



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 20 + 12,5 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene lisinopril diidrato corrispondente a 20 mg di lisinopril e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Ogni compressa contiene 1,0416 mg di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compressa di colore bianco, rotonda, biconvessa, incisa (diametro di 8 mm). Con impresso LH da un lato. La linea di incisione sulla compressa serve per agevolare la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici è indicato in pazienti per i quali la pressione sanguigna non è adeguatamente controllata dal lisinopril da solo.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

L'associazione a dose fissa non è adatta all'inizio della terapia.

È raccomandata una titolazione individuale della dose dei componenti. Quando clinicamente appropriato, può essere considerato un passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

##### *Adulti*

La dose raccomandata di LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici è di 1 compressa una volta al giorno.

Come per tutti gli altri medicinali assunti una volta al giorno, LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici deve essere assunto approssimativamente alla stessa ora ogni giorno.

##### *Compromissione renale*

L'associazione di lisinopril/idroclorotiazide è controindicata nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min).

Nei pazienti con clearance della creatinina tra 30 e 80 ml/min LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici può essere usato solo dopo titolazione dei singoli componenti.

La dose iniziale di lisinopril raccomandata in monoterapia è 5-10 mg.

##### *Terapia diuretica precedente*

Dopo la dose iniziale di LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici può verificarsi ipotensione sintomatica; ciò è più probabile che accada nei pazienti che hanno subito una perdita di volume e/o di sale in conseguenza di una precedente terapia diuretica. La terapia diuretica deve essere interrotta 2 o 3 giorni prima dell'inizio della terapia con LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici. Se ciò non fosse possibile, il trattamento deve essere iniziato con una dose di 5 mg di lisinopril da solo.

##### *Popolazione pediatrica*

L'uso di LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici non è raccomandato nei bambini o adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

#### *Popolazione anziana*

Negli studi clinici l'efficacia e la tollerabilità di lisinopril e idroclorotiazide (somministrati in concomitanza) sono identiche nei pazienti ipertesi anziani e nei più giovani.

#### Modo di somministrazione

Uso Orale.

Le compresse devono essere assunte con una sufficiente quantità di liquido (ad es. un bicchiere d'acqua).

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ipersensibilità a qualsiasi altro inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o ad altri medicinali derivati dalle sulfonammidi
- Anamnesi di angioedema correlato a trattamento precedente con ACE-inibitore
- Edema angioneurotico ereditario o idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min)
- Anuria
- Grave insufficienza epatica
- L'uso concomitante di LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan

Lisinopril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### *Ipotensione sintomatica*

Nei pazienti con ipertensione non complicata si osserva raramente ipotensione sintomatica, mentre è più probabile che questa si verifichi in pazienti che hanno subito una perdita di volume per es. attraverso una terapia diuretica, per restrizione di sali nella dieta, per dialisi, per diarrea o vomito, o con una grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). In questi pazienti deve essere condotta ad intervalli appropriati una rilevazione regolare degli elettroliti sierici. Nei pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica. Ciò è più probabile che si verifichi in quei pazienti con insufficienza cardiaca di grado più grave, come mostrato dall'uso di alte dosi di diuretici dell'ansa, iponatremia o compromissione della funzionalità renale. Nei pazienti ad aumentato rischio di ipotensione sintomatica, devono essere tenuti sotto stretto controllo clinico l'inizio della terapia e l'aggiustamento della dose. Particolare considerazione si applica ai pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cerebrovascolare nei quali un'eccessiva caduta della pressione sanguigna può causare un infarto del miocardio o un accidente cerebrovascolare.

Se si verifica ipotensione il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve ricevere un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non costituisce una controindicazione a dosi ulteriori. Dopo il ripristino di volume e pressione è possibile reintrodurre la terapia o utilizzare in modo appropriato uno solo dei due componenti.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca e pressione sanguigna normale o bassa, lisinopril può determinare un abbassamento ulteriore della pressione sistemica. Questo effetto è atteso e non è solitamente ragione di interruzione del trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, si può rendere necessaria una riduzione della dose o l'interruzione dell'uso di lisinopril/idroclorotiazide.

##### *Stenosi della valvola aortica e mitralica/cardiomiopatia ipertrofica*

Come altri ACE inibitori, lisinopril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitralica e ostruzione del flusso in uscita dal ventricolo sinistro come stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

##### *Compromissione della funzionalità renale*

L'uso di diuretici tiazidici in pazienti con insufficienza renale a valori di clearance della creatinina di 30 ml/min o inferiori (corrispondenti ad insufficienza renale moderata o grave) può non essere appropriato.

Lisinopril e idroclorotiazide non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina ≤ 80 ml/min) finché la titolazione con i singoli componenti abbia dimostrato la necessità dei dosaggi presenti nella combinazione fissa. Il monitoraggio di routine del potassio e della creatinina è parte di una normale pratica medica per questi pazienti.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'ipotensione che segue l'inizio della terapia con ACE inibitori può causare una compromissione aggiuntiva della funzionalità renale. In questa situazione è stata segnalata insufficienza renale acuta, di solito reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi dell'arteria renale bilaterale o stenosi dell'arteria renale di un rene solitario, che sono stati trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, sono stati osservati incrementi dell'azotemia e della creatinina sierica di solito reversibili dopo la sospensione della terapia. Ciò è particolarmente probabile nei pazienti con insufficienza renale. Se è presente anche ipertensione renovascolare si ha un aumentato rischio di ipotensione grave e insufficienza renale. In questi pazienti, il trattamento deve essere iniziato sotto stretta supervisione medica con basse dosi e un'attenta titolazione della dose. Siccome il trattamento con diuretici può essere un fattore che contribuisce agli effetti sopraindicati, la funzionalità renale deve essere monitorata durante le prime settimane della terapia con lisinopril e idroclorotiazide.

Alcuni pazienti ipertesi senza un'apparente patologia renale preesistente hanno sviluppato aumenti di solito modesti e transitori dell'azotemia e della creatinina sierica, quando lisinopril è stato somministrato in associazione con un diuretico. Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con compromissione renale preesistente. Può essere richiesta una riduzione della dose e/o sospensione del diuretico e/o di lisinopril.

In pazienti con patologia renale, le tiazidi possono precipitare l'azotemia. In pazienti con funzionalità renale compromessa si possono sviluppare effetti cumulativi del principio attivo. Se si manifesta una progressiva insufficienza renale, evidente dall'aumento di azoto non proteico, è necessaria un'attenta rivalutazione, che consideri l'interruzione del trattamento con diuretico (vedere paragrafo 4.3).

#### *Duplica blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)*

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

#### *Terapia diuretica pregressa*

La terapia diuretica deve essere interrotta 2-3 giorni prima di iniziare lisinopril-idroclorotiazide. Se ciò non fosse possibile, il trattamento va iniziato con lisinopril da solo alla dose di 5 mg.

#### *Trapianto renale*

Non deve essere usato, dal momento che manca esperienza in pazienti che hanno recentemente subito un trapianto renale.

#### *Reazioni anafilattoidi nei pazienti in emodialisi*

L'uso di lisinopril-idroclorotiazide non è indicato in pazienti che richiedono dialisi per insufficienza renale. Sono state riportate reazioni anafilattoidi nei pazienti sottoposti ad alcune procedure di emodialisi (come con le membrane ad alto flusso AN69 e in corso di aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato) trattati contemporaneamente con un ACE inibitore. In questi pazienti deve essere preso in considerazione l'uso di un diverso tipo di membrane da dialisi o di una classe differente di agenti antiipertensivi.

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

In rare occasioni, i pazienti trattati con ACE inibitori durante l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato hanno manifestato reazioni anafilattiche a rischio per la vita. Questi sintomi possono essere evitati attraverso la sospensione temporanea della terapia con ACE inibitori prima di ogni aferesi.

#### *Malattia epatica*

Le tiazidi vanno usate con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa o con patologia epatica progressiva, dal momento che alterazioni minori del bilancio elettrolitico possono precipitare il coma epatico (vedere paragrafo 4.3). Raramente, gli ACE inibitori sono stati associati a una sindrome che esordisce con ittero colestatico o epatite e progredisce verso una necrosi fulminante e (talora) la morte. Il meccanismo di tale sindrome non è noto. I pazienti in trattamento con lisinopril e idroclorotiazide che sviluppano ittero o marcati incrementi degli enzimi epatici devono interrompere lisinopril e idroclorotiazide e ricevere un appropriato controllo medico.

#### *Chirurgia/Anestesia*

In pazienti sottoposti a chirurgia maggiore o durante l'anestesia con agenti che causano ipotensione, lisinopril può bloccare la formazione dell'angiotensina II secondaria alla secrezione compensatoria di renina. Se si verifica ipotensione ed è attribuibile a questo meccanismo, può essere corretta mediante espansione della volemia.

#### *Effetti metabolici ed endocrini*

Nei pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina, i livelli di glicemia devono essere tenuti sotto attento controllo nel primo mese di trattamento con ACE inibitore. La terapia con tiazidi può compromettere la tolleranza al glucosio. Può essere richiesto un aggiustamento della dose di insulina o di agenti ipoglicemici orali. Il diabete mellito latente può diventare evidente durante la terapia con tiazidi.

Aumenti dei livelli di colesterolo e dei trigliceridi sono stati associati ad una terapia diuretica con tiazidi. In alcuni pazienti in trattamento con tiazidi può verificarsi iperuricemia e/o gotta. Tuttavia il lisinopril può aumentare l'acido urico urinario e quindi attenuare l'effetto iperuricemico dell'idroclorotiazide.

#### *Squilibrio elettrolitico*

In merito a ogni paziente che riceve una terapia diuretica, deve essere eseguito un controllo periodico degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati.

Le tiazidi, inclusa l'idroclorotiazide, possono causare uno squilibrio idrico o elettrolitico (ipokaliemia, iponatriemia, alcalosi ipocloremica). Segni di avvertimento dello squilibrio idrico o elettrolitico sono secchezza delle fauci, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia, e disturbi gastrointestinali come nausea o vomito.

Sebbene con l'utilizzo di diuretici tiazidici si possa sviluppare ipokaliemia, la terapia concomitante con lisinopril può ridurre l'ipokaliemia indotta da diuretici. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti con diuresi rapida, in coloro che stanno assumendo una quantità inadeguata di elettroliti per via orale e nei pazienti che stanno assumendo una terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

Con climi caldi, i pazienti edematosi possono sviluppare iponatriemia da diluizione. Il deficit di cloruro è generalmente lieve e solitamente non necessita di terapia. È stato dimostrato che le tiazidi causano un innalzamento dell'escrezione urinaria di magnesio, che potrebbe causare ipomagnesiemia.

Le tiazidi possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e possono causare un innalzamento intermittente e lieve dei livelli sierici di calcio. Un'ipercalcemia marcata può essere una prova di un iperparatiroidismo nascosto. Le tiazidi devono essere sospese prima di effettuare gli esami di funzionalità paratiroidea.

#### *Potassio sierico*

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

#### *Pazienti diabetici*

Nei pazienti diabetici trattati con agenti orali antidiabetici o con insulina, i livelli di glicemia devono essere attentamente monitorati durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.5).

#### *Ipersensibilità/Angioedema*

Non comunemente nei pazienti trattati con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso lisinopril sono stati segnalati angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe. Ciò può verificarsi in qualsiasi momento nel corso della terapia. In tali casi, lisinopril deve essere interrotto prontamente e devono essere istituiti un trattamento e un monitoraggio appropriati per assicurare una completa remissione dei sintomi prima della dimissione dei pazienti. Anche nei casi in cui è coinvolto il gonfiore della sola lingua, senza disturbi respiratori, i pazienti possono richiedere un'osservazione prolungata perché il trattamento con antiistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente, sono stati riportati casi fatali a causa di angioedema associato all'edema laringeo o edema della lingua. I pazienti con coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, possono avere esperienza di ostruzione alle vie aeree, specialmente in quelli con un'anamnesi di operazioni chirurgiche alle vie aeree.

In questi casi deve essere subito somministrata una terapia d'emergenza. Ciò può includere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

Il paziente deve essere tenuto sotto stretta supervisione medica fino a che si sia verificata la completa e prolungata guarigione dai sintomi.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano una frequenza più alta di angioedema nei pazienti neri rispetto ai pazienti di altre razze.

Pazienti con un'anamnesi di angioedema non correlata alla terapia con un ACE inibitore possono essere ad aumentato rischio di angioedema per tutto il tempo che ricevono un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3).

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

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

inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

In pazienti in terapia con tiazidi con o senza anamnesi di allergia o asma bronchiale, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità. Con l'uso di tiazidi è stato riportato aggravamento o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

#### *Desensibilizzazione*

I pazienti in terapia con ACE inibitori hanno manifestato reazioni anafilattoidi durante i trattamenti di desensibilizzazione (es. con veleno di imenottera). Negli stessi pazienti, queste reazioni sono state evitate quando gli ACE inibitori venivano temporaneamente sospesi ma sono riapparse quando la terapia è stata inavvertitamente ripresa.

#### *Neutropenia/Agranulocitosi*

In pazienti trattati con ACE inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con normale funzionalità renale e senza altri fattori complicanti, raramente si verifica neutropenia. Neutropenia e agranulocitosi sono reversibili dopo interruzione degli ACE inibitori. Lisinopril deve essere usato con estrema cautela nei pazienti con malattia vascolare del collagene, terapia immunosoppressiva, trattamento con allopurinolo o procainamide, o una combinazione di questi fattori di complicazione, in particolar modo se c'è una preesistente compromissione della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti sviluppano gravi infezioni, che in pochi casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se lisinopril è usato in questi pazienti, è raccomandato un monitoraggio periodico della conta dei globuli bianchi e i pazienti devono essere avvertiti di segnalare qualsiasi indicazione di infezione.

#### *Razza*

Gli inibitori degli enzimi di conversione dell'angiotensina causano una frequenza più elevata di angioedema in pazienti di razza nera rispetto a quelli di altre razze.

Come con altri ACE inibitori, lisinopril può essere meno efficace nel diminuire la pressione sanguigna nei pazienti di razza nera rispetto a quelli di altre razze, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di stati con ridotti livelli di renina nella popolazione nera ipertesa.

#### *Tosse*

Con l'uso di ACE-inibitori è stata segnalata tosse. Tipicamente la tosse è non produttiva, persistente e si risolve dopo l'interruzione della terapia. La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere considerata come parte della diagnosi differenziale di tosse.

#### *Litio*

Generalmente non è raccomandata l'associazione del litio con ACE inibitori (vedere paragrafo 4.5).

#### *Test antidoping*

L'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può causare un risultato positivo alle analisi dei test antidoping.

#### *Gravidanza*

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

#### *Miopia acuta e glaucoma acuto secondario ad angolo chiuso*

Farmaci a base di sulfonamide, o derivati sulfonamidici, possono causare una reazione di idiosincrasia con conseguente miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. Sebbene l'idroclorotiazide sia una sulfonamide, finora sono stati riportati solo casi isolati di glaucoma acuto ad angolo chiuso senza una precisa relazione causale con idroclorotiazide. I sintomi comprendono insorgenza acuta di diminuita acuità visiva o dolore oculare e in genere si manifestano da poche ore a settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento principale è sospendere la somministrazione del farmaco il prima possibile. Se la pressione oculare rimane incontrollata può essere necessario un immediato trattamento medico o chirurgico. Storia di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline possono considerarsi fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso (vedere paragrafo 4.8).

#### *Cancro della pelle non melanoma*

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami



istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

#### *Eccipienti*

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

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

#### *Litio*

In corso di trattamento concomitante con litio e ACE inibitori, sono stati riportati aumenti reversibili della concentrazione sierica e della tossicità del litio. I diuretici e gli ACE inibitori riducono la clearance renale del litio e mettono a rischio di tossicità da litio. L'associazione di lisinopril e idroclorotiazide con litio non è perciò raccomandata e si deve eseguire un attento monitoraggio dei livelli sierici del litio se l'associazione si dimostra necessaria (vedere paragrafo 4.4).

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

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

#### *Ciclosporina*

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

#### *Eparina*

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

#### *Medicinali che inducono torsioni di punta*

A causa del rischio di ipokaliemia, deve essere usata cautela quando vi è una somministrazione concomitante di idroclorotiazide e medicinali che possono indurre torsioni di punta, per es. alcuni antiaritmici, alcuni antipsicotici e altri medicinali noti per indurre torsioni di punta.

#### *Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici*

L'uso concomitante di alcuni medicinali anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici con gli ACE inibitori può causare una ulteriore riduzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

#### *Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) incluso l'acido acetilsalicilico*

La somministrazione cronica di FANS (inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2) può ridurre gli effetti antiipertensivi di un ACE inibitore. La somministrazione di FANS e ACE inibitori può avere un effetto additivo sul deterioramento della funzionalità renale. Questi effetti sono solitamente reversibili. Raramente, si può verificare insufficienza renale acuta, specialmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa come gli anziani o i pazienti disidratati.

#### *Oro*

Reazioni nitritoidi (i cui sintomi sono vasodilatazione comprese vampate, nausea, vertigini e ipotensione anche grave) a seguito di somministrazione iniettiva di oro (per esempio sodio aurotiomalato) sono state riportate con maggior frequenza in pazienti che ricevevano una terapia con ACE inibitori.

#### *Simpaticomimetici*

I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE inibitori.

#### *Altri agenti antiipertensivi*

L'uso concomitante di questi agenti può incrementare gli effetti ipotensivi di lisinopril - idroclorotiazide. L'uso concomitante con gliceril trinitrato e altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ridurre ulteriormente la pressione sanguigna.

#### *Antidiabetici*

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e medicinali antidiabetici (insuline, ipoglicemizzanti orali) può causare un aumentato effetto di diminuzione di glucosio nel sangue con rischio di

ipoglicemia. Sembra che questo fenomeno si verifichi più probabilmente durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con compromissione renale.

*Amfotericina B (per via parenterale), carbenoxolone, corticosteroidi, corticotropina (ACTH) o lassativi stimolanti*  
L'idroclorotiazide può intensificare lo squilibrio elettrolitico, in particolar modo l'ipokaliemia.

#### *Sali di calcio*

Se somministrati in associazione a diuretici tiazidici, possono verificarsi aumenti nei livelli sierici di calcio a causa della diminuzione nella loro escrezione.

#### *Glicosidi cardiaci*

Rischio aumentato di tossicità da digitalici associato a ipokaliemia indotta da tiazidi.

#### *Resina colestiraminica e colestipolo*

Possono ridurre o ritardare l'assorbimento di idroclorotiazide. Perciò, i diuretici sulfonamidici devono essere assunti almeno 1 ora prima o da 4 a 6 ore dopo questi medicinali.

#### *Rilassanti muscolari non depolarizzanti (ad es. tubocurarina cloruro)*

Gli effetti di questi agenti possono essere potenziati dall'idroclorotiazide.

#### *Sotalolo*

L'ipokaliemia indotta da tiazidici può aumentare il rischio di aritmia indotta da sotalolo.

#### *Allopurinolo*

La somministrazione concomitante di ACE inibitori con allopurinolo aumenta il rischio di danni ai reni e può causare un aumentato rischio di leucopenia.

#### *Citostatici, immunosoppressori, procainammide*

La somministrazione concomitante di ACE inibitori può causare un aumentato rischio di leucopenia (vedere paragrafo 4.4).

#### *Diuretici*

Quando si aggiunge un diuretico alla terapia di un paziente che riceve LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici l'effetto antiipertensivo è di solito additivo.

I pazienti che sono già in terapia con diuretici e specialmente quelli con terapia diuretica iniziata recentemente, possono occasionalmente essere soggetti ad un'eccessiva riduzione della pressione sanguigna quando si aggiunge LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici. La possibilità di ipotensione sintomatica con LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici può essere minimizzata dalla interruzione del diuretico prima dell'inizio del trattamento con LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici. (vedere paragrafi 4.4 e 4.2).

#### *Lovastatina*

La somministrazione concomitante di ACE inibitori e lovastatina aumenta il rischio di iperkaliemia.

#### *Medicinali che aumentano il rischio di angioedema*

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

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

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

#### *ACE-inibitori:*

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Idroclorotiazide:*

C'è limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare senza un benefico effetto sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento potrebbe essere usato.

#### Allattamento

##### *ACE-inibitori:*

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di ACE inibitori durante l'allattamento, LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

#### *Idroclorotiazide:*

Idroclorotiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I diuretici tiazidici ad alte dosi provocano intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

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

Come altri antiipertensivi, i prodotti in combinazione di lisinopril-idroclorotiazide possono avere un effetto da lieve a moderato sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Questo avviene particolarmente all'inizio del trattamento o quando viene modificato il dosaggio e anche quando viene assunto contemporaneamente alcool, ma gli effetti dipendono dalla suscettibilità individuale.

Nel guidare veicoli o nell'usare macchinari occorre tenere in considerazione che occasionalmente possono manifestarsi vertigini o stanchezza.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e segnalati durante il trattamento con lisinopril e/o idroclorotiazide con le seguenti frequenze: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono tosse, vertigini, ipotensione e mal di testa che possono verificarsi nell'1 – 10% dei pazienti trattati. Negli studi clinici gli effetti indesiderati sono solitamente stati lievi e transitori e nella maggior parte dei casi non hanno richiesto interruzione della terapia.

#### Lisinopril

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Raro	Riduzione dell'emoglobina, riduzione dell'ematocrito
Molto raro	Depressione del midollo osseo, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), anemia emolitica, linfadenopatia, malattia autoimmune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Molto raro	Ipoglicemia
<b>Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici</b>	
Comune	Vertigini, mal di testa, sincope
Non comune	Parestesia, vertigini, alterazioni del gusto, disturbi del sonno, alterazioni dell'umore
Raro	Confusione mentale
Non nota	Sintomi depressivi
<b>Patologie cardiache e patologie vascolari</b>	



Comune	Effetti ortostatici (inclusa ipotensione ortostatica)
Non comune	Infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare, forse conseguente ad eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4), palpitazioni, tachicardia, sindrome di Raynaud
Non nota	Vampate
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comune	Tosse (vedere paragrafo 4.4)
Non comune	Rinite
Molto raro	Broncospasmo, sinusite, alveolite allergica/polmonite eosinofila
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	Diarrea, vomito
Non comune	Nausea, dolore addominale, indigestione
Raro	Bocca secca
Molto raro	Pancreatite, angioedema intestinale
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non comune	Elevati enzimi epatici e bilirubina
Molto raro	Epatite epatocellulare o colestatica, ittero, insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4) *
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune	Rash, prurito
Raro	Ipersensibilità/edema angioneurotico: edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4), orticaria, alopecia, psoriasi
Molto raro	Diaforesi, pemfigo, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pseudolinfoma cutaneo **
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Comune	Disfunzione renale
Raro	Uremia, insufficienza renale acuta
Molto raro	Oliguria/anuria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Non comune	Impotenza
Raro	Ginecomastia
<b>Patologie endocrine</b>	
Raro	Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comune	Astenia, affaticamento
<b>Esami diagnostici</b>	
Non comune	Aumento dell'uremia, aumento della creatinina sierica, iperkaliemia
Raro	Iponatriemia

\* Molto raramente è stato riportato in alcuni pazienti lo sviluppo indesiderato di epatite che è progredito fino all'insufficienza epatica. I pazienti che ricevendo la combinazione lisinopril-idroclorotiazide manifestano ittero o marcato innalzamento degli enzimi epatici devono interrompere la combinazione lisinopril-idroclorotiazide e ricevere appropriate cure mediche.

\*\* È stato segnalato un complesso di sintomi che possono includere uno o più dei seguenti: febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpi anti-nucleo positivi (ANA), innalzamento dei livelli di eritrosedimentazione (VES), eosinofilia e leucocitosi, eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Idroclorotiazide (frequenza non nota)

<b>Infezioni e infestazioni</b>	Scialoadenite
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, anemia emolitica, depressione del midollo osseo
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Anoressia, iperglicemia, glicosuria, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (comprese iponatriemia, ipokaliemia, alcalosi ipocloremica e ipomagnesiemia), aumento di colesterolo e trigliceridi, gotta
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Irrequietezza, depressione, disturbi del sonno
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Perdita dell'appetito, parestesia, senso di testa leggera
<b>Patologie dell'occhio</b>	Xantopsia, transitorio offuscamento della vista, glaucoma acuto secondario ad angolo chiuso, miopia acuta
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Vertigini
<b>Patologie cardiache</b>	Ipotensione posturale
<b>Patologie vascolari</b>	Angite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Difficoltà respiratorie (inclusi polmonite ed edema polmonare)
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Irritazione gastrica, diarrea, costipazione, pancreatite
<b>Patologie epatobiliari</b>	Ittero (ittero intraepatico colestatico)
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Reazioni di fotosensibilizzazione, rash, reazioni cutanee simili al lupus eritematoso, riattivazione del lupus eritematoso cutaneo, orticaria, reazioni anafilattiche, necrosi epidermica tossica
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Spasmi muscolari, debolezza muscolare
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Disfunzione renale, nefrite interstiziale
<b>Patologie sistemiche</b>	Febbre, debolezza
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)***

\*\*\*Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

Sono disponibili dati limitati relativamente al sovradosaggio negli esseri umani. I sintomi associati al sovradosaggio di ACE inibitori possono comprendere ipotensione, shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, vertigini, ansia e tosse.

Il trattamento raccomandato del sovradosaggio è l'infusione endovenosa di soluzione salina normale. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina. Se disponibile, si può considerare un trattamento con angiotensina II per infusione e/o catecolamine per endovena. Se l'ingestione è recente, vanno prese misure per eliminare il lisinopril (es. emesi, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e sodio solfato). Il lisinopril può essere rimosso dalla circolazione generale per emodialisi (vedere paragrafo 4.4). Se la bradicardia è resistente alla terapia è indicato un pacemaker. È necessario monitorare con frequenza i segni vitali, gli elettroliti sierici e le concentrazioni della creatinina.

Sintomi addizionali del sovradosaggio da idroclorotiazide sono aumento della diuresi, depressione della coscienza (incl. coma), convulsioni, paresi, aritmie cardiache e insufficienza renale.

La bradicardia o le reazioni vagali estensive devono essere trattate con somministrazione di atropina.

Se è stata somministrata anche digitale, l'ipokaliemia può accentuare le aritmie cardiache.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori e diuretici, codice ATC: C09BA03.

LISINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici è una associazione di lisinopril, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, e idroclorotiazide, un diuretico tiazidico. Entrambi i componenti hanno una modalità d'azione complementare, ed esercitano un effetto antiipertensivo additivo.

### *Lisinopril*

Lisinopril è un inibitore della peptidil dipeptidasi. Esso inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), che catalizza la conversione dell'angiotensina I al peptide vasocostrittore, angiotensina II. L'angiotensina II stimola anche la secrezione dell'aldosterone nella corteccia surrenale. L'inibizione dell'ACE causa diminuzione delle concentrazioni di angiotensina II nel plasma la quale porta a minore attività vasocostrittrice e minore secrezione dell'aldosterone. Quest'ultimo può portare ad un aumento della concentrazione del potassio sierico.

Sebbene si pensi che il meccanismo attraverso il quale il lisinopril abbassi la pressione sanguigna sia principalmente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, si è dimostrato che il lisinopril ha anche un effetto antipertensivo nei pazienti con ipertensione da bassa renina. L'ACE è identico alla chininasi II, un enzima che degrada la bradichinina. La bradichinina è un potenziale peptide vasodilatatore, e non è stato ancora spiegato fino a che punto il livello aumentato giochi un ruolo negli effetti terapeutici del lisinopril.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

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

### *Idroclorotiazide*

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico che agisce attraverso l'inibizione del riassorbimento di sodio nel segmento diluente corticale dei tubuli renali. Ciò aumenta l'escrezione di sodio e di cloruri nelle urine e, in misura minore, l'escrezione del potassio e del magnesio aumentando così la diuresi ed esercitando un effetto antiipertensivo.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa  $\geq 50\ 000$  mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (*risk-set sampling*). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato ( $\sim 25\ 000$  mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta ( $\sim 100\ 000$  mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

Quando viene associata ad altri antiipertensivi, può verificarsi una riduzione additiva della pressione sanguigna.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### ***Lisinopril***

#### **Assorbimento**

A seguito della somministrazione orale di lisinopril, si ottengono le concentrazioni sieriche massime entro circa 7 ore, sebbene nei pazienti con infarto del miocardio acuto ci sia stata una tendenza ad un piccolo ritardo del tempo necessario a raggiungere le concentrazioni sieriche massime. In base al recupero urinario, la misura media di assorbimento del lisinopril è approssimativamente del 25% con una variabilità tra i pazienti del 6-60% nell'intervallo di dosi studiato (5-80 mg). Nei pazienti con insufficienza cardiaca la biodisponibilità assoluta è ridotta approssimativamente del 16%. L'assorbimento del lisinopril non è influenzato dalla presenza di cibo.

#### **Distribuzione**

Il lisinopril sembra non essere legato alle proteine sieriche tranne che all'enzima di conversione dell'angiotensina circolante (ACE). Studi nei ratti indicano che il lisinopril passa scarsamente attraverso la barriera ematoencefalica.

### Eliminazione

Lisinopril non è sottoposto al metabolismo ed è escreto interamente immodificato nelle urine. A dosi multiple, lisinopril mostra un'emivita effettiva di accumulo di 12,6 ore. La clearance del lisinopril nei soggetti sani è approssimativamente di 50 ml/min. La diminuzione delle concentrazioni sieriche mostra una fase terminale prolungata, che non contribuisce all'accumulo di principio attivo. Questa fase terminale probabilmente rappresenta un legame saturabile con gli ACE e non è proporzionale alla dose.

### *Compromissione epatica*

La compromissione della funzionalità epatica in pazienti con cirrosi ha causato una diminuzione nell'assorbimento del lisinopril (circa del 30% come determinato dal recupero urinario) ma un aumento nella esposizione (approssimativamente del 50%) rispetto a soggetti sani dovuta a una diminuzione della clearance.

### *Compromissione renale*

Una funzionalità renale compromessa diminuisce l'eliminazione del lisinopril, che è escreto attraverso i reni, ma questa diminuzione diventa clinicamente importante solo quando la velocità di filtrazione glomerulare è al di sotto dei 30 ml/min. Nella compromissione renale da media a moderata (clearance della creatinina 30-80 ml/min) l'AUC media è aumentata solo del 13% mentre è stato osservato un aumento di 4,5 volte dell'AUC media nel caso di grave compromissione renale (clearance della creatinina 5-30 ml/min).

Il lisinopril può essere rimosso attraverso la dialisi. Durante 4 ore di emodialisi, le concentrazioni di lisinopril nel plasma diminuiscono in media del 60% con una clearance dialitica tra 40 e 55 ml/min.

### *Insufficienza cardiaca*

Rispetto ai soggetti sani, i pazienti con insufficienza cardiaca hanno una esposizione maggiore al lisinopril (un aumento dell'AUC in media del 125%), ma sulla base del recupero urinario del lisinopril, c'è un assorbimento ridotto approssimativamente del 16% rispetto ai pazienti sani.

### *Popolazione anziana*

Rispetto ai soggetti giovani, i pazienti anziani mostrano concentrazioni più alte nel plasma e valori più alti dell'AUC (aumentati di circa il 60%).

### **Idroclorotiazide**

Se si monitorano i livelli del plasma per almeno 24 ore, si osserva la variazione dell'emivita tra 5,6 e 14,8 ore. Almeno il 61% della dose somministrata è eliminata immodificata entro 24 ore. Gli effetti diuretici cominciano entro le 2 ore seguenti la somministrazione orale, la concentrazione plasmatica massima è raggiunta dopo 4 ore. La durata dell'effetto è di 6-12 ore. L'idroclorotiazide passa la placenta ma non la barriera ematoencefalica.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati pre-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, tossicità per dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno.

In studi sugli animali gli ACE inibitori influiscono sull'ultima fase dello sviluppo fetale, causando morte fetale e difetti congeniti, interessando in particolare il cranio. Sono state segnalate anche fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e pervietà del dotto arterioso.

Queste anomalie dello sviluppo si pensa possano essere in parte dovute all'azione diretta degli ACE inibitori sul sistema renina-angiotensina fetale e in parte dovute a ischemia derivante dall'ipotesione materna e dalla diminuzione del flusso sanguigno nella placenta fetale e apporto di ossigeno e nutrienti al feto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo  
Calcio idrogeno fosfato diidrato  
Amido di mais pregelatinizzato  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister (PVC/PVDC-Alluminio). I blister sono trasparenti.  
Contenitore per compresse (PP) con essiccante e chiusura a scatto (LDPE).

### *Confezioni:*

Blister in PVC/PVDC-Al: 14 compresse.  
Contenitore in PP: 30 e 100 compresse.

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DOC Generici S.r.l.  
Via Turati 40  
20121 Milano  
Italia

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

038706040 - "20 mg/12.5 mg compresse" 14 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038706053 - "20 mg/12.5 mg compresse" 30 compresse in contenitore Pp  
038706065 - "20 mg/12.5 mg compresse" 100 compresse in contenitore Pp

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Maggio 2009.  
Data del rinnovo più recente: Febbraio 2012.

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Marzo 2019