finlandia	Zestril	30 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/98
Francia	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil Malmaison Francia	Zestril	5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/100
Francia	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil Malmaison Francia	Zestril	20 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/100
Germania	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Germania	Acerbon Aceday Listen	2.5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Germania	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183	Acerbon	5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	30/40/50/100

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenitore</u>	<u>Contenuto</u>
	22880 Wedel Germania	Aceday Listen					samples : 20 hospital : 400
Germania	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Germania	Acerbon Aceday Listen	10 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Germania	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Germania	Acerbon Aceday Listen	20 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Grecia	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grecia	Zestril	5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	14/28
Grecia	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grecia	Zestril	10 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	14
Grecia	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue	Zestril	20 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	14

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenitore</u>	<u>Contenuto</u>
	141 22 Iraklio CANA SA Athens Grecia						
Grecia	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grecia	Zestril	30 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	14
Grecia	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grecia	Zestril	40 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	
Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	2.5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28
Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28
Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton	Zestril	10 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenitore</u>	<u>Contenuto</u>
	LU1 3LU						
Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	20 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28
Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	30 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	
Italia	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	14
Italia	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	10 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	14
Italia	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	20 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	14

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenitore</u>	<u>Contenuto</u>
Italia	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	30 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	
Lussemburgo	NV AstraZeneca SA , rue Egide Van Ophem straat ,110 B-1180 Brussels Belgio	Zestril	5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/56
Lussemburgo	NV AstraZeneca SA , rue Egide Van Ophem straat ,110 B-1180 Brussels Belgio	Zestril	20 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/56
Paesi Bassi	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Paesi Bassi	Zestril	5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio Blister di PCV/PVDC HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenitore</u>	<u>Contenuto</u>
Paesi Bassi	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Paesi Bassi	Zestril	10	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio Blister di PCV/PVDC HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30
Paesi Bassi	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Paesi Bassi	Zestril	20	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio Blister di PCV/PVDC HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30
Paesi Bassi	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Paesi Bassi	Zestril	30 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio Blister di PCV/PVDC HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenitore</u>	<u>Contenuto</u>
Paesi Bassi	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Paesi Bassi	Zestril	40 mg	Compresse	Orale		
Norway	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norway	Zestril	2.5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	14/100
Norway	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norway	Zestril	5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/98/100
Norway	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norway	Zestril	10 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/98/100
Norway	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norway	Zestril	20 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/98/100

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenitore</u>	<u>Contenuto</u>
Norway	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norway	Zestril	30 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	
Portogallo	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portogallo	Zestril	5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	14/28/56
Portogallo	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portogallo	Zestril	10 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/56
Portogallo	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portogallo	Zestril	20 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/56

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenitore</u>	<u>Contenuto</u>
Portogallo	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portogallo	Zestril	30 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	
Spagna	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Spagna	Zestril	5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	60/500
Spagna	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Spagna	Zestril	20 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/500
Spagna	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Spagna	Zestril	30 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenitore</u>	<u>Contenuto</u>
Svezia	Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Svezia	Zestril	2.5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	14
Svezia	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Svezia	Zestril	5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/98/100
Svezia	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Svezia	Zestril	5 mg	Compresse	Orale	Tubetti in polipropilene	100
Svezia	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Svezia	Zestril	10 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/98/100
Svezia	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Svezia	Zestril	10 mg	Compresse	Orale	Tubetti in polipropilene	100

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenitore</u>	<u>Contenuto</u>
Svezia	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Svezia	Zestril	20 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/98/100
Svezia	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Svezia	Zestril	20 mg	Compresse	Orale	Tubetti in polipropilene	100
Svezia	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Svezia	Zestril	30 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28/98/100
United Kingdom	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	2.5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28
United Kingdom	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	5 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenitore</u>	<u>Contenuto</u>
United Kingdom	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	10 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28
United Kingdom	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	20 mg	Compresse	Orale	Blister in PVC ed alluminio	28
United Kingdom	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	30	Compresse	Orale		

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMEA

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI ZESTRIL E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (cfr. allegato I)

Aspetti relativi alla qualità

Non sono stati rilevati problemi significativi in relazione alla qualità.

Le caratteristiche farmaceutiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono state armonizzate, a eccezione delle sezioni che dovranno essere introdotte a livello nazionale dagli Stati membri al momento dell'adozione del riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato (sezione 6).

Aspetti relativi all'efficacia

Le divergenze riscontrate in passato nei riassunti delle caratteristiche del prodotto degli Stati membri dell'UE riguardavano le seguenti sezioni:

Sezione 4.1 Indicazioni terapeutiche

È stato chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di proporre e di giustificare scientificamente un ampio approccio comune dell'UE alla luce delle divergenze esistenti tra le approvazioni a livello nazionale in merito all'uso di Zestril:

- nel trattamento dell'ipertensione (ipertensione arteriosa e ipertensione renovascolare), da solo o in concomitanza con diuretici tiazidici;
- nel trattamento della nefropatia incipiente nei pazienti diabetici con microalbuminuria (30-300 mg/24ore); tale indicazione non è stata approvata in tutti gli Stati membri dell'UE.

Ipertensione

Numerose pubblicazioni menzionate nel documento di risposta nonché una lunga esperienza clinica confermano l'indicazione d'uso senza restrizioni.

Infarto acuto del miocardio

Le linee guida di consenso per il trattamento individuano gli ACEi come terapia consolidata in pazienti reduci da infarto acuto del miocardio. I dati chiave relativi a lisinopril emergono dallo studio GISSI-3, che ha dimostrato un beneficio duraturo a partire dalla sesta settimana di trattamento con il farmaco, se somministrato entro 24 ore dall'episodio infartuale in pazienti emodinamicamente stabili. Gli obiettivi della terapia sono riportati nella sezione del riassunto delle caratteristiche del prodotto relativa alla farmacocinesi.

Insufficienza cardiaca

L'efficacia del trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica con la classe degli ACEi è dimostrata dall'esperienza. Nel caso di lisinopril, dati specifici adeguati provengono soprattutto dallo studio ATLAS. Gli obiettivi del trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica con ACEi sono ampiamente descritti nei libri di testo standard e le informazioni sui risultati ottenuti nello studio ATLAS sono riportate nella sezione 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto di Zestril.

Complicazioni renali del diabete mellito

Le indicazioni proposte in merito alla nefropatia incipiente sono specifiche per lisinopril rispetto ad altri ACE inibitori (ACEi) e saranno in parte analizzate nel dettaglio:

La documentazione farmaco-specifica relativa all'effetto di lisinopril sulle complicanze renali e retiniche del diabete mellito è il risultato di due studi: lo studio 306 (EUCLID), condotto su pazienti normotesi con diabete mellito insulino-dipendente (IDDM), e lo studio 298 (BRILLIANT), condotto su pazienti ipertesi con diabete mellito non insulino-dipendente (NIDDM).

Nefropatia incipiente in soggetti IDDM normotesi (studio 306)

EUCLID è uno studio europeo multicentrico randomizzato, condotto con lisinopril (n=265) e placebo (n=265) su pazienti IDDM con "normotensione", definita come pressione arteriosa diastolica (DBP) di 75-90 mmHg e pressione arteriosa sistolica (SBP) ≤ 155 mmHg; l'età dei partecipanti era compresa tra i 20 e i 59 anni e l'epoca di insorgenza dell'IDDM era < 36 anni, con avvio della terapia insulinica entro 12 mesi dalla diagnosi.

Dopo una fase di run-in di un mese con placebo, lo studio prevedeva un periodo di somministrazione random di lisinopril 2,5 mg o placebo e, successivamente, di lisinopril 10 mg/die o placebo. La dose veniva raddoppiata se, in qualsiasi momento a partire dal quarto mese, la DBP era > 75 mmHg. Lo studio si è protratto per 24 mesi. Con SBP > 160 mmHg o DBP > 95 mmHg per due volte consecutive nell'arco di 4 settimane, in un momento qualsiasi della sperimentazione, era ammessa la somministrazione in aperto di nifedipina 20 mg due volte al giorno.

Come endpoint primario per l'efficacia è stata data la variazione in percentuale del tasso di escrezione urinaria dell'albumina (AER) a 24 mesi. Gli endpoint secondari erano: tasso di filtrazione glomerulare (GFR), retinopatia, fattori di rischio vascolare (lipidi e fattori emostatici), emoglobina glicosilata (HbA_{1c}), pressione arteriosa, frequenza cardiaca e tenore di vita.

Alla linea di base i pazienti ammessi allo studio, con età media di 34 anni e durata media dell'IDDM di 14-15 anni, mostravano un AER medio di 8 $\mu\text{g}/\text{min}$. È stata rilevata microalbuminuria (AER 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$) soltanto nel 13% dei soggetti trattati con placebo e nel 17% di quelli trattati con lisinopril, benché per calcolare la valenza statistica della sperimentazione fosse stata prevista una percentuale del 40%. Nei gruppi trattati con lisinopril e placebo la SBP media era di 122 ± 11 e di 123 ± 11 mmHg rispettivamente e la DBP media di 80 ± 5 e 80 ± 4 mmHg.

Risultati primari relativi all'efficacia

Dopo 24 mesi di trattamento e dopo l'adeguamento dell'AER in linea di base e del centro dello studio, come indicato nel protocollo (cfr. tabella 1), lisinopril ha prodotto un AER medio inferiore di 2,2 $\mu\text{g}/\text{min}$ rispetto al placebo ($p=0,03$). Se adeguata alla pressione sanguigna (BP), la differenza si riduceva del 17,3% ($p=0,05$).

Tabella 1: AER urinario alla linea di base e dopo 24 mesi di trattamento

Trattamento	Linea di base			24 mesi		
	n	Media geometrica	25-75%	n	Media geometrica	25-75%
Lisinopril	262	8,0	4,4 – 14,8	230	7,4	4,4 – 10,7
Placebo	263	8,0	4,7 – 14,0	226	9,5	4,5 – 15,2

L'effetto di lisinopril e del placebo è stato in seguito messo a confronto nei pazienti normoalbuminurici (AER < 20 $\mu\text{g}/\text{min}$) o microalbuminurici (AER 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$) alla linea di base (cfr. tabella 2). Tra i gruppi trattati non è emersa alcuna significativa divergenza nella differenza relativa in % di AER, pur essendoci una tendenza in favore di lisinopril.

Tabella 2: Differenza del calo di AER a 24 mesi (nei gruppi trattati con lisinopril o placebo) e differenza relativa in % dell'AER (ossia la % di diminuzione dell'AER nel braccio trattato con lisinopril rispetto al placebo) in soggetti normoalbuminurici o microalbuminurici alla linea di base

Linea di base	Differenza del calo di AER nei due gruppi			
	µg /min	%	CI 95%	p =
Normoalbuminurici	1,0	12,7	-2,9; 26	0,1
Microalbuminurici*	34,2	49,7	-14,5; 77,9	0,1

* n=39 nel gruppo trattato con lisinopril e n=34 nel braccio trattato con placebo.

L'effetto del trattamento è stato anche analizzato a seconda dell'AER in linea di base ricorrendo alle seguenti quattro categorie: <5, 5-<10, 10-<20 e 20-200 µg/min; in nessuna di tali categorie è emersa una differenza statistica.

Inoltre, dopo l'adeguamento dell'AER in linea di base e del centro è stata condotta un'analisi distinta (non predefinita), con la partecipazione dei soli pazienti che erano presenti all'ultima visita. L'analisi ha evidenziato una differenza tra i gruppi trattati di 0,23 µg/min nei soggetti con normoalbuminuria (p=0,6) e di 38,5 µg/min nei pazienti con microalbuminuria (p<0,001).

Le variazioni dell'albuminuria non presentavano differenze significative tra i gruppi sottoposti al trattamento.

Variazioni dell'AER e altri fattori: la differenza relativa in % nell'AER a 24 mesi era significativa soltanto nei sottogruppi di pazienti con scarso controllo glicemico (HbA_{1c}>7%), nelle donne e nei pazienti con DBP<80 mmHg alla linea di base.

Endpoint secondari

GFR: circa il 10% delle misurazioni del GFR è stato escluso dall'analisi, dal momento che i valori, inferiori a 30 ml/min/1,73m², sono stati giudicati incoerenti con le altre valutazioni della funzione renale e attribuibili a problemi di prelievo dei campioni di sangue. Dopo 24 mesi il GFR ha fatto registrare incrementi dalla baseline simili sia nel braccio trattato con lisinopril (4,7 ml/min/1,73m²) che in quello trattato con placebo (4,6 ml/min/1,73m²).

Pressione arteriosa in posizione seduta: significative sono state invece le differenze relative alla riduzione media di SBP e DBP (8,2 e 6,7 nei soggetti trattati con lisinopril rispetto a 4,5 [p<0,0004] e 4,7 [p<0,006] mmHg nel braccio trattato con placebo, rispettivamente). Tale differenza potrebbe essere imputata al fatto che il calo della pressione arteriosa mirava al raggiungimento di DBP <75mmHg raddoppiando il dosaggio di lisinopril o placebo, mentre la somministrazione di nifedipina era ammessa nei due gruppi soltanto in presenza di SBP >160 o DBP >95 mmHg.

Retinopatia

Fotografi esperti hanno effettuato fotografie della retina con due angoli di campo di 45° per ciascun occhio. Un esperto del centro di gradazione retinica, all'oscuro dello scopo del trattamento, ha graduato le diapositive fotografiche.

I livelli di retinopatia dell'occhio più colpito attribuiti ai pazienti erano compresi tra 0 e 5:

- livello 0 – non retinopatia
- livello 1 – retinopatia lieve non proliferativa
- livello 2 – retinopatia moderata non proliferativa
- livello 3 – retinopatia grave non proliferativa
- livello 4 – retinopatia fotocoagulata
- livello 5 – retinopatia proliferativa

Il principale parametro dell'esito era la progressione della retinopatia di almeno un livello. I soggetti nei quali tale progressione non era possibile (con retinopatia di livello 4 e 5) sono stati esclusi dallo studio.

Si è tenuto conto inoltre di una progressione di almeno 2 livelli; in tal caso sono stati esclusi dall'indagine i pazienti con retinopatia alla baseline di livello 3, 4 o 5.

Nei pazienti privi di retinopatia alla linea di base è stata controllata l'incidenza di una nuova retinopatia. Nei soggetti con o senza retinopatia non proliferativa alla linea di base è stata studiata la progressione a retinopatia proliferativa o fotocoagulazione (livelli 4 o 5).

Si è tenuto conto dei rapporti incrociati (odds ratio) e l'adeguamento del centro è stato inserito nel protocollo. Gli adeguamenti sono stati effettuati con una regressione logistica.

L'incidenza della retinopatia alla linea di base era del 59% (103/175) nel braccio trattato con lisinopril e del 65% (117/179) nel gruppo trattato con placebo ($p=0,2$).

Per quanto concerne progressione e regressione sono emerse differenze significative che testimoniano in favore di lisinopril (vedi la tabella 3). Tuttavia, dopo l'adeguamento del centro e/o il controllo glicemico, l'unica differenza statisticamente significativa riguardava la progressione ai livelli 4 o 5.

Tabella 3: Progressione o regressione della retinopatia a 24 mesi

	Lisinopril (%)	Placebo (%)	Rapporti incrociati CI 95%	valore p
Progressione di almeno 1 livello	21/159 (13)	39/166 (23)	0,50 (0,28, 0,89)	0.02 ¹
Progressione di almeno 2 livelli	3/157 (2)	11/166 (7)	0,27 (0,07, 1,00)	0.05 ²
Progressione ai livelli 4 o 5	2/159 (1)	11/166 (7)	0,18 (0,04, 0,82)	0.03
Incidenza di una nuova retinopatia	13/72 (18)	15/62 (24)	0,69 (0,30, 1,59)	0.4
Regressione di almeno 1 livello	33/103 (32)	28/117 (24)	1,48 (0,82, 2,68)	0.2

Dopo adeguamento del centro e controllo glicemico, il rapporto incrociato era di 0,5 (0,28, 0,92; $p=0,03$) e 0,55 ($p=0,06$), rispettivamente.

1. L'adeguamento dell'HbA_{1c} alla linea di base ha ridotto il rapporto incrociato a 0,30 ($p=0,07$).

Nel corso della sperimentazione la pressione sistolica era inferiore di 3 mmHg nel gruppo trattato con lisinopril rispetto al braccio trattato con placebo. Dopo il livellamento di questa differenza di SBP, il rapporto incrociato della progressione ai livelli 4 o 5 è stata ridotta a 0,57, diventando così non significativa ($p=0,09$).

In sintesi, lo studio 306 (EUCLID) non è adatto a fornire la documentazione per corroborare l'indicazione al trattamento della nefropatia incipiente. Infatti, soltanto una minoranza dei pazienti coinvolti apparteneva alla popolazione bersaglio suggerita dei pazienti IDDM normotesi con microalbuminuria; inoltre, in questo gruppo non è stato possibile dimostrare un'efficacia statisticamente significativa di lisinopril rispetto al placebo nelle analisi predefinite.

Oltre alla riduzione della pressione arteriosa e al controllo glicemico non sono stati dimostrati effetti benefici importanti di lisinopril sulla retinopatia nei soggetti con IDDM.

Nefropatia incipiente in soggetti NIDDM ipertesi (studio 298)

Lo studio 298 (BRILLIANT) è uno studio in doppio cieco, randomizzato, con gruppo di controllo in parallelo, che metteva a confronto lisinopril ($n=168$) e nifedipina ($n=167$) sul controllo di AER e

pressione sanguigna in 59 centri europei. Sono stati ammessi alla sperimentazione uomini di età compresa tra i 18 e i 75 anni e donne in post-menopausa o non fertili di età compresa tra i 40 e i 75 anni, con diabete di tipo 2 diagnosticato da almeno 3 mesi e clinicamente stabilizzato con ipoglicemia orale e/o regime dietetico, colpiti da nefropatia incipiente (AER 20-300 ug/min) in un momento qualsiasi nei sei mesi di screening precedenti l'ingresso nello studio fino alla fase di run-in, confermata prima della randomizzazione, con DBP di 90-110 mmHg misurata in posizione seduta durante il run-in e nei quali il trattamento antipertensivo fosse stato sospeso almeno 2-4 settimane prima dell'avvio del run-in.

Ai pazienti è stato somministrato per via orale lisinopril 10 mg/die o nifedipina a rilascio prolungato 20 mg, due volte al dì. La dose doveva essere raddoppiata se la DBP superava i 90 mmHg durante una qualsiasi visita successiva alla randomizzazione e in seguito veniva riportata al valore iniziale, in un qualsiasi momento, qualora lo sperimentatore lo giudicasse necessario. Era ammessa la somministrazione di un altro farmaco, frusemide, nell'eventualità in cui la DBP avesse superato i 90 mmHg nonostante l'aumento del dosaggio. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che, in un momento qualsiasi, avevano mostrato valori di DBP a riposo ≥ 120 mmHg.

Come endpoint primario per l'efficacia è stata data la variazione del tasso di escrezione urinaria dell'albumina (AER) e della pressione sanguigna rispetto alla linea di base a 12 mesi. Gli endpoint secondari erano: HbA_{1c}, clearance della creatinina, lipidi e fattori emostatici.

Risultati primari relativi all'efficacia

I pazienti trattati con lisinopril mostravano una riduzione dell'AER medio superiore di 20 ug/min rispetto ai pazienti trattati con nifedipina a rilascio prolungato, sia dopo 6 mesi sia dopo 12 mesi (cfr. tabella 4). Tuttavia, non è stata registrata alcuna differenza nella clearance della creatinina tra i due gruppi trattati (cfr. tabella 5).

Tabella 4: AER (ug/min) nei gruppi trattati

	Lisinopril	Nifedipina a rilascio prolungato	Differenza (braccio trattato con lisinopril o con nifedipina)*
Linea di base	n=156; media=91,4 Media=65,5; Intervallo=20-297	n=158; media=86,6 Media=63,0; Intervallo=20-289	
12 mesi	n=123; media=73,6 Media=39,0; Intervallo=2-510	n=123; media=100,0; Media=58,0; Intervallo=9-1192	
Variazione rispetto alla linea di base a 6 mesi	n=134; Media= -24,5	n=130; Media= -8,0	-20 (media); CI 95%: -30; -10 p=0,0002
Variazione rispetto alla linea di base a 12 mesi	n=123; Media= -17,0	n=123; Media= -2,0	-20 (media); CI 95%: -32; -9 p=0,0006

* La differenza tra i gruppi trattati non era media lisinopril – media nifedipina.

Tabella 5: Clearance della creatinina (media $\pm$ SD)

	Lisinopril	Nifedipina
Linea di base	102; 46	99; 40
A 6 mesi	105; 50	108; 46
A 12 mesi	105; 54	105; 60

L'analisi della pressione arteriosa in posizione seduta ha mostrato differenze numeriche, sia pur non statisticamente significative, della riduzione di SBP e DBP tra i gruppi dopo 12 mesi di trattamento

(13 e 9,5 mmHg rispettivamente nel gruppo trattato con lisinopril e 11 [p=0,27] e 10 mmHg [p=0,49] nel braccio trattato con nifedipina a rilascio prolungato).

Il dosaggio massimo consentito è stato utilizzato nel 48% dei pazienti trattati con lisinopril (20 mg/die) e nel 46% dei soggetti trattati con nifedipina a rilascio prolungato (40 mg, due volte al dì) (p=0,6). Tuttavia, una percentuale maggiore di pazienti trattati con lisinopril ha ricevuto frusemide (27%) rispetto ai soggetti trattati con nifedipina a rilascio prolungato (17%; p=0,055).

L'HbA_{1c} è lievemente aumentata rispetto alla linea di base dopo 12 mesi in entrambi i gruppi trattati (da 7,5 a 7,8 nel gruppo trattato con lisinopril e da 7,6 a 7,8 nel braccio trattato con nifedipina a rilascio prolungato, p=0,27).

Gli altri dati presentati a conferma dell'indicazione proposta possono essere così sintetizzati:

Pazienti IDDM normotesi

In questa popolazione è stata condotta una serie di studi con ACEi diversi, dai quali sono emersi una riduzione dell'AER e un calo della progressione alla macroalbuminuria. A quanto pare, non sono disponibili altri studi condotti con ACEi incentrati sulla retinopatia.

Pazienti NIDDM ipertesi

La relazione degli esperti fa riferimento agli studi micro-HOPE (ramipril) e RENAAL (losartan), che hanno prodotto risultati clinici. Anche l'IDNT e l'IRMA-2 (irbesartan) potrebbero essere tenuti in considerazione.

Si conviene che il trattamento con gli ACE inibitori rappresenta la terapia di prima linea nei pazienti con IDDM e con forme anche lievi di ipertensione. In questa popolazione, la definizione di "normotensione" può essere elusiva. In generale, la riduzione della microalbuminuria indotta dagli ACEi nei pazienti con IDDM è tale da non poter essere del tutto associata alla riduzione della pressione sanguigna. La documentazione prodotta sulla base dello studio EUCLID è ritenuta troppo poco significativa perché si possa concedere un'indicazione specifica per Zestril. Tuttavia, in generale, la riduzione dell'AER rispetto al placebo in questo studio aveva una valenza marginale nel caso in cui si è proceduti a un adeguamento della pressione sanguigna; inoltre, l'efficacia non è stata dimostrata nella popolazione bersaglio con microalbuminuria alla linea di base, insufficientemente rappresentata nella sperimentazione. Gli effetti sulla retinopatia nella popolazione che ha partecipato allo studio non erano convincenti dopo l'adeguamento della pressione sanguigna e il controllo glicemico e, inoltre, non sono corroborati da altri dati.

Importanti studi confermano il beneficio della modulazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone nei pazienti ipertesi con NIDDM e nefropatia (incipiente). Le lacune dello studio BRILLIANT consistevano nella sua breve durata e nel fatto che la sperimentazione non ha potuto dimostrare gli effetti sul GFR.

Dopo una valutazione della documentazione fornita dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e un'analisi delle attuali pratiche cliniche diffuse nell'UE per quanto concerne l'uso di Zestril è stato elaborato il seguente testo, che si ritiene il più adatto per armonizzare la sezione 4.1 relativa alle indicazioni:

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione.

Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.

Infarto acuto del miocardio

Trattamento di breve termine (6 settimane) di pazienti emodinamicamente stabili entro 24 ore da un episodio di infarto acuto del miocardio.

Complicazioni renali del diabete mellito

Trattamento dell'insufficienza renale in pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 e nefropatia incipiente (cfr. sezione 5.1).

Sezione 4.2. Posologia e modalità di somministrazione

È stato chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di motivare scientificamente le informazioni divergenti tra gli Stati membri e di giustificare una proposta di formulazione comune, soprattutto per quanto concerne il dosaggio terapeutico quotidiano.

Dopo una valutazione della documentazione fornita dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e un'analisi delle attuali pratiche cliniche diffuse nell'UE per quanto concerne l'uso di Zestril è stato elaborato il seguente testo, che si ritiene il più adatto per armonizzare la sezione 4.2 relativa alla posologia:

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Zestril deve essere somministrato per via orale in un'unica dose, una volta al giorno. Come per altri farmaci prescritti in dose unica giornaliera, si deve fare attenzione ad assumere Zestril ogni giorno alla stessa ora circa. L'assunzione di cibo non altera l'assorbimento delle compresse di Zestril.

La dose deve essere prescritta in base al profilo del paziente e della risposta della pressione sanguigna (cfr. sezione 4.4)

Ipertensione

Zestril può essere usato come monoterapia o associato ad altre classi di farmaci antipertensivi.

Dose iniziale

Nei pazienti ipertesi la dose iniziale raccomandata è di 10 mg. Nei soggetti con un sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (in particolare, ipertensione renovascolare, deplezione di sali e/o volume, scompenso cardiaco o grave ipertensione) si può osservare un calo eccessivo della pressione dopo la somministrazione della dose iniziale. Per questi pazienti si raccomanda un dosaggio iniziale di 2,5-5 mg; all'inizio della terapia, inoltre, il paziente dovrebbe essere tenuto sotto controllo medico. Un dosaggio iniziale inferiore è necessario in presenza di compromissione renale (cfr. tabella 1 seguente).

Dose di mantenimento

Il dosaggio di mantenimento efficace è solitamente di 20 mg, somministrati giornalmente in dose unica. In linea di massima, se nell'arco di 2-4 settimane di trattamento con un determinato dosaggio non si ottiene l'effetto terapeutico desiderato, la dose può essere aumentata. La dose massima utilizzata negli studi clinici controllati di lungo termine è stata di 80 mg/die.

Pazienti trattati con diuretici

Dopo l'avvio della terapia con Zestril può instaurarsi ipotensione sintomatica. L'evento è più probabile in pazienti contemporaneamente trattati con diuretici. Si raccomanda pertanto di usare cautela, dal momento che questi soggetti possono essere affetti da carenze di volume e/o sali. Se possibile, la terapia diuretica dovrebbe essere interrotta 2-3 giorni prima dell'inizio del trattamento con Zestril. Nei pazienti ipertesi in cui non sia possibile interrompere la terapia con diuretici si raccomanda una dose iniziale di Zestril di 5 mg. Si consiglia di tenere sotto monitoraggio funzione renale e livello di potassio nel siero. Il successivo dosaggio di Zestril dovrebbe essere modificato secondo le

variazioni della pressione sanguigna. Se necessario, è possibile riprendere la somministrazione di diuretici (cfr. sezione 4.4 e sezione 4.5).

Adeguaamenti del dosaggio nei pazienti con compromessa funzione renale

Nei pazienti con funzione renale compromessa l'adeguamento della dose deve avvenire sulla base dei valori di clearance della creatinina, come specificato nella tabella 1 sottostante:

Tabella 1 Adeguamento del dosaggio in caso di compromissione renale

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

* La dose e/o la frequenza di somministrazione devono essere modificati in base alla risposta della pressione sanguigna.

Il dosaggio può essere adeguato per eccesso fino a riportare sotto controllo la pressione sanguigna o fino a un massimo di 40 mg/die.

Insufficienza cardiaca

Nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica Zestril deve essere impiegato come terapia aggiuntiva ai diuretici e, se del caso, con digitale o beta-bloccanti. La terapia con Zestril può essere avviata con un dosaggio iniziale di 2,5 mg/die in dose unica, da somministrare sotto controllo medico per monitorare l'effetto iniziale sulla pressione sanguigna. La dose di Zestril andrebbe aumentata:

- con incrementi non superiori a 10 mg;
- a intervalli di almeno 2 settimane;
- fino alla dose massima tollerata dal paziente e comunque non oltre i 35 mg/die in dose unica.

L'adeguamento del dosaggio dovrebbe avvenire sulla base della risposta clinica del singolo paziente.

I pazienti ad alto rischio di ipotensione sintomatica, vale a dire i soggetti con deplezione di sali associata o meno a iponatriemia, i pazienti con ipovolemia o i pazienti sottoposti a un'intensa terapia diuretica, devono correggere queste condizioni, se possibile, prima di iniziare il trattamento con Zestril. Si consiglia di tenere sotto monitoraggio funzione renale e livello di potassio nel siero (cfr. sezione 4.4).

Infarto acuto del miocardio

I pazienti devono essere sottoposti, se del caso, ai trattamenti standard raccomandati quali trombolitici, aspirina e beta-bloccanti. Zestril può essere somministrato in concomitanza con trinitrato di glicerile introdotto per via intravenosa o percutanea.

Dose iniziale (primi 3 giorni dall'infarto)

Il trattamento con Zestril può essere iniziato entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi. La terapia non deve essere avviata in pazienti con pressione sistolica inferiore a 100 mm Hg. La prima dose di Zestril è di 5 mg, somministrati per via orale, cui seguono dosi di 5 mg dopo 24 ore, di 10 mg dopo 48 ore e quindi di 10 mg/die in dose unica. Ai pazienti con una pressione sistolica bassa (120 mm Hg o meno) all'inizio del trattamento o nei 3 giorni successivi all'infarto deve essere prescritto un dosaggio inferiore, vale a dire 2,5 mg per via orale (cfr. sezione 4.4).

Nei casi di compromissione renale (clearance della creatinina <80 ml/min) la dose iniziale di Zestril deve essere determinata in base alla clearance della creatinina del paziente (cfr. tabella 1).

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento è di 10 mg/die in dose unica. In caso di ipotensione (pressione sistolica inferiore o uguale a 100 mm Hg) è possibile somministrare una dose di mantenimento giornaliera di

5 mg, se necessario con riduzioni temporanee fino a 2,5 mg. In caso di ipotensione protratta (pressione sistolica inferiore a 90 mm Hg per oltre 1 ora) la somministrazione di Zestril deve essere sospesa. Il trattamento deve continuare per 6 settimane, terminate le quali il paziente deve essere nuovamente visitato. I soggetti che sviluppano sintomi di insufficienza cardiaca devono continuare il trattamento con Zestril (cfr. sezione 4.2).

Complicazioni renali del diabete mellito

Nei pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 e nefropatia incipiente la dose del farmaco è di 10 mg/die in dose unica, con eventuali incrementi fino a 20 mg/die in dose unica, se necessari per raggiungere una pressione diastolica a riposo inferiore a 90 mm Hg.

Nei casi di compromissione renale (clearance della creatinina <80 ml/min) la dose iniziale di Zestril deve essere determinata in base alla clearance della creatinina del paziente (cfr. tabella 1).

Uso pediatrico

L'efficacia e la sicurezza d'impiego nei bambini non sono state del tutto dimostrate. Pertanto, non si raccomanda l'uso nei bambini.

Pazienti anziani

Gli studi clinici non hanno evidenziato variazioni del profilo di efficacia o sicurezza del medicinale correlate all'età. Se in un anziano in età avanzata si osserva un calo della funzione renale, tuttavia, per determinare la dose iniziale di Zestril è buona norma attenersi alle linee guida riportate nella tabella 1. In seguito la dose deve essere modificata in base alla risposta della pressione sanguigna.

Impiego nei pazienti sottoposti a trapianto di rene

Non vi sono dati relativi alla somministrazione di Zestril in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene. Pertanto, non si consiglia il trattamento con Zestril in questi soggetti.

Aspetti relativi alla sicurezza

Sezione 4.3 Controindicazioni

È stato chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di proporre e di motivare scientificamente un ampio approccio comune europeo, dal momento che il testo relativo alle controindicazioni differiva notevolmente tra gli Stati membri, soprattutto per quanto riguarda:

- stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi unilaterale dell'arteria renale nei pazienti privi di un rene;
- storia di trapianto di rene;
- pressione sistolica ≤ 100 mmHg prima dell'avvio della terapia con lisinopril;
- stenosi aortica o mitrale emodinamicamente significativa o cardiomiopatia ipertrofica;
- gravidanza e allattamento;
- uso concomitante di lisinopril con membrane ad alto flusso di poliacrilonitrile (acrilonitrile, sodio-2-metilallilsulfonato; per esempio, "AN69") per dialisi d'urgenza;
- shock cardiogeno;
- grave compromissione renale;
- dialisi;
- pazienti emodinamicamente instabili dopo infarto acuto del miocardio.

Dopo una valutazione della documentazione fornita dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e un'analisi delle attuali pratiche cliniche diffuse nell'UE per quanto concerne l'uso di Zestril è stato elaborato il seguente testo, che si ritiene il più adatto per armonizzare la sezione 4.3 relativa alle controindicazioni. La formulazione dell'RCP armonizzato non presenta, rispetto ai testi degli RCP attualmente approvati, differenze tali da rendere necessarie modifiche importanti delle prassi cliniche:

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a Zestril, a uno qualsiasi degli eccipienti o a un qualsiasi inibitore dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE);
- storia di angioedema associata a precedente terapia con ACE-inibitori;
- angioedema idiopatico o ereditario;
- secondo o terzo trimestre di gravidanza (cfr. sezione 4.6).

Sezione 4.4. Avvertenze specifiche e precauzioni d'uso

Dopo una valutazione della documentazione fornita dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e un'analisi delle attuali prassi cliniche correnti nell'Unione europea riguardo all'uso di Zestril è stato approvato un testo che si ritiene il più adatto per armonizzare la sezione 4.4 relativa alle avvertenze specifiche e alle precauzioni d'uso (cfr. allegato III). Il testo approvato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato non si differenzia dai riassunti delle caratteristiche del prodotto attualmente approvati tanto da modificare in maniera significativa la prassi clinica.

Tutte le altre sezioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono state armonizzate a seguito della procedura di deferimento (a eccezione degli aspetti amministrativi, vedi oltre).

Aspetti amministrativi

Quelle che seguono sono altre sezioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto che non sono state armonizzate e che dovranno essere applicate a livello nazionale dagli Stati membri al momento dell'adozione del riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato: titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, numero di autorizzazione all'immissione in commercio, data della prima autorizzazione/del rinnovo dell'autorizzazione, data di revisione del testo.

Considerazioni sul rapporto rischi/benefici

In base alla documentazione presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e della discussione scientifica condotta in seno al Comitato, il CPMP ritiene positivo il rapporto rischi/benefici di Zestril nella cura dei pazienti schizofrenici refrattari al trattamento e dei disturbi psicotici nei pazienti affetti da morbo di Parkinson nei casi in cui il trattamento standard non abbia dato esito positivo.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEL/DEI RIASSUNTO/I DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Considerato che

- scopo della procedura di ricorso era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio è stato valutato sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica condotta in seno al Comitato,

il CPMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio, per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto figura nell'allegato III del parere. Le differenze individuate all'avvio della procedura di ricorso sono state eliminate.

ALLEGATO 1II

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NB: Questo SPC è quello precedentemente annesso alla Decisione della Commissione riguardo questo 'Community Referral' (Articolo 30) per prodotti medicinali contenenti lisinopril. Il testo era quello valido all'epoca.

Una volta ottenuta la Decisione della Commissione, le autorità competenti degli Stati Membri aggiorneranno l'informazione relativa al prodotto come stabilito. Questo SPC potrebbe perciò non rappresentare il testo attuale.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zestril 2,5mg compresse*
Zestril 5 mg compresse
Zestril 10 mg compresse
Zestril 20 mg compresse
Zestril 30 mg compresse
Zestril 40 mg compresse*

[Da implementare localmente]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene lisinopril diidrato corrispondente a 2,5 mg di lisinopril anidro*.
Ogni compressa contiene lisinopril diidrato corrispondente a 5 mg di lisinopril anidro.
Ogni compressa contiene lisinopril diidrato corrispondente a 10 mg di lisinopril anidro.
Ogni compressa contiene lisinopril diidrato corrispondente a 20 mg di lisinopril anidro.
Ogni compressa contiene lisinopril diidrato corrispondente a 30 mg di lisinopril anidro.
Ogni compressa contiene lisinopril diidrato corrispondente a 40 mg di lisinopril anidro*.

Per gli eccipienti, vedere il Paragrafo 6.1 Lista degli eccipienti
[Da implementare localmente]

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Le compresse da 2,5 mg sono bianche, rotonde e biconvesse. Hanno un diametro di 6 mm. *
Le compresse da 5 mg sono rosa, rotonde e biconvesse. Hanno un diametro di 6 mm.
Le compresse da 10 mg sono rosa, rotonde e biconvesse. Hanno un diametro di 8 mm.
Le compresse da 20 mg sono rosa, rotonde e biconvesse. Hanno un diametro di 8 mm.
Le compresse da 30 mg sono rosa, rotonde e biconvesse. Hanno un diametro di 9 mm.
Le compresse da 40 mg sono gialle, rotonde e biconvesse. Hanno un diametro di 9 mm. *

Tutte le compresse sono marcate da un lato con un numero che denota il dosaggio della compressa.
[Da implementare localmente]

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 con un infarto miocardico acuto emodinamicamente stabili entro le 24 ore

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

Zestril deve essere somministrato per via orale in dose singola giornaliera. Come per tutti i farmaci da assumere una volta al giorno, Zestril deve essere assunto circa alla stessa ora ogni giorno.

L'assorbimento delle compresse di Zestril non è influenzato dal cibo.

Il dosaggio deve essere individualizzato secondo il profilo del paziente e della risposta pressoria. (vedere paragrafo 4.4).

Ipertensione

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

Dosaggio 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 con ipertensione renovascolare, sodio e/o volume depleti, con scompenso cardiaco, o con ipertensione grave) potrebbe verificarsi un'eccessiva caduta della pressione sanguigna a seguito della dose iniziale. In questi pazienti è raccomandata una dose iniziale di 2,5-5 mg e l'inizio del trattamento deve avvenire sotto controllo del medico. In presenza di insufficienza renale si richiede una dose iniziale più bassa (vedere la sottostante tabella 1).

Dose di mantenimento

Il dosaggio usuale di mantenimento è 20 mg somministrato in una singola dose giornaliera. Qualora l'effetto terapeutico desiderato nei pazienti ipertesi non venga ottenuto nell'arco di almeno 2-4 settimane ad un determinato dosaggio, 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 Zestril può causare ipotensione sintomatica; ciò è più probabile che si verifichi nei pazienti 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 Zestril. Nei pazienti ipertesi nei quali il diuretico non possa essere sospeso, la terapia con Zestril deve essere iniziata con una dose di 5 mg. La funzionalità renale ed il potassio sierico devono essere controllati. Il successivo dosaggio di Zestril 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 nell'insufficienza renale

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

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose iniziale (mg/die)
< 10 ml/min (inclusi i pazienti dializzati)	2,5 mg ¹⁾
10 - 30 ml/min	2,5 - 5 mg
31 - 80 ml/min	5 - 10 mg

¹⁾ Il dosaggio e/o la frequenza della somministrazione devono essere aggiustati a seconda della risposta pressoria.

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

Scompenso cardiaco

Nei pazienti con scompenso cardiaco sintomatico, Zestril deve essere utilizzato come terapia aggiuntiva ai diuretici e, ove appropriato, alla digitale o ai beta-bloccanti. Zestril può essere iniziato con una dose di 2,5 mg una volta al giorno, che deve essere somministrata sotto osservazione medica per determinare l'effetto iniziale sulla pressione sanguigna. L'aggiustamento della dose deve essere effettuato:

- 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 individuale del paziente.

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, la terapia con Zestril dovrebbe essere iniziata dopo la correzione delle suddette condizioni. La funzionalità renale ed il potassio sierico devono essere attentamente controllati. (vedere paragrafo 4.4).

Infarto miocardio acuto

I pazienti infartuati devono ricevere, nel modo appropriato, i trattamenti standard raccomandati quali i trombolitici, aspirina e beta-bloccanti. Possono essere impiegati insieme a Zestril i nitrati sia per via endovenosa che per via transdermica.

Dosaggio iniziale (primi 3 giorni dopo l'infarto)

Il trattamento con Zestril può essere iniziato entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi. Il trattamento non deve essere iniziato qualora la pressione sistolica fosse minore di 100 mmHg. Zestril deve essere somministrato alla dose iniziale di 5 mg per via orale, seguita da un'altra dose di 5 mg dopo 24 ore, di 10 dopo 48 ore e proseguita alla dose di 10 mg in monosomministrazione. Ai pazienti con valori bassi di pressione arteriosa sistolica (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 <80ml/min), il dosaggio iniziale di Zestril 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 al giorno. Se si verificasse ipotensione (pressione arteriosa sistolica inferiore od uguale a 100 mmHg) può essere somministrata una dose di mantenimento giornaliera di 5 mg con riduzione temporanea a 2,5 mg, se necessario. Qualora si verificasse una ipotensione prolungata (pressione arteriosa sistolica inferiore a 90 mmHg per più di un'ora) Zestril deve essere interrotto.

Il trattamento deve continuare per 6 settimane e poi il paziente deve essere rivalutato. I pazienti che sviluppano sintomi di scompenso cardiaco devono continuare la terapia con Zestril (vedere paragrafo 4.2).

Complicanze renali del diabete mellito

Nei pazienti ipertesi affetti da diabete mellito di Tipo 2 e nefropatia incipiente, la dose giornaliera di Zestril è 10 mg 1 volta al giorno e può essere incrementata, se necessario, fino a 20 mg una volta al giorno per raggiungere una pressione diastolica in posizione seduta <90 mmHg.

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

Uso in pediatria

La tollerabilità e l'efficacia di Zestril nei bambini non è stata pienamente stabilita. Pertanto, l'utilizzo nei bambini non è raccomandato.

Uso nei pazienti anziani

Negli studi clinici non si sono verificate variazioni correlate all'età per quanto riguarda l'efficacia o il profilo di tollerabilità del farmaco. Tuttavia, quando l'età avanzata è associata ad una diminuzione della funzione renale, devono essere seguite le indicazioni riportate nella Tabella 1 per determinare la dose iniziale di Zestril. 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 Zestril nei pazienti sottoposti a recente trapianto di rene. Il trattamento con Zestril non è, pertanto, raccomandato.

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità a Zestril, ad ogni eccipiente o ad ogni altro inibitore dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE).
- Storia di edema angioneurotico correlato ad un precedente trattamento con un ACE inibitore.
- Edema angioneurotico ereditario o idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Ipotensione sintomatica

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi in trattamento con Zestril, 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 gravi d'insufficienza cardiaca, caratterizzate dall'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatriemia o da compromissione della funzionalità renale. Nei pazienti con rischio aumentato d'ipotensione sistematica, l'inizio della terapia e l'aggiustamento della dose devono essere strettamente controllati. Analoghe considerazioni si applicano a pazienti con cardiopatie o vasculopatie cerebrali in cui un'eccessiva caduta della pressione arteriosa potrebbe provocare un infarto miocardico o un evento cerebrovascolare. Se si verificasse ipotensione il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario si dovrebbero somministrare soluzioni saline per via endovenosa.

Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione alla continuazione della terapia, che di solito può essere somministrata 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 Zestril. Questo effetto è previsto e non costituisce di solito una ragione per sospendere il trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può essere necessaria una riduzione del dosaggio o l'interruzione di Zestril.

Ipotensione nell'infarto acuto del miocardio

il trattamento con Zestril non deve essere iniziato nei pazienti con infarto acuto del miocardio che sono a rischio di ulteriore deterioramento delle condizioni emodinamiche dopo un trattamento con un vasodilatatore. Questi sono pazienti che presentano valori di pressione arteriosa sistolica ≤ 100 mmHg o con shock cardiogeno. Durante i primi 3 giorni successivi all'infarto, la dose può essere ridotta se la pressione arteriosa sistolica risulta essere ≤ 120 mmHg. La dose di mantenimento può essere ridotta a 5 mg o, temporaneamente, a 2,5 mg se la pressione arteriosa sistolica presenta valori ≤ 100 mmHg. Qualora l'ipotensione persistesse (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg per più di 1 ora) Zestril dovrà essere interrotto.

Stenosi della valvola aortica o mitralica/ cardiomiopatia ipertrofica

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

Compromissione della funzione renale

In caso di insufficienza renale (clearance della creatinina <80ml/min), il dosaggio iniziale di Zestril deve essere aggiustato sulla base della clearance della creatinina del paziente (vedere Tabella 1 nella sezione 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 scompenso cardiaco, l'ipotensione che segue l'inizio della terapia con ACE inibitori può portare ad un'ulteriore compromissione della funzione renale. In una tale situazione è stata riferita insufficienza renale acuta, di solito reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in monorene, trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, sono stati riportati aumenti dell'azotemia e della creatinina sierica di solito reversibili dopo interruzione della terapia. Ciò è più probabile che si verifichi nei pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare comporta un maggior rischio di ipotensione severa e insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento va iniziato sotto stretta sorveglianza medica, a basse dosi accuratamente individuate per ogni singolo paziente. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, la somministrazione di diuretici deve essere interrotta e la funzionalità renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con Zestril.

In alcuni pazienti ipertesi senza un'apparente compromissione renale preesistente si sono verificati aumenti, di solito lievi e transitori, dell'azotemia e della creatininemia, specialmente quando Zestril veniva somministrato in concomitanza ad un diuretico. Ciò è più probabile che accada in pazienti con preesistente compromissione renale. Può essere necessario ridurre il dosaggio e/o sospendere il diuretico e/o Zestril.

Nell'infarto acuto del miocardio, il trattamento con Zestril non dovrà 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 insufficienza renale durante il trattamento con Zestril (concentrazione sierica di creatinina >265 µmol/l, o raddoppio rispetto al valore pre-trattamento) il medico dovrà prendere in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento.

Pazienti emodializzati

Nei pazienti sottoposti ad alcuni tipi di emodialisi (es. con membrana ad alto flusso AN69) e in concomitante trattamento con ACE inibitori sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti dovrà essere preso in considerazione l'utilizzo di tipi di membrane per dialisi diverse o classi di agenti antiipertensivi diverse.

Ipersensibilità/edema angioneurotico:

angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe, è stato raramente riscontrato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso Zestril. Ciò può avvenire in un qualunque momento durante il trattamento. In tali casi, la somministrazione di Zestril, deve essere prontamente sospesa e si deve istituire un appropriato trattamento e monitoraggio per assicurarsi della completa remissione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Anche nei casi in cui l'edema è limitato alla lingua, senza sofferenza respiratoria, il paziente potrebbe richiedere un'osservazione prolungata poiché il trattamento con gli antistaminici e i corticosteroidi potrebbe 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, si possono avere ostruzione delle vie aeree, specialmente quelli con una storia di chirurgia alle vie aeree. In questi casi deve essere prontamente somministrata un'appropriata 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 razza nera rispetto ai pazienti non di razza nera.

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

Reazioni anafilattoidi nei pazienti in emodialisi

Sono state riportate reazioni anafilattoidi nei pazienti in dialisi con membrane ad alto flusso (es. AN69) e trattati contemporaneamente con un ACE inibitore. Per questi pazienti deve essere tenuto in considerazione l'uso di un tipo differente di membrane per dialisi o classi differenti di farmaci antiipertensivi.

Reazioni anafilattoidi durante aferesi con lipoprotine a bassa densità (LDL)

Raramente, nei pazienti che ricevono gli ACE inibitori durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità con solfato di destano 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 l'ACE inibitore era stato temporaneamente sospeso, ma sono ricomparse dopo che il farmaco era stato inavvertitamente risomministrato.

Insufficienza epatica

Molto raramente, gli ACE inibitori sono stati associati ad una sindrome che inizia con ittero colestatico o epatite e progredisce a necrosi fulminante e (talvolta) a morte. Il meccanismo di questa sindrome non è noto. I pazienti in trattamento con Zestril che sviluppano ittero o un marcato innalzamento degli enzimi epatici devono interrompere il trattamento con Zestril e ricevere un adeguato trattamento 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 nessun'altra complicazione, la neutropenia si verifica raramente. La neutropenia e l'agranulocitosi scompaiono dopo l'interruzione del trattamento con ACE inibitori. Zestril deve essere impiegato con estrema cautela nei pazienti con collagenopatia, 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 pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto ad una terapia antibiotica intensiva. Qualora Zestril 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.

Razza

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

Come con altri ACE inibitori, Zestril può avere un minore effetto sulla pressione arteriosa nei pazienti ipertesi di razza nera rispetto ai pazienti ipertesi non di razza nera, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di soggetti a bassa-renina nella popolazione ipertesa di razza nera.

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, Zestril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina. Se compare ipotensione ed essa è ritenuta effetto di questo meccanismo può essere corretta mediante espansione della volemia.

Iperpotassiemia

In alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, incluso Zestril, è stato osservato un innalzamento del potassio sierico. I pazienti a rischio di iperpotassiemia, includono quelli con insufficienza renale, diabete mellito o quelli in trattamento concomitante con diuretici risparmiatori di potassio, con integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o i pazienti in trattamento con altri farmaci ai quali è associato un incremento del potassio sierico (es. le eparine). Nei pazienti nei quali l'uso concomitante dei sopraccitati agenti viene considerato necessario, si raccomanda un monitoraggio regolare del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici

Nei pazienti diabetici in trattamento con farmaci antidiabetici orali o insulina, deve essere attentamente controllata la glicemia durante il primo mese di trattamento con ACE inibitori (vedere paragrafo 4.5).

Litio

La combinazione di litio con Zestril non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza e allattamento

Lisinopril non deve essere utilizzato durante il primo trimestre di gravidanza. Zestril è controindicato nel secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Quando la gravidanza è accertata, il trattamento con lisinopril il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.6). L'uso del lisinopril non è raccomandato durante l'allattamento.

4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali e altre forme di interazione

Diuretici

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

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

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

Se Zestril viene dato con diuretici disperdenti potassio, l'ipopotassiemia diuretico indotta può essere migliorata.

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 Zestril con il litio non è raccomandato, ma se il trattamento in combinazione fosse 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

La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE-inibitori. I FANS e gli ACE inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e possono portare ad un deterioramento della funzionalità renale. Questi effetti sono solitamente reversibili. Raramente, si può verificare una insufficienza renale acuta, specialmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa quali gli anziani o i disidratati.

Altri agenti antipertensivi

L'uso concomitante di questi farmaci può aumentare l'effetto antipertensivo di Zestril. L'uso concomitante di nitroglicerina o altri nitrati, o altri vasodilatatori può ulteriormente ridurre la pressione arteriosa.

Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/ Anestetici

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

Simpatomimetici

I simpatomimetici possono ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE-Inibitori.

Antidiabetici

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

Acido acetilsalicilico, trombolitici, beta-bloccanti, nitrati

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Zestril non deve essere utilizzato nel primo trimestre di gravidanza. Quando si pianifica una gravidanza o la stessa è confermata occorre passare ad una terapia alternativa non appena possibile. Nell'uomo non sono stati fatti studi clinici controllati con ACE inibitori, ma un numero limitato di casi con esposizione durante il primo trimestre non ha manifestato malformazioni da fetotossicità umana come sotto descritti.

Zestril è controindicato nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. (vedere paragrafo 4.3)

E' noto che una prolungata esposizione agli ACE inibitori durante il secondo e terzo trimestre induce fetotossicità umana (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nella chiusura della fontanella) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia (vedere anche paragrafo 5.3).

Qualora fossa avvenuta un'esposizione a Zestril durante il secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda una valutazione ultrasonografica della funzione renale e dell'ossificazione del cranio.

I lattanti le cui madri hanno assunto Zestril devono essere attentamente controllati per un'eventuale ipotensione, oliguria e iperpotassiemia. Zestril, che attraversa la placenta può essere rimosso dalla circolazione neonatale per dialisi peritoneale con qualche beneficio clinico, e teoricamente può essere rimosso con trasfusione di sangue.

Allattamento

Non è noto se Zestril sia escreto nel latte materno. Il lisinopril viene escreto nel latte dei ratti allattati. L'uso di Zestril non è raccomandato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

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

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con Zestril e con altri ACE inibitori sono stati osservati e riportati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze: molto frequenti ($\geq 10\%$), frequenti ($\geq 1\% < 10\%$), non frequenti ($\geq 0,1\% < 1\%$), rari ($\geq 0,01\% < 0,1\%$), molto rari ($< 0,01\%$) inclusi casi singoli.

Disturbi del sistema ematico e linfatico

Rari: diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito(62).
Molto rari: depressione midollare, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), anemia emolitica. Linfadenopatia, malattie autoimmuni.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto rari: ipoglicemia.

Disturbi del sistema nervoso centrale e psichiatrici

Frequenti: vertigini, cefalea
Non frequenti: alterazioni dell'umore, parestesia, vertigini, alterazioni del gusto, disturbi del sonno.
Rari: confusione mentale

Disturbi cardiaci e muscolari

Frequenti: effetti ortostatici (inclusa ipotensione)
Non frequenti: infarto miocardico o evento cerebrovascolare, probabilmente secondari ad una eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4), palpitazioni, tachicardia. Fenomeni di Raynaud.

Disturbi respiratori, del torace e del mediastino

Frequenti: tosse
Non frequenti: riniti
Molto rari: broncospasmo, sinusite. Alveoliti allergiche/polmonite eusinfilica.

Disturbi gastrointestinali

Frequenti: diarrea, vomito
Non frequenti: nausea, dolori addominali ed indigestione
Rari: secchezza delle fauci
Molto rari: pancreatite, angioedema intestinale; epatite sia epatocellulare che col estatica, ittero e insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo

Non frequenti: rash, prurito
Rari: sono stati riportati raramente ipersensibilità/edema angioneurotico: edema angioneurotico della faccia, estremità, labbra, lingua, glottide, e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4), orticaria, alopecia, psoriasi.
Molto rari: diaferesi, pemfigo, necrolisi tossica epidermica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme.

E' stata riportata una sintomatologia complessa che può includere uno o più dei seguenti: possono verificarsi febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpi antinucleari positivi (ANA), aumento

della velocità di eritrosedimentazione, eosinofilia e leucocitosi, rash, fotosensibilità e altre manifestazioni dermatologiche.

Disturbi renali ed urinari

Frequenti: disfunzioni renali
Rari: uremia, insufficienza renale acuta.
Molto rari: oliguria/anuria

Disturbi del sistema riproduttivo e del seno

Non frequenti: impotenza.
Rari: ginecomastia

Disturbi generali e del sito di somministrazione

Non frequenti: affaticamento, astenia.

Esami di laboratorio

Non frequenti: aumento dell'urea nel sangue, aumento della creatinina sierica, aumento degli enzimi epatici, iperpotassiemia.
Rari: aumento della bilirubina sierica, iponatriemia.

4.9 Sovradosaggio

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

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio è una infusione endovenosa di una soluzione fisiologica. In caso di ipotensione severa il paziente deve essere posto in posizione da shock. Se disponibile, deve 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 messi in atto misure per prevenire l'assorbimento di Zestril (quali vomito, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e solfato di sodio). Zestril 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina. Codice ATC: C09AA03

Zestril 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.

Anche se il meccanismo d'azione attraverso il quale il lisinopril abbassa la pressione arteriosa si pensa sia dovuto principalmente alla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il lisinopril risulta essere efficace anche nei pazienti con ipertensione a bassa renina. L'ACE è identico alla chinasi II, un enzima che degrada la bradichinina; non è ancora definito quale sia il ruolo di un aumentato livello di bradichinina nell'ambito dell'efficacia terapeutica di lisinopril.

L'effetto di Zestril sulla mortalità e sulla morbidità nell'insufficienza cardiaca è stato studiato confrontando alte (32.5 mg o 35 mg una volta al giorno) e basse dosi (2.5 mg o 5 mg una volta al giorno). In uno studio condotto in 3164 pazienti, con un follow-up mediano, per i pazienti sopravvissuti, di 46 mesi, alte dosi di Zestril confrontate alle basse dosi, hanno 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 inoltre osservate riduzioni del rischio di mortalità per tutte le cause (8%; $p=0.128$) e di mortalità cardiovascolare (10%; $p=0.073$). In una analisi a posteriori, il numero di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca si è ridotto del 24% ($p=0.002$) nei pazienti trattati con alte dosi di Zestril, rispetto alle basse dosi. I benefici nei confronti della sintomatologia sono stati simili nei pazienti trattati con alte e basse dosi di Zestril. I risultati dello studio hanno dimostrato che il profilo generale degli eventi avversi nei pazienti trattati con alte o basse dosi di Zestril è simile per natura e per numero. Gli eventi correlabili alla terapia con ACE inibitori, come ipotensione o alterazione della funzione renale, sono risultati gestibili e raramente hanno portato all'interruzione del trattamento.

La tosse è stata meno frequente nei pazienti trattati con alte dosi di Zestril, rispetto alle basse dosi.

Nello studio clinico GISSI-3, nel quale si è usato un disegno fattoriale 2x2 per comparare l'efficacia di Zestril e dei nitrati somministrati da soli od in combinazione per 6 settimane verso un gruppo di controllo di 19394, i pazienti ai quali è stato somministrato il trattamento entro le 24 ore da un infarto miocardico acuto, Zestril ha prodotto una riduzione statisticamente significativa della mortalità dell'11% verso il controllo ($2p=0.03$). La riduzione del rischio con i nitrati non si è mostrata significativa ma, la combinazione di Zestril con i nitrati ha prodotto una riduzione significativa del rischio di mortalità del 17% verso il controllo ($2p=0.02$). Nel sottogruppo degli anziani (età superiore ai 70 anni) e donne, predefiniti come pazienti ad alto rischio di mortalità, è stato osservato un beneficio significativo per l'endpoint combinato di mortalità e funzionalità cardiaca. L'endpoint combinato per tutti i pazienti, così come nel sottogruppo dei pazienti ad alto rischio, ha mostrato anche a 6 mesi un beneficio significativo nei pazienti trattati con Zestril o Zestril più nitrati per 6 settimane, indicando un effetto preventivo di Zestril. Come ci si sarebbe aspettato da un qualunque trattamento vasodilatatore, un aumento di incidenza dell'ipotensione e di disfunzione renale sono state associate a Zestril ma, queste ultime non sono state associate ad un aumento della mortalità.

In uno studio clinico multicentrico randomizzato in doppio cieco, che ha confrontato Zestril con un calcioantagonista in 335 soggetti ipertesi con diabete mellito di Tipo 2 con nefropatia incipiente caratterizzata da microalbuminuria, Zestril somministrato a dosi comprese tra 10 mg e 20 mg una volta al giorno per 12 mesi, ha ridotto la pressione 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 Zestril hanno mostrato una significativamente maggiore riduzione del tasso di escrezione di albumina, comprovando l'evidenza che l'azione ACE inibitrice di Zestril ha ridotto la microalbuminuria con un meccanismo diretto sui tessuti renali in aggiunta al suo effetto sulla riduzione della pressione.

Il trattamento con lisinopril non influenza il controllo glicemico, come mostrato da una mancanza di efficacia significativa sui livelli dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di lisinopril il picco delle concentrazioni plasmatiche si osserva entro 7 ore, con un lieve ritardo nei pazienti con infarto acuto del miocardio. Sulla base del recupero urinario, il grado di assorbimento del lisinopril è di circa il 25%, con una variabilità interpaziente (6-60%) a

tutte le dosi testate (5-80 mg). La biodisponibilità assoluta è ridotta di circa il 16% nei pazienti con scompenso cardiaco. L'assorbimento di Zestril non è influenzato dal cibo.

Distribuzione

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

Eliminazione

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

Insufficienza epatica

Un'insufficienza della funzionalità epatica nei pazienti cirrotici, comporta una diminuzione dell'assorbimento di lisinopril (circa il 30% sulla base del recupero urinario) ed un aumento dell'esposizione (circa il 50%) confrontata con i soggetti sani dovuta ad una diminuzione della clearance.

Insufficienza renale

Una funzione renale alterata riduce l'eliminazione del lisinopril, che viene escreto per via renale, riduzione che diventa clinicamente importante solo se la velocità di filtrazione glomerulare è <30 ml/min. Nell'insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30-80 ml/min) l'AUC media era aumentata solamente del 13%, mentre nell'insufficienza renale severa (clearance della creatinina 5-30 ml/min) è stato osservato un aumento di 4.5 volte dell'AUC media.

Il lisinopril può essere rimosso tramite dialisi. Durante un'emodialisi di 4 ore, le concentrazioni plasmatiche del lisinopril diminuiscono in media del 60% con una clearance della dialisi tra 40 e 55 ml/min.

Scompenso cardiaco

Rispetto ai soggetti sani, i pazienti con scompenso cardiaco hanno una esposizione maggiore al lisinopril (una media di aumento dell'AUC del 125%), ma sulla base del recupero urinario del lisinopril, si nota una riduzione dell'assorbimento di circa il 16%.

Anziani

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per gli umani sulla base degli studi convenzionali di farmacologia generale, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenico. Gli ACE inibitori, come classe, hanno mostrato indurre effetti indesiderati sulla fase più tardiva dello sviluppo fetale, che risulta in morte fetale e difetti congeniti, che hanno influenza in modo particolare sulle ossa del cranio. Inoltre, sono state anche riportati fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e dotto arterioso pervio. Queste anomalie dello sviluppo si pensa possano essere in parte dovute all'azione diretta degli ACE inibitori sul sistema renina-angiotensina fetale ed in parte dovuti all'ischemia derivante dall'ipotensione materna e dalla diminuzione del flusso sanguigno nella placenta fetale e apporto di ossigeno/nutrienti al feto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Mannitolo, calcio fosfato dibasico diidrato, amido di mais, amido pregelatinizzato, magnesio stearato, ferro ossido rosso (in tutte le compresse fatta eccezione per quelle da 2,5 mg), ferro ossido giallo (solo nelle compresse da 40 mg).

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Validità

48 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C

6.5 Natura e capacità del contenitore

Flaconi di HDPE (60 e 100) §

Blister in PVC ed alluminio

Blister di PCV/PVDC §

Tubetti in polipropilene §

Confezioni registrate

14, 2x14, 4x14, 7x14, 3x10, 4x10, 5x10, 6x10, 10x10. §

Confezioni ospedaliere: 5x8, 400 e 500. §

Non tutte le confezioni possono essere in commercio.

Confezioni registrate in Italia

14 compresse da 5 mg

28 compresse da 5 mg

42 compresse da 5 mg

14 compresse da 10 mg

14 compresse da 20 mg

28 compresse da 20 mg

42 compresse da 20 mg

14 compresse da 30 mg

6.6 Istruzioni per l'uso

Non è richiesta alcuna precauzione speciale.

7. TITOLARE DELL'A.I.C.

AstraZeneca S.p.A.

Palazzo Volta, Via F. Sforza –

20080 - Basiglio (MI)

8. NUMERO DI A.I.C.

Confezioni

Zestril 5 mg, 14 compresse: A.I.C. n. 026834010

Zestril 5 mg, 28 compresse: A.I.C. n. 026834059
Zestril 5 mg, 42 compresse: A.I.C. n. 026834061
Zestril 10 mg, 14 compresse: A.I.C. n. 026834034
Zestril 20 mg, 14 compresse: A.I.C. n. 026834022
Zestril 20 mg, 28 compresse: A.I.C. n. 026834073
Zestril 20 mg, 42 compresse: A.I.C. n. 026834085
Zestril 30 mg, 14 compresse: A.I.C. n. 026834046

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’A.I.C.

16/08/89/01/06/00

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO