

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zestoretic 20 mg + 12,5 mg compresse.

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene:

principi attivi: lisinopril diidrato 21,8 mg (equivalente a 20 mg di lisinopril anidro) + idroclorotiazide 12,5 mg.

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

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Compresse.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zestoretic è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti per i quali è appropriata una terapia di associazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ipertensione essenziale

Il dosaggio usuale è di una compressa somministrata una volta al giorno. Come per altri farmaci somministrati una volta al giorno Zestoretic deve essere assunto circa alla stessa ora.

In generale se l'effetto terapeutico desiderato non viene ottenuto entro 2-4 settimane il dosaggio può essere aumentato a 2 compresse somministrate in una singola dose giornaliera.

Dosaggio nell'insufficienza renale

I tiazidici possono risultare diuretici inappropriati per l'uso in pazienti con compromissione renale e sono inefficaci a valori di clearance della creatinina di 30 ml/min o inferiori (cioè in presenza di insufficienza renale moderata o grave). Zestoretic non si deve utilizzare come terapia iniziale in pazienti con insufficienza renale.

In pazienti con clearance della creatinina >30 e <80 ml/min Zestoretic deve essere utilizzato solo dopo titolazione dei singoli componenti.

Quando impiegato da solo, la dose iniziale di lisinopril raccomandata nell'insufficienza renale lieve è di 5-10 mg.

Terapia diuretica precedente

Dopo la dose iniziale di Zestoretic si può avere ipotensione sintomatica; ciò è più probabile che accada in pazienti ipovolemici e/o sodio depleti in conseguenza di una precedente terapia diuretica. La terapia diuretica deve essere sospesa per 2-3 giorni prima di iniziare la terapia con Zestoretic. Se ciò non fosse possibile, il trattamento deve essere iniziato con lisinopril da solo, alla dose di 5 mg.

Bambini

Non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia di Zestoretic nei bambini.

Uso negli anziani

Negli studi clinici l'efficacia e la tollerabilità del lisinopril e dell'idroclorotiazide somministrate insieme erano simili sia negli anziani che nei pazienti ipertesi più giovani.

Lisinopril, entro un range di dosaggio giornaliero di 20-80 mg, è stato egualmente efficace nei pazienti ipertesi anziani (65 anni o più) e in quelli non anziani. In pazienti ipertesi anziani la monoterapia con lisinopril è stata efficace nel ridurre la pressione arteriosa diastolica come quella con idroclorotiazide o atenololo.

Negli studi clinici, l'età non ha influenzato la tollerabilità di lisinopril.

4.3 Controindicazioni

Anuria.

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Storia di angioedema correlato ad un trattamento precedente con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e in pazienti con angioedema ereditario o idiopatico.

Ipersensibilità ad altri farmaci sulfamidico-derivati.

Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere sezione 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Ipotensione e squilibrio idro/elettrolitico

Come con tutte le terapie antipertensive, in alcuni pazienti può verificarsi ipotensione sintomatica. Questo è stato osservato raramente in pazienti con ipertensione non complicata, ma è più probabile in presenza di squilibrio idrico o elettrolitico, ad es. riduzione della volemia, iponatremia, alcalosi ipocloremica, ipomagnesemia o ipokaliemia, alterazioni che possono verificarsi a causa di una precedente terapia diuretica, per restrizione salina nella dieta, per dialisi o durante episodi intercorrenti di diarrea o vomito. In tali pazienti si devono effettuare controlli periodici degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati.

In pazienti a rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'adattamento della dose devono essere attentamente monitorati.

Particolare considerazione deve essere posta quando la terapia è somministrata a pazienti con cardiopatia o cerebropatia ischemica, dato che un'eccessiva caduta della pressione arteriosa potrebbe provocare un infarto miocardico o un evento cerebrovascolare.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in clinostatismo e, se necessario, infuso con soluzione fisiologica per via endovenosa. Una risposta ipotensiva transitoria non costituisce una controindicazione ad ulteriori dosi di farmaco. Con il ripristino di un volume ematico efficace e della pressione arteriosa si può ristabilire la terapia ad un dosaggio ridotto; altrimenti è possibile usare singolarmente l'uno o l'altro componente dell'associazione. Come per gli altri vasodilatatori, Zestoretic deve essere somministrato con cautela ai pazienti con stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

Chirurgia/anestesia

In pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore o durante anestesia con agenti che producono ipotensione, lisinopril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria al rilascio compensatorio di renina. Qualora si verifichi ipotensione attribuibile a tale meccanismo, questa può essere corretta mediante espansione della volemia.

Compromissione della funzione renale

I tiazidici possono non essere i diuretici appropriati nel trattamento di pazienti con compromissione renale e sono inefficaci a valori di clearance della creatinina di 30 ml/min o meno (cioè in presenza di insufficienza renale moderata o grave).

Zestoretic non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina \leq 80 ml/min) finché la titolazione dei singoli componenti non abbia prima dimostrato la necessità dei dosaggi presenti nella compressa dell'associazione.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in monorene, sono stati osservati, con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), incrementi dell'azotemia e della creatininemia di solito reversibili dopo la sospensione della terapia. Questo è vero soprattutto in pazienti con insufficienza renale. Qualora sia presente anche ipertensione renovascolare, vi è un aumentato rischio di insorgenza di grave ipotensione e di insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento dovrebbe essere iniziato sotto stretto controllo medico a basse dosi e dopo adeguata titolazione della dose. Poiché il trattamento con diuretico può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra, la funzione renale dovrebbe essere monitorata durante le prime 4 settimane di terapia con Zestoretic.

Alcuni pazienti ipertesi senza apparenti malattie renali di tipo vascolare hanno sviluppato aumenti solitamente lievi e transitori dell'azotemia e della creatininemia quando lisinopril è stato somministrato in concomitanza ad un diuretico. Qualora si verificasse tale condizione in corso di terapia con Zestoretic l'associazione deve essere sospesa. Il ripristino della terapia è possibile a dosaggio ridotto oppure entrambi i componenti possono essere usati appropriatamente da soli.

In pazienti con grave insufficienza cardiaca la cui funzione renale può dipendere dal sistema renina-angiotensina-aldosterone il trattamento con ACE-inibitori può essere associato ad oliguria e/o azotemia progressiva e, raramente, a insufficienza

renale acuta e/o morte. In questi pazienti, il trattamento con ACE-inibitori deve essere introdotto con particolare cautela.

Epatopatia

I tiazidici devono essere usati con cautela in pazienti con funzione epatica compromessa o un'epatopatia progressiva, in quanto minime alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono precipitare in coma epatico.

Ipersensibilità/angioedema

Angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato riscontrato non comunemente in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso Zestoretic. Ciò può avvenire in un qualunque momento durante la terapia. In tali casi, la somministrazione di Zestoretic deve essere interrotta prontamente e si deve istituire un appropriato monitoraggio per assicurarsi della completa remissione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Anche in quei casi in cui il gonfiore interessasse unicamente la lingua senza distress respiratorio, i pazienti devono essere osservati per un periodo prolungato poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi potrebbe non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati riportati eventi fatali dovuti ad angioedema associato a edema della laringe o della lingua. Nei pazienti con coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe può verificarsi ostruzione delle vie aeree, specialmente nei soggetti con precedenti di interventi chirurgici alle vie aeree. In questi casi deve essere prontamente somministrata una terapia d'emergenza. Ciò può includere la somministrazione di adrenalina e/o misure per il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione medica fino a completa e persistente risoluzione dei sintomi.

Gli inibitori dell'enzima di conversione (ACE-inibitori) causano angioedema con maggior frequenza nei pazienti neri rispetto a quelli non neri.

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

In pazienti che assumono tiazidici, possono verificarsi reazioni di sensibilità con o senza anamnesi positiva per gli episodi allergici o asma bronchiale. Con l'uso di tiazidici è stata riportata esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

Effetti metabolici ed endocrini

La terapia tiazidica può alterare la tolleranza al glucosio; può quindi rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio degli agenti antidiabetici, compresa l'insulina.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e causare aumenti lievi ed intermittenti della calcemia. Un'ipercalcemia marcata può svelare un iperparatiroidismo asintomatico. La terapia tiazidica deve essere sospesa prima che vengano effettuati i test di funzionalità paratiroidea.

Aumenti dei livelli di colesterolo e dei trigliceridi sono stati associati alla terapia diuretica con tiazidici.

In alcuni pazienti il trattamento con tiazidici può precipitare un'iperuricemia e/o gotta. Lisinopril può, tuttavia, indurre un aumento dell'acido urico nelle urine e di conseguenza attenuare l'effetto iperuricemico dell'idroclorotiazide.

Desensibilizzazione

Pazienti che hanno ricevuto ACE-inibitori durante un trattamento desensibilizzante (es. hymenoptera venom) 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.

Pazienti emodializzati

L'uso di Zestoretic non è indicato nei pazienti che richiedono dialisi per insufficienza renale.

Sono state segnalate reazioni anafilattotidi in pazienti soggetti a certe procedure emodialitiche (es. con membrane ad alto flusso AN 69 e durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) eseguite con colonne di destran-solfato) trattati in concomitanza con ACE-inibitori. Per questi pazienti deve essere considerata la possibilità di utilizzare differenti tipi di membrana da dialisi o differenti tipi di agenti antipertensivi.

Razza

Gli inibitori dell'enzima di conversione (ACE-inibitori) causano angioedema con maggior frequenza nei pazienti neri rispetto a quelli non neri.

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 della tosse.

Neutropenia e agranulocitosi

Con altri inibitori dell'enzima di conversione sono state segnalate agranulocitosi ed altre alterazioni della crasi ematica più frequentemente in soggetti con compromissione renale, specie se accompagnate da una collagenopatia e in quelli in terapia con immunosoppressori.

I dati dai trial clinici non sono sufficienti ad escludere che il lisinopril non causi agranulocitosi. Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati rari casi di leucopenia/neutropenia e di depressione del midollo osseo, nei quali una relazione causale con il lisinopril non può essere esclusa. Nei pazienti con patologie del collagene vascolare e malattie renali deve essere preso in considerazione un periodico monitoraggio della conta dei globuli bianchi e i pazienti stessi devono

essere avvertiti di segnalare immediatamente qualsiasi indicazione di infezione che può essere segno di neutropenia.

Stenosi aortica/cardiomiopatia ipertrofica. Gli ACE-inibitori devono essere utilizzati con estrema cautela.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

La deplezione di potassio indotta dai diuretici tiazidici viene in genere attenuata dall'effetto risparmiatore di potassio del lisinopril.

L'uso di integratori di potassio, agenti risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, può condurre ad un significativo aumento del potassio sierico, specie in pazienti con funzione renale compromessa. Se l'impiego concomitante di Zestoretic e di qualsiasi di questi agenti è ritenuto appropriato, essi debbono essere utilizzati con cautela e con frequenti controlli del potassio sierico.

Litio

Il litio generalmente non deve essere somministrato con i diuretici o con gli ACE-inibitori.

Gli agenti diuretici e gli ACE-inibitori riducono la clearance renale del litio, comportandone un rischio elevato di tossicità. Prima di usare prodotti contenenti litio, consultare i relativi Riassunti delle caratteristiche del prodotto.

Oro

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

Altri agenti antipertensivi

L'uso concomitante di questi farmaci può aumentare l'effetto antipertensivo.

Altri farmaci

L'indometacina può diminuire l'efficacia antipertensiva del lisinopril e dell'idroclorotiazide somministrati contemporaneamente. Co-somministrazione con FANS: quando ACE inibitori sono somministrati simultaneamente con farmaci anti-infiammatori non steroidei (per es. inibitori selettivi della Cox 2, acido acetil salicilico a partire da 325 mg/die e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto anti-ipertensivo.

L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico specialmente in pazienti con pre-esistente compromessa funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente negli anziani. I pazienti devono essere

adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante.

I tiazidici possono aumentare la sensibilità alla tubocurarina.

Allopurinolo, agenti citostatici e immunosoppressivi se somministrati insieme ad ACE-inibitori possono aumentare il rischio di leucopenia.

Interazioni farmacologiche potenziali

Altri agenti antipertensivi: possono aversi effetti additivi.

Quando somministrati insieme, i seguenti farmaci possono interagire con i diuretici tiazidici: Alcool - Barbiturici - Narcotici: può verificarsi un potenziamento del calo pressorio in ortostatismo. Farmaci antidiabetici (agenti orali e insulina): può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio di farmaci antidiabetici.

Corticosteroidi, ACTH: intensificata deplezione elettrolitica specialmente ipopotassiemia.

Amine pressorie (ad es. adrenalina): è possibile una diminuita risposta alle amine pressorie, ma non tale da precluderne l'uso.

4.6 Gravidanza e allattamento

Uso in gravidanza

Zestoretic è controindicato nel secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere sezione 4.3). L'uso di Zestoretic non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza. Qualora si accerti una gravidanza in atto, la somministrazione di lisinopril deve essere interrotta appena possibile.

Gli ACE-inibitori possono causare morbilità e mortalità fetale e neonatale se somministrati a donne durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza. L'uso di ACE-inibitori durante tale periodo è stato associato a danno fetale e neonatale comprendente ipotensione, insufficienza renale, iperkaliemia e/o ipoplasia cranica del neonato. Si è verificata oligodramniosi materna, che presumibilmente rappresenta una diminuita funzione renale a carico del feto e che può dare luogo a contrattura degli arti, deformazioni cranio-facciali e sviluppo polmonare ipoplastico.

In quei rari casi in cui l'uso durante la gravidanza sia ritenuto essenziale, qualora fosse avvenuta un'esposizione a Zestoretic durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza devono essere effettuate ecografie seriali seriate per verificare le condizioni intra-amniotiche. Nel caso in cui si riscontri oligodramniosi, lisinopril deve essere sospeso a meno che non venga considerato salvavita per la madre.

Medici e pazienti debbono essere consci tuttavia che l'oligodramniosi può anche risultare evidente solo dopo che si è instaurato un danno irreversibile per il feto.

I neonati le cui madri hanno assunto lisinopril, devono essere strettamente osservati per ciò che riguarda ipotensione, oliguria ed iperkaliemia.

Lisinopril, che attraversa la placenta, è stato rimosso dal circolo neonatale per mezzo di dialisi intraperitoneale con qualche beneficio clinico e teoricamente può essere rimosso tramite plasmferesi.

Queste reazioni avverse per l'embrione ed il feto non sembrano aver luogo da esposizione agli ACE-inibitori limitata al primo trimestre. Uno studio epidemiologico retrospettivo ha suggerito che l'esposizione materna agli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina durante il primo trimestre di gravidanza, può portare ad un aumento del rischio di malformazioni, particolarmente sul sistema cardiovascolare e nervoso centrale. Se lisinopril viene usato durante il primo trimestre di gravidanza, le pazienti devono essere informate dei potenziali rischi per il feto.

L'uso continuativo di diuretici in donne gravide sane non è raccomandato ed espone la madre ed il feto ad un rischio non necessario tra cui ittero neonatale, trombocitopenia ed inoltre sono possibili anche altre reazioni avverse che sono state riscontrate negli adulti.

Non vi è esperienza di rimozione dell'idroclorotiazide, che attraversa la placenta, dalla circolazione neonatale.

Allattamento

Non è noto se lisinopril venga secreto nel latte materno; i tiazidici comunque passano nel latte materno. A causa delle possibili gravi reazioni provocate da idroclorotiazide nei bimbi allattati al seno, si deve decidere se sia più opportuno sospendere l'allattamento o Zestoretic, tenendo in considerazione l'importanza del farmaco per la madre.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici

Zestoretic è generalmente ben tollerato. Negli studi clinici, gli effetti indesiderati sono stati in genere di natura lieve e transitoria; nella maggior parte dei casi non è stato necessario interrompere la terapia. Gli effetti indesiderati che sono stati osservati sono stati limitati a quelli riferiti precedentemente con lisinopril o idroclorotiazide.

Uno degli effetti indesiderati di più frequente riscontro clinico è stato il capogiro che in genere ha risposto alla riduzione del dosaggio e raramente ha reso necessaria l'interruzione della terapia.

Altri effetti indesiderati sono stati: cefalea, tosse secca, faticabilità e ipotensione inclusa l'ipotensione ortostatica.

Ancora meno comuni sono stati: diarrea, nausea, vomito, secchezza delle fauci, rash, gotta, palpitazioni, disturbi toracici, crampi muscolari e debolezza, parestesia, astenia, impotenza, insufficienza renale acuta e sincope.

Post Marketing

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

Disturbi del sistema ematico e linfatico

Rari: anemia.

Molto rari: depressione midollare ossea, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi, anemia emolitica.

Disturbi endocrini

Rari: secrezione inappropriata di ormone antidiuretico.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comuni: gotta.

Rari: iperglicemia, ipokaliemia, iperuricemia, iperkaliemia.

Disturbi del sistema nervoso e psichiatrici

Comuni: capogiri, cefalea, parestesia.

Rari: disturbi olfattivi.

Non comuni: sintomi depressivi.

Disturbi cardiaci e vascolari

Comuni: effetti ortostatici (inclusa ipotensione), sincope.

Non comuni: palpitazioni.

Disturbi respiratori, del torace e del mediastino

Comuni: tosse.

Disturbi gastrointestinali

Comuni: diarrea, nausea, vomito.

Non comuni: secchezza delle fauci.

Rari: pancreatite.

Molto rari: angioedema intestinale.

Disturbi epatobiliari

Molto rari: epatite sia epatocellulare che colestatica, ittero, insufficienza epatica.

Molto raramente è stato riportato che in alcuni pazienti i casi di epatite sono progrediti in insufficienza epatica. I pazienti che ricevono Zestoretic nei quali si manifestano ittero o aumento marcato degli enzimi epatici, devono interrompere il trattamento con Zestoretic e ricevere un appropriato controllo medico.

Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo

Comuni: rash.

Non comuni: ipersensibilità/edema angioneurotico: edema angioneurotico della faccia, estremità, labbra, lingua, glottide e/o della laringe (vedere sezione 4.4).

Molto rari: pseudolinfoma cutaneo.

E' stata riportata una sintomatologia complessa che può includere uno o più dei seguenti: febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, positività degli anticorpi antinucleari (ANA), aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES), eosinofilia e leucocitosi, rash, fotosensibilità e altre manifestazioni dermatologiche.

Disturbi muscoloscheletrici del tessuto connettivo e delle ossa

Comuni: crampi muscolari.

Rari: debolezza muscolare.

Disturbi del sistema riproduttivo e del seno

Comuni: impotenza.

Disturbi generali e al sito di somministrazione

Comuni: affaticamento, astenia.

Non comuni: oppressione toracica.

Esami di laboratorio

Comuni: aumento dell'urea nel sangue, aumento della creatinina sierica, aumento degli enzimi epatici, diminuzione dell'emoglobina.

Non comuni: diminuzione dell'ematocrito.

Rari: aumento della bilirubina sierica.

Altri effetti indesiderati che sono stati riportati con i componenti e che possono essere potenziali effetti indesiderati di Zestoretic sono:

Idroclorotiazide

Anoressia, irritazione gastrica, stipsi, ittero (ittero colostatico intraepatico), pancreatite, scialoadenite, vertigine, xantopsia, leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, anemia emolitica, porpora, fotosensibilità, orticaria, angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea), febbre, esantema, difficoltà respiratoria inclusa polmonite ed edema polmonare, reazioni anafilattiche, iperglicemia, glicosuria, iperuricemia, squilibri elettrolitici incluso iponatriemia, ipomagnesiemia, spasmo muscolare, agitazione, transitorio offuscamento della visione, disfunzione renale e nefrite interstiziale.

In rarissimi casi può insorgere sindrome di Stevens-Johnson.

In casi isolati: alcalosi ipocloremica, ipercalcemia, quest'ultima che rende necessari accertamenti diagnostici per evidenziare un possibile iperparatiroidismo. Sono possibili aritmie cardiache e ipotensione ortostatica, eventualmente potenziata da alcool, barbiturici, ipnotici e sedativi.

Lisinopril

Infarto miocardico o evento cerebrovascolare forse secondari ad un'eccessiva ipotensione in pazienti a rischio elevato, tachicardia, dolore addominale e indigestione, alterazioni dell'umore, confusione mentale e vertigini; come con altri ACE-inibitori sono state riscontrate alterazioni del gusto e disturbi del sonno; broncospasmo, rinite, sinusite, alopecia, orticaria, diaforesi, prurito, psoriasi e gravi alterazioni cutanee incluso pemfigo, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson ed eritema multiforme; iponatremia, uremia, oliguria/anuria, disfunzione renale, insufficienza renale acuta, pancreatite, epatite (epatocellulare o colostatica) e ittero. Molto raramente, è stato riportato che in alcuni pazienti lo sviluppo di epatite come effetto indesiderabile è progredito sino al manifestarsi di insufficienza epatica. I pazienti che ricevono Zestoretic e che sviluppano ittero o un marcato innalzamento degli enzimi epatici devono interrompere Zestoretic e

ricevere un appropriato trattamento medico. Raramente è stata riportata anemia emolitica.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche riguardo il trattamento di un sovradosaggio di Zestoretic.

Il trattamento è sintomatico e di supporto. La terapia con Zestoretic deve essere interrotta ed il paziente tenuto sotto stretta osservazione. Le misure terapeutiche dipendono dalla natura e dalla gravità dei sintomi. Dovrebbero essere adottate misure per prevenire l'assorbimento e per accelerare l'eliminazione del farmaco.

Lisinopril

Gli effetti più rilevanti da sovradosaggio sono l'ipotensione, le alterazioni del quadro elettrolitico e l'insufficienza renale. In caso di ipotensione grave il paziente deve essere posto in posizione da shock e deve essere somministrata rapidamente soluzione fisiologica per infusione endovenosa. Si può considerare il trattamento con angiotensina II (se disponibile). Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono essere rimossi dalla circolazione con emodialisi. Evitare l'impiego di membrane da dialisi in poliacrilonitrile ad alto flusso. Gli elettroliti sierici e la creatinina vanno monitorati frequentemente.

Idroclorotiazide

I segni e sintomi più comunemente osservati sono quelli causati dalla deplezione degli elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatriemia) e dalla disidratazione quale risultato di un'eccessiva diuresi.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori, associazioni – ACE-inibitori e diuretici.
Codice ATC: C09BA03

Zestoretic è l'associazione a dosi fisse di lisinopril un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) ed idroclorotiazide, un diuretico tiazidico. Entrambi i componenti hanno meccanismi d'azione complementari ed esercitano un effetto antiipertensivo additivo.

Quando associato ad altri agenti antipertensivi, si può verificare un'ulteriore diminuzione della pressione arteriosa.

Lisinopril è un inibitore della peptidil dipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II peptide vasocostrittore.

L'angiotensina II stimola anche la secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenalica. L'inibizione dell'ACE dà luogo a una riduzione delle concentrazioni di angiotensina II con conseguente diminuzione di attività vasopressoria e secrezione di aldosterone. Quest'ultima riduzione può causare un innalzamento della concentrazione del potassio sierico.

Benchè il meccanismo attraverso cui il lisinopril riduce la pressione arteriosa sembra essere soprattutto la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, lisinopril risulta essere efficace anche nei pazienti con ipertensione a bassa renina. L'ACE è identico alla chininasi II, un enzima che degrada la bradichinina. Rimane ancora da chiarire se un aumento dei livelli di bradichinina, un potente vasodilatatore, abbia un ruolo nell'effetto terapeutico di lisinopril.

L'idroclorotiazide è un agente diuretico ed antipertensivo. Esercita la sua azione antipertensiva sul meccanismo di riassorbimento elettrolitico del tubulo renale distale ed aumenta in misura equivalente l'escrezione di cloruri e di sodio. La natriuresi può essere accompagnata da perdita di potassio e di bicarbonati. Il meccanismo dell'effetto anti ipertensivo dei diuretici tiazidici non è noto. I tiazidici di solito non influenzano la pressione arteriosa normale. La somministrazione concomitante di altri farmaci antiipertensivi dà luogo ad una riduzione pressoria additiva.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di lisinopril e idroclorotiazide ha effetti scarsi o nulli sulla biodisponibilità di entrambi i farmaci. L'associazione preconstituita è bioequivalente ai due farmaci somministrati contemporaneamente.

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 di lisinopril è di circa il 25%, con una variabilità interpaziente di 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

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

Eliminazione

Lisinopril non viene metabolizzato e viene escreto completamente immodificato per via renale. Dopo dosi multiple, lisinopril mostra una emivita di accumulo di 12,6 ore. La clearance di lisinopril nei soggetti sani è di circa 50 ml/min. La riduzione delle concentrazioni sieriche mostra una fase terminale prolungata che non

contribuisce all'accumulo del farmaco. 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), ma un aumento dell'esposizione (circa il 50%) rispetto ai soggetti sani, dovuta ad una diminuzione della clearance.

Insufficienza renale

Una funzione renale alterata riduce l'eliminazione di lisinopril, che viene escreto per via renale, ma questa riduzione diventa clinicamente importante solo quando la velocità di filtrazione glomerulare è inferiore a 30 ml/min.

Parametri farmacocinetici di lisinopril in relazione alla funzione renale nei differenti gruppi di pazienti dopo somministrazione di un multiplo della dose da 5 mg.

Funzione renale	N	Cmax (ng/ml)	Tmax (ore)	AUC (0-24 ore) (ng/ora/ml)	t1/2 (ore)
Misurata con clearance della creatinina					
> 80 ml/min	6	40,3	6	492+/-172	6,0+/-1,1
30-80 ml/min	6	36,6	8	555+/-364	11,8+/-1,9
5-30 ml/min	6	106,7	8	2228+/-938	19,5+/-5,2

Con una clearance della creatinina di 30-80 ml/min, l'AUC media aumentava solo del 13%, mentre si osservava un aumento di 4-5 volte con clearance della creatinina 5-30 ml/min.

Lisinopril può essere rimosso tramite dialisi. Durante un'emodialisi di 4 ore, le concentrazioni plasmatiche di 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 a lisinopril (un aumento dell'AUC in media del 125%), ma sulla base del recupero urinario di 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%).

Idroclorotiazide

Con il monitoraggio dei livelli plasmatici per almeno 24 ore, si è osservato che l'emivita plasmatica variava in un range di 5,6-14,8 ore.

Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immodificata entro 24 ore. Dopo somministrazione orale di idroclorotiazide l'effetto diuretico inizia entro 2 ore, raggiunge il picco in circa 4 ore e dura da 6 a 12 ore. L'idroclorotiazide attraversa la barriera placentare ma non quella ematoencefalica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Lisinopril

La sicurezza del lisinopril è stata studiata esaurientemente negli animali da laboratorio. La DL₅₀ orale di lisinopril era superiore ai 20 g/kg in topi e ratti.

Sembra che la tossicità del lisinopril in ratti e cani sia correlata principalmente ad una esasperazione degli effetti farmacologici. C'era un ampio divario fra la dose terapeutica per l'uomo e le dosi tossiche per gli animali.

Il rapporto della dose non tossica per i cani (5 mg/kg/die) rispetto a quella raccomandata per l'uomo di 40 mg/die era in questa specie sensibile 6 volte maggiore.

Nell'uomo, con una dose di 40 mg/die, si raggiungeva una concentrazione plasmatica massima di 468 ng/ml, notevolmente inferiore agli 11.370 ng/ml del livello plasmatico determinato da una dose nefrotossica nei cani.

I principali segni di tossicità nei cani erano correlati alle alterazioni della funzione renale (concentrazioni elevate di azotemia e creatininemia), talvolta associate a degenerazione dei tubuli renali. Quest'ultima non è stata osservata nei ratti, anche se sono stati rilevati aumenti dell'azotemia. Queste modificazioni della funzione renale rappresentano probabilmente variazioni pre-renali dell'azotemia farmacologica correlata all'attività farmacologica del lisinopril. Un apporto salino supplementare migliora o previene la tossicità del lisinopril nei ratti così come nei cani, ad ulteriore sostegno dell'ipotesi di una tossicità basata sul meccanismo di azione.

Carcinogenesi, mutagenesi e studi sulla fertilità

Non sono stati evidenziati effetti oncogenici quando lisinopril è stato somministrato per 105 settimane a ratti maschi e femmine a dosaggi fino a 90 mg/kg/die (circa 110 volte la dose massima giornaliera raccomandata per l'uomo). Lisinopril è stato anche somministrato per 92 settimane a topi (maschi e femmine) a dosi fino a 135 mg/kg/die (circa 170 volte la dose massima giornaliera raccomandata per l'uomo) e non ha mostrato alcun segno di carcinogenicità. Lisinopril non ha mostrato proprietà mutagene nel test mutageno microbico di Ames con o senza attivazione metabolica. E' risultato negativo in un'analisi di mutazione precoce che utilizza

cellule di polmone di criceto cinese. Lisinopril non ha prodotto rotture del filamento singolo del DNA in un'analisi in vitro di eluzione alcalina in epatociti di ratto. Il lisinopril non ha prodotto, inoltre, aumento delle aberrazioni cromosomiche in un test in vitro su cellule ovariche di criceto cinese e in uno studio in vivo sul midollo osseo di topo. Non si sono verificati effetti avversi sulla capacità riproduttiva in maschi e femmine di ratti trattati con dosi di lisinopril fino a 300 mg/kg/die.

Teratogenesi

Lisinopril non si è dimostrato teratogeno nel topo trattato con dosi fino a 1000 mg/kg/die (1250 volte la dose massima giornaliera raccomandata per l'uomo) dal 6° al 15° giorno di gestazione.

Non si è verificato un aumento di riassorbimenti fetali con dosi inferiori a 100 mg/kg; a dosi di 1000 mg/kg ciò è stato prevenuto da un apporto supplementare di sale. Non si è verificata fetotossicità o teratogenicità in ratti trattati con dosi di lisinopril fino a 300 mg/kg/die (375 volte la dose massima raccomandata) dal 6° al 17° giorno di gestazione.

In ratti che avevano ricevuto lisinopril dal 15° giorno di gestazione fino ad oltre il 21° giorno post-partum, si è verificato un aumento dell'incidenza delle morti dei nati fra il 2° e il 7° giorno post-partum. Inoltre il 21° giorno post-partum il peso medio corporeo dei nati risultò inferiore. Con un apporto supplementare di sale alla madre non si è verificato né l'aumento delle morti né una diminuzione ponderale nei nati. Nei conigli, lisinopril non ha mostrato teratogenicità quando somministrato durante l'intero periodo organogenetico a dosaggi fino a 1 mg/kg/die in presenza di un apporto supplementare di sale.

Quest'ultimo è stato usato per eliminare gli effetti tossici nella madre e consentire una valutazione del potenziale teratogeno al più alto livello di dosaggio possibile. Si è osservato che il coniglio è estremamente sensibile agli inibitori dell'enzima di conversione (captopril ed enalapril) mostrando effetti materno e feto-tossici a livelli di dosaggio uguali o inferiori a quelli terapeutici raccomandati per l'uomo.

Nei conigli la fetotossicità si è verificata con un aumento di incidenza di riassorbimento fetale a dosi di 1 mg/kg/die di lisinopril e con un aumento di incidenza di ossificazione incompleta alla più bassa dose testata (0,1 mg/kg/die). Una singola dose di 15 mg/kg/die di lisinopril somministrata per via endovenosa a femmine gravide di coniglio durante il 16°, 21° e 26° giorno di gestazione provocò dall'88 al 100% di morti fetali.

Idroclorotiazide

In studi di tossicologia acuta e cronica è stato osservato che l'idroclorotiazide presenta una tossicità relativamente bassa. In studi di tossicologia animale acuta la DL₅₀ nei topi è stata maggiore di 10 g/kg in sospensione per os.

I cani tollerarono almeno 2 g/kg per os senza segni di tossicità. L'idroclorotiazide è stato somministrato in ratti in uno studio di due cucciolate, nel topo in uno studio di 2 generazioni e in conigli con test di gravidanza positivo. Nessuno di questi studi ha mostrato effetti teratogeni dell'idroclorotiazide.

La prole cresciuta fino allo svezzamento o alla maturità non ha mostrato segni di effetti correlabili al trattamento.

Carcinogenesi, mutagenesi e studi sulla fertilità.

L'idroclorotiazide è attualmente in studio nell'US Carcinogenesis Testing Program. L'idroclorotiazide non ha mostrato proprietà mutagene in vitro, nel test mutageno microbico di Ames a concentrazioni massime di 5 mg/piastra utilizzando ceppi TA98 e TA100. Campioni di urine di pazienti trattati con idroclorotiazide non hanno mostrato attività mutagena nel test di Ames. E' stata misurata sull'*Aspergillus nidulans* la capacità di alcuni farmaci di indurre la non-disgiunzione e il crossing-over. Un elevato numero di farmaci, tra cui l'idroclorotiazide, hanno indotto la non-disgiunzione.

Teratogenesi

Studi sulla riproduzione nel coniglio, nel topo e nel ratto con dosi fino a 100 mg/kg/die (50 volte la dose massima per l'uomo) non hanno mostrato alcuna evidenza di anomalie esterne del feto dovute all'idroclorotiazide.

L'idroclorotiazide somministrato in uno studio di due generazioni in ratti a dosi di 4-5-6 mg/kg/die (circa 1-2 volte la dose massima raccomandata nell'uomo) non ha alterato la fertilità o prodotto anomalie della prole alla nascita.

Lisinopril/idroclorotiazide

La somministrazione di lisinopril con idroclorotiazide determina risposte tossiche a dosi più basse rispetto a quelle osservate con ciascun composto somministrato da solo. Dato che la tossicità di ciascun componente è dovuta alla sua attività terapeutica (ipotensione) e dato che si verifica un incremento della attività farmacologica del lisinopril quando somministrato in associazione a diuretici (idroclorotiazide), l'incremento della tossicità con i due farmaci era stata prevista. Benchè a dosi elevate sia stato osservato un potenziamento della tossicità secondario al potenziamento dell'effetto farmacologico, non c'è motivo di prevedere nell'uomo una risposta tossica a dosi terapeutiche di entrambi i farmaci. La sicurezza del lisinopril e dell'idroclorotiazide somministrati in associazione a dosaggi terapeutici è stata dimostrata negli studi clinici. Lisinopril in associazione all'idroclorotiazide non ha mostrato proprietà mutagene in un test mutageno microbico che utilizzava *Salmonella typhimurium* (test di Ames) o *Escherichia coli* con o senza attivazione o in un test di mutazione che utilizzava cellule polmonari di criceto cinese. Lisinopril-idroclorotiazide non ha prodotto rotture della monoelica del DNA nel liquido di eluzione alcalina nel test in vitro con epatociti di ratto. Inoltre, non ha prodotto aumenti di aberrazione cromosomica nel test in vitro su cellule ovariche di criceto cinese o nello studio in vivo del midollo osseo del topo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo, calcio fosfato dibasico diidrato, amido di mais, amido pregelatinizzato, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare le compresse nell'astuccio per tenerle al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC e alluminio

Confezione da 14 compresse.

Confezione da 28 compresse.*

Confezione da 42 compresse.*

* confezioni non in commercio.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Non è richiesta alcuna precauzione speciale

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A.

Palazzo Volta, Via F. Sforza - Basiglio (MI)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZESTORETIC 20 mg + 12,5 mg compresse 14 compresse A.I.C. 027482013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

29.01.1992/02.2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2009