SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
2009 -05- 04

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LisiHEXAL 20 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 21,77 mg lizynoprylu dwuwodnego, co odpowiada 20 mg lizynoprylu (*Lisinoprilum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Jasnoczerwone, okrągłe, wypukłe tabletki z rowkiem ułatwiającym przełamywanie na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze samoistne i naczyniowo-nerkowe, niezależnie od stopnia nasilenia.
  Lizynopryl może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipotensyjnymi.
- Zastoinowa niewydolność serca
  Lizynopryl może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potasu oraz, w razie konieczności, z pochodnymi naparstnicy. Leczenie lizynoprylem należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską (w przypadku ciężkiej niewydolności krążenia w warunkach szpitalnych).
- Ostry zawał serca u pacjentów stabilnych hemodynamicznie bez wstrząsu kardiogennego z ciśnieniem tętniczym krwi powyżej 100 mmHg.
  Podawanie lizynoprylu można rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca w celu zapobiegania wystąpieniu późniejszej dysfunkcji lewej komory lub niewydolności serca oraz poprawy ogólnej przeżywalności chorych. Pacjenci powinni otrzymywać w razie potrzeby leki przeciwzakrzepowe, kwas acetylosalicylowy i leki beta-adrenolityczne.
- Mikroalbuminuria w przebiegu cukrzycy
  Lizynopryl jest wskazany u chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą insulinozależną oraz u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą insulinoniezależną i rozpoczynającą się nefropatią cukrzycową w celu zmniejszenia wydalania białka (albuminy) z moczem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy podawany jest doustnie. Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków, w pojedynczej dawce dobowej. Podobnie, jak w przypadku innych leków stosowanych jeden raz na dobę, produkt LisiHEXAL 20 należy przyjmować każdego dnia o tej samej porze.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Nadciśnienie tętnicze

- Pacjenci, którzy nie otrzymują leków moczopędnych

Dawka początkowa wynosi 2,5 mg jeden raz na dobę. Jeśli po upływie 2 do 4 tygodni nie uzyska się pożądanego działania leczniczego, dawkę produktu można zwiększyć. Dawka skuteczna mieści się na ogół w zakresie od 10 do 20 mg na dobę. Zalecana dobowa dawka maksymalna wynosi 40 mg, podawana jednorazowo. Ewentualne zwiększenie dawki leku należy ustalać w oparciu o pomiar ciśnienia tętniczego krwi bezpośrednio przed podaniem następnej dawki.

- Pacjenci otrzymujący leki moczopędne

Na początku leczenia lizynoprylem może wystąpić objawowe niedociśnienie, które częściej występuje u pacjentów przyjmujących leki moczopędne. Produkt LisiHEXAL 20 należy wówczas stosować ostrożnie, gdyż istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej lub czynności nerek. Na 2-3 dni przed rozpoczęciem leczenia lizynoprylem należy przerwać stosowanie leku lub zmniejszyć jego dawkę (patrz punkt 4.4).
Jeśli leczenie lizynoprylem w monoterapii jest nieskuteczne, można rozpocząć podawanie leku moczopędnego (najczęściej hydrochlorotiazydu w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej 12,5 mg). U pacjentów z nadciśnieniem, u których przed rozpoczęciem leczenia lizynoprylem nie można odstawić leku moczopędnego, podawanie lizynoprylu należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarza od podania mniejszej jednorazowej dobowej dawki początkowej wynoszącej 2,5 mg lub 5 mg. W takim przypadku należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi do czasu wystąpienia oczekiwanego obniżenia ciśnienia i dodatkowo przez jedną godzinę. Wielkość dawki podtrzymującej należy dostosować do wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Mniejszą dawkę leku należy zastosować u pacjentów:

- z niewydolnością nerek (patrz tabela: Dawkowanie w niewydolności nerek),
- u których nie można przerwać stosowania leków moczopędnych,
- z zaburzeniami równowagi wodno-elektrolitowej, bez względu na ich przyczynę. Przed zastosowaniem leku należy uzupełnić niedobory płynów ustrojowych i wyrównać zaburzenia składu elektrolitów w surowicy (patrz punkt: 4.4),
- z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym.

Zastoinowa niewydolność krążenia

Dawkowanie początkowe

Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg na dobę i może być zwiększana w razie konieczności. Leczenie zastoinowej niewydolności krążenia lizynoprylem należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych pod ścisłą kontrolą lekarską. Dotyczy to również pacjentów z grup zwiększonego ryzyka (leczonych dużymi dawkami pętlowych leków moczopędnych (np. >80 mg furosemidu na dobę) lub kilkoma lekami moczopędnymi jednocześnie, pacjentów z hipowolemią, hiponatremią (stężenie sodu w surowicy <130 mEq/l) lub skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi <90 mmHg, chorych otrzymujących duże dawki leków rozszerzających naczynia, chorych ze stężeniem kreatyniny w surowicy >150 µmol/l oraz pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat).
U pacjentów, u których ryzyko wystąpienia hipotonii objawowej jest zwiększone, konieczne jest wyrównanie zaburzeń przed rozpoczęciem podawania lizynoprylu i, jeśli to możliwe, zmniejszenie dawki leku moczopędnego. Należy kontrolować wpływ pierwszej dawki lizynoprylu na ciśnienie tętnicze oraz zastosować małe dawki początkowe wynoszące 2,5 mg dobę podawane pod ścisłym nadzorem lekarskim. Największe obniżenie ciśnienia krwi występuje w przybliżeniu po 6–8 godzinach od podania dawki początkowej. Kontrolę czynności układu krążenia, szczególnie ciśnienia tętniczego, należy kontynuować do czasu stabilizacji wartości ciśnienia krwi.

Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie jego trwania należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi i czynność nerek, gdyż opisywano przypadki ciężkiej hipotonii i (rzadziej) wynikającej z niej niewydolności nerek podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny. Wystąpienie hipotonii po podaniu początkowej dawki lizynoprylu nie wyklucza możliwości późniejszego, ostrożnego zwiększenia dawki leku po skutecznym wyrównaniu niedociśnienia.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Dawkowanie w leczeniu podtrzymującym
Dawkę początkową należy zwiększać stopniowo w zależności od reakcji pacjenta na leczenie do uzyskania najczęściej stosowanej dawki podtrzymującej (od 5 do 20 mg). W badaniach klinicznych dawki były zwiększane co 4 tygodnie. Dobowe dawki podtrzymujące zwykle wynoszą od 5 mg do 20 mg podawane jednorazowo. Nie należy zwiększać kolejnych dawek lizynoprylu o więcej niż 10 mg. Wielkość dawki należy dostosowywać do skuteczności działania leku oceniając nasilenie objawów niewydolności serca. Lizynopryl można stosować w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i produktami naparstnicy.

Ostry zawał mięśnia sercowego
Leczenie lizynoprylem można rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów zawału. Początkowo należy podać 5 mg, po 24 godzinach kolejne 5 mg, po upływie 48 godzin 10 mg, a następnie utrzymywać dawkę 10 mg jeden raz na dobę. Pacjenci z ciśnieniem skurczowym 120 mmHg lub mniejszym powinni otrzymać mniejszą dawkę lizynoprylu, tj. 2,5 mg (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia hipotonii (ciśnienie skurczowe <90 mmHg, utrzymujące się ponad 1 godzinę), produkt należy odstawić.
Leczenie należy prowadzić przez 6 tygodni. Korzyść z leczenia jest prawdopodobnie największa u pacjentów z rozległym zawałem serca i objawami niewydolności lewej komory serca. Pacjenci, u których nasilają się objawy niewydolności serca, powinni kontynuować leczenie lizynoprylem, stosując dawkowanie takie jak w niewydolności serca. Lizynopryl można podawać w skojarzeniu z nitrogliceryną podawaną dożylnie lub przezskórnie oraz w skojarzeniu z lekami zwykle stosowanymi w zawale serca (jeśli nie ma przeciwwskazań do ich stosowania u danego pacjenta): przeciwzakrzepowymi, zapobiegającymi agregacji płytek, beta-adrenolitycznymi.

Dostosowanie dawki u pacjentów z ostrym zawałem serca i zaburzeniami czynności nerek
U pacjentów z ostrym zawałem serca i zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi większe niż 2 mg/dl) leczenie lizynoprylem należy rozpoczynać z dużą ostrożnością.
Nie ustalono zasad dawkowania lizynoprylu u pacjentów z ostrym zawałem serca i współwystępującą ciężką niewydolnością nerek.

Mikroalbuminuria w przebiegu nefropatii cukrzycowej
Dawka początkowa wynosi 2,5 mg lizynoprylu na dobę. U chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą insulinozależną zwykle stosuje się 10 mg na dobę. Dawka dobowa może być zwiększona do 20 mg w celu osiągnięcia ciśnienia rozkurczowego <75 mmHg.
U chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą insulinoniezależną zwykle stosuje się 10 mg na dobę. W razie konieczności dawkę dobową można zwiększyć do 20 mg w celu osiągnięcia ciśnienia rozkurczowego <90 mmHg.

Niewydolność nerek
Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością nerek. Lizynopryl jest eliminowany z osocza krwi w czasie hemodializy. Pacjenci dializowani mogą otrzymywać zwykłą dawkę lizynoprylu w dniach wykonywania dializy, po zabiegu dializy. W dniach bez dializy dawkowanie powinno być ustalane w zależności od ciśnienia tętniczego krwi. Wielkość dawki podtrzymującej i (lub) przerwy między dawkami należy dostosować do wartości ciśnienia tętniczego.

Dawki początkowe produktu LisiHEXAL 20 u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek	
Klirens kreatyniny [ml/min]	Początkowa dawka dobowa [mg]
≤70 >30	5-10
≤30 ≥10	2,5-5
<10 (także pacjenci poddawani dializie)*	2,5

* Patrz punkt 4.4, Pacjenci poddawani hemodializie.
Maksymalna dobowa dawka podtrzymująca lizynoprylu u pacjentów z niewydolnością nerek wynosi 40 mg.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Stosowanie u dzieci
Nie badano stosowania lizynoprylu u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na lizynopryl, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie przy wcześniejszych próbach leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny.
- Dziedziczny lub samoistny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawowe niedociśnienie tętnicze
Objawowe niedociśnienie tętnicze rzadko obserwuje się u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia u pacjentów otrzymujących lizynopryl jest większe w przypadku zmniejszonej objętości płynów na skutek np. leczenia moczopędnego, diety z ograniczeniem soli, dializy, biegunki lub wymiotów, bądź jeśli pacjent ma ciężkie nadciśnienie zależne od reniny (patrz punkty 4.5 i 4.8). Objawowe niedociśnienie tętnicze obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca i niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek. Największe prawdopodobieństwo jego wystąpienia istnieje u pacjentów z wyższym stopniem niewydolności serca, wymagających stosowania dużych dawek pętlowych leków moczopędnych, z hiponatremią lub czynnościowymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego rozpoczynanie leczenia i dostosowanie dawki powinny się odbywać pod ścisłą kontrolą lekarską. Podobne uwagi dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których ciężkie niedociśnienie tętnicze może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć na plecach i, w razie konieczności, podać dożylnie 0,9% roztwór chlorku sodowego. Przemijające niedociśnienie tętnicze nie stanowi przeciwwskazania do dalszego podawania leku, które można ponownie rozpocząć po przywróceniu efektywnej objętości krwi krążącej i normalizacji ciśnienia tętniczego krwi.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca i prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi lizynopryl może spowodować dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego. Działanie to można przewidzieć i zwykle nie jest ono przyczyną przerwania leczenia. Jeśli wystąpią objawy hipotonii, może być konieczne zmniejszenie dawki lub odstawienie lizynoprylu.

Niedociśnienie tętnicze w ostrym zawale serca
Leczenia lizynoprylem nie należy rozpoczynać u pacjentów z ostrym zawałem serca, u których istnieje zwiększone ryzyko dalszego poważnego pogorszenia parametrów hemodynamicznych po podaniu leku rozszerzającego naczynia krwionośne. Dotyczy to pacjentów z ciśnieniem skurczowym 100 mmHg lub mniejszym oraz pacjentów w stanie wstrząsu kardiogennego. W ciągu pierwszych 3 dni leczenia po zawale serca dawkę należy zmniejszyć, jeżeli ciśnienie skurczowe jest mniejsze lub równe 120 mmHg. Dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć do 5 mg lub przejściowo do 2,5 mg, jeżeli ciśnienie tętnicze skurczowe wynosi 100 mmHg lub mniej. W przypadku utrzymującej się hipotonii (ciśnienie skurczowe mniejsze niż 90 mmHg przez ponad 1 godzinę), lizynopryl należy odstawić.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej/kardiomiopatia przerostowa
Podobnie jak inne inhibitory ACE, lizynopryl należy podawać ostrożnie pacjentom ze zwężeniem zastawki mitralnej i utrudnionym odpływem z lewej komory serca, jak przy zwężeniu zastawki aorty lub kardiomiopatii przerostowej.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Zaburzenia czynności nerek
W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny <80 ml/min) początkową dawkę lizynoprylu należy dostosować do klirensu kreatyniny pacjenta (patrz tabela 1 w punkcie 4.2), a następnie do reakcji pacjenta na leczenie. Należy rutynowo kontrolować stężenie potasu i kreatyniny u tych pacjentów.

U pacjentów z niewydolnością serca niedociśnienie tętnicze występujące po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek. W takim przypadku opisywano wystąpienie ostrej niewydolności nerek, zazwyczaj przemijającej.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy jedynej nerki, leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zwykle przemijające po odstawieniu leku. Zmiany te są szczególnie prawdopodobne u pacjentów z niewydolnością nerek. Przy współistniejącym nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. Leczenie tych pacjentów należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską, od małych dawek, które należy ostrożnie zwiększać. Ponieważ stosowanie leków moczopędnych może przyczyniać się do występowania wymienionych działań niepożądanych, leki te należy odstawić i kontrolować czynność nerek w pierwszych tygodniach leczenia lizynoprylem.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, bez istniejącej wcześniej, jawnej choroby nerek, może dochodzić do niewielkiego i przemijającego zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania lizynoprylu i leku moczopędnego. Prawdopodobieństwo wystąpienia takich zaburzeń jest większe u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) lizynoprylu.

W przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego leczenia lizynoprylem nie należy rozpoczynać u pacjentów z udokumentowanymi zaburzeniami czynności nerek, tzn. ze stężeniem kreatyniny większym niż 177 µmol/l i (lub) białkomoczem przekraczającym 500 mg/dobę. Jeżeli podczas leczenia lizynoprylem wystąpią zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy jest większe niż 265 µmol/l lub zwiększy się dwukrotnie w stosunku do wartości sprzed leczenia), lekarz powinien rozważyć odstawienie lizynoprylu.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy
U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym lizynoprylem, niezbyt często opisywano wystąpienie obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani. Obrzęk może wystąpić w dowolnym czasie leczenia. W takich przypadkach stosowanie lizynoprylu należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednie leczenie oraz monitorowanie pacjenta w celu upewnienia się przed wypisaniem pacjenta do domu, że objawy ustąpiły. Nawet jeśli obrzęk ogranicza się do języka (nie obejmując układu oddechowego) może być konieczna dłuższa obserwacja pacjenta, gdyż leczenie produktami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami może nie być wystarczające.

Bardzo rzadko opisywano zgony spowodowane obrzękiem naczynioruchowym krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem obejmującym język, głośnię lub krtań może wystąpić niedrożność dróg oddechowych, zwłaszcza w przypadku wcześniejszego zabiegu chirurgicznego w obrębie dróg oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast zastosować leczenie doraźne. Może ono polegać na podaniu adrenaliny i (lub) mechanicznym utrzymaniu drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą obserwacją lekarską do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej powodują wystąpienie obrzęku naczynioruchowego u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z pacjentami innych ras.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym nie związanym z działaniem inhibitorów ACE w wywiadzie, ryzyko wystąpienia tego powikłania w trakcie leczenia inhibitorem ACE może być większe (patrz punkt 4.3).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów poddawanych hemodializie
U pacjentów dializowanych przy użyciu błon wysokoprzepływowych (np. AN69), leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, opisywano występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć użycie błon dializacyjnych innego typu albo zastosowanie leku przeciwnadciśnieniowego z innej klasy.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)
W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) z siarczanem dekstranu dochodziło do groźnych dla życia reakcji rzekomoanafilaktycznych. Reakcji tych można uniknąć, wstrzymując czasowo leczenie inhibitorem ACE przed każdą aferezą.

Odczulanie
U pacjentów otrzymujących inhibitory konwertazy angiotensyny podczas leczenia odczulającego (np. z zastosowaniem jadu owadów błonkoskrzydłych) występowały uporczywe reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcjom takim zapobiegano przez czasowe odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny, ale występowały one ponownie w przypadku nieumyślnego powtórnego podania leku.

Niewydolność wątroby
Bardzo rzadko stosowanie inhibitorów ACE wiązało się z występowaniem zespołu chorobowego, który rozpoczyna się od żółtaczki cholestatycznej i postępuje do piorunującej martwicy wątroby i (niekiedy) do zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest znany. Pacjenci otrzymujący inhibitory ACE, u których wystąpi żółtaczka lub znacznie zwiększy się aktywność enzymów wątrobowych, powinni odstawić lizynopryl i pozostawać pod odpowiednią kontrolą lekarza.

Neutropenia/agranulocytoza
U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE opisywano neutropenię lub agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość. Neutropenia rzadko występuje u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników zaburzających. Neutropenia i agranulocytoza przemijają po odstawieniu inhibitora ACE. Lizynopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u chorych na kolagenozy, pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, allopurynol lub prokainamid, bądź w przypadku współistnienia tych czynników, zwłaszcza jeżeli wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek. U niektórych pacjentów z tej grupy rozwinęły się ciężkie zakażenia, które w niewielkiej liczbie przypadków nie reagowały na intensywną antybiotykoterapię. Jeśli lizynopryl stosowany jest w tej grupie pacjentów, zaleca się okresową kontrolę liczby krwinek białych, a pacjentów należy pouczyć, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia.

Rasa
Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.
Podobnie jak inne inhibitory ACE, lizynopryl może być mniej skuteczny w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej w porównaniu z osobami należącymi do innych ras, prawdopodobnie na skutek większego rozpowszechnienia małej aktywności reniny w populacji chorych na nadciśnienie należących do rasy czarnej.

Kaszel
W trakcie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny opisywano występowanie kaszlu (zwykle nieproduktywnego, uporczywego i ustępującego po odstawieniu leku). Kaszel spowodowany przyjmowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny powinien być brany pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym kaszlu.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Operacja/znieczulenie ogólne
U pacjentów poddawanych ciężkim zabiegom chirurgicznym lub w trakcie znieczulenia przy użyciu środków wywołujących niedociśnienie tętnicze, lizynopryl może hamować wytwarzanie angiotensyny II w odpowiedzi na kompensacyjne wydzielanie reniny. Niedociśnienie tętnicze spowodowane tym mechanizmem można skorygować przez zwiększenie objętości krwi krążącej.

Hiperkaliemia
U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym również lizynoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Zwiększone ryzyko hiperkaliemii występuje u pacjentów z niewydolnością nerek, cukrzycą lub pacjentów przyjmujących jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, produkty potasu lub zamienniki soli zawierające potas, a także u pacjentów stosujących inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparynę). Jeżeli jednoczesne stosowanie wymienionych leków jest konieczne, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Cukrzyca
U chorych na cukrzycę leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy ściśle kontrolować wyrównanie glikemii w pierwszym miesiącu leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.5).

Lit
Jednoczesne stosowanie litu i lizynoprylu zasadniczo nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Ciąża
Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w okresie ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających kontynuowania leczenia inhibitorami ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitora ACE i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne
Dodanie leku moczopędnego do schematu leczenia obejmującego lizynopryl powoduje zazwyczaj addytywny efekt przeciwnadciśnieniowy.

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, zwłaszcza od niedawna, może sporadycznie wystąpić nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego po wprowadzeniu lizynoprylu. Możliwość wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego po podaniu lizynoprylu można zminimalizować, przerywając stosowanie diuretyku przed rozpoczęciem leczenia lizynoprylem (patrz punkty 4,4 i 4.2).

Leki zawierające potas i leki moczopędne oszczędzające potas lub zamienniki soli kuchennej, zawierające potas
Wprawdzie w przebiegu badań klinicznych stężenie potasu w surowicy pozostawało zazwyczaj w granicach wartości uznanych za prawidłowe, jednak u niektórych pacjentów wystąpiła hiperkaliemia. Do czynników ryzyka dla hiperkaliemii należą: niewydolność nerek, cukrzyca i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktonu, triamterenu lub amilorydu), produktów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas. Stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, produktów potasu lub zamienników soli zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy.
Podawanie lizynoprylu jednocześnie z lekiem moczopędnym nieoszczędzającym potasu może poprawić hipokaliemię wywołaną stosowaniem leku moczopędnego.

Lit
W przypadku jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE opisywano odwracalne zwiększenie

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

stężenia litu i nasilenie jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększyć ryzyko toksyczności litu oraz pogłębić toksyczność nasiloną już przez inhibitory ACE. Stosowanie lizynoprylu z litem nie jest zalecane, jednak w przypadku, gdy skojarzone stosowanie okaże się konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy w dawce ≥3 g/dobę
Długotrwałe stosowanie NLPZ może zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitora ACE. Działanie NLPZ i inhibitorów ACE, powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy sumuje się i może prowadzić do pogorszenia czynności nerek. Skutki tego działania są zwykle przemijające. W rzadkich przypadkach może wystąpić ostra niewydolność nerek, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, takich jak pacjenci w podeszłym wieku lub odwodnieni.

Złoto
U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE wstrzyknięcie produktu złota (np. aurotiojabłczanu sodu) częściej powodowało reakcje przypominające reakcję po podaniu azotanów (potencjalnie ciężkie objawy rozszerzenia naczyń krwionośnych, obejmujące nagłe zaczerwienienie skóry, nudności, zawroty głowy i niedociśnienie tętnicze).

Inne leki przeciwnadciśnieniowe
Jednoczesne stosowanie tych leków może zwiększyć hipotensyjne działanie lizynoprylu. Jednoczesne stosowanie z trinitroglicerolem (nitrogliceryną) i innymi azotanami lub z innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może powodować dalsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi.
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/leki znieczulające
Jednoczesne stosowanie niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może spowodować dalsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.4).

Sympatykomimetyki
Sympatykomimetyki mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe
Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustnych leków hipoglikemizujących) może nasilać działanie obniżające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Prawdopodobieństwo jest większe w ciągu pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, leki beta-adrenolityczne, azotany
Lizynopryl może być stosowany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach kardiologicznych), lekami trombolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi i (lub) azotanami.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitora ACE i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Wiadomo, że stosowanie inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz punkt 5.3. Jeśli narażenie na inhibitor ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki. Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitor ACE, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią
Ze względu na brak dostępnych informacji o stosowaniu produktu LisiHEXAL 20 w okresie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym czasie. Preferowane jest alternatywne leczenie produktami o lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznymi i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu należy brać pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserowowane i zgłaszane podczas leczenia lizynoprylem i innymi inhibitorami ACE wstępowały z następującą częstością:
bardzo często (≥10%), często (≥1%, <10%), niezbyt często (≥0,1%, <1%), rzadko (≥0,01%, <0,1%), bardzo rzadko (<0,01%), w tym pojedyncze doniesienia.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko:	zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu
Bardzo rzadko:	zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza (patrz punkt 4.4), niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia, choroby autoimmunologiczne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko:	hipoglikemia

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne

Często:	zawroty głowy, bóle głowy
Niezbyt często:	zmiany nastroju, parestezje, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, zaburzenia smaku, zaburzenia snu
Rzadko:	splątanie
Częstośc nieznana:	objawy depresji, omdlenie

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe

Często:	działanie ortostatyczne (w tym niedociśnienie ortostatyczne)
Niezbyt często:	zawał serca lub zdarzenie mózgowo-naczyniowe, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup ryzyka (patrz punkt 4.4), kołatanie serca, tachykardia. Zjawisko Raynauda.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często:	kaszel
Niezbyt często:	zapalenie błony śluzowej nosa
Bardzo rzadko:	skurcz oskrzeli, zapalenie zatok, alergiczne/eozynofilowe zapalenie płuc

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:	biegunka, wymioty
Niezbyt często:	nudności, bóle brzucha i niestrawność
Rzadko:	suchość błony śluzowej jamy ustnej
Bardzo rzadko:	zapalenie trzustki, obrzęk naczynioruchowy jelit, zapalenie wątroby (wątrobowokomórkowe lub cholestatyczne), żółtaczka i niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często:	wysypka, świąd, nadwrażliwość i (lub) obrzęk naczynioruchowy: obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)
Rzadko:	pokrzywka, łysienie, łuszczyca
Bardzo rzadko:	pocenie się, pecherzyca, toksyczne martwicze oddzielanie naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, chłoniak rzekomy skóry

Opisano zespół chorobowy, który może obejmować jeden lub więcej spośród wymienionych objawów: gorączkę, zapalenie naczyń, bóle mięśni, bóle stawów i (lub) zapalenie stawów, dodatnie przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), zwiększony OB, eozynofilię i leukocytozę, wysypkę, nadwrażliwość na światło lub inne objawy skórne.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często:	zaburzenia czynności nerek
Rzadko:	mocznica, ostra niewydolność nerek
Bardzo rzadko:	skąpomocz/bezmocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często:	impotencja
Rzadko:	ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często:	uczucie zmęczenia, osłabienie

Badania diagnostyczne

Niezbyt często:	zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiekszenie aktywności enymów wątrobowych, hiperkaliemia
Rzadko:	zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, hiponatremia.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować niedociśnienie tętnicze, wstrząs krążeniowy, zaburzenia równowagi elektrolitowej, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Zalecanym sposobem leczenia przedawkowania jest dożylne podanie roztworu soli fizjologicznej. W przypadku niedociśnienia tętniczego pacjenta należy umieścić w pozycji przeciwwstrząsowej. Jeśli leki te są dostępne, należy także rozważyć zastosowanie inhibitora angiotensyny II w postaci wlewu dożylnego i (lub) podanych dożylnie katecholamin. Jeśli zażycie leku nastąpiło niedawno, należy zastosować metody zmierzające do usunięcia lizynoprylu (np. wywołanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie środków adsorbujących i siarczanu sodu). Lizynopryl można usunąć z krążenia ogólnego metodą hemodializy (patrz punkt 4.4). W przypadku bradykardii nie poddającej się leczeniu należy zastosować rozrusznik serca. Należy stale kontrolować parametry życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny.
Kod ATC: C09AA03

Lizynopryl jest inhibitorem konwertazy angiotensyny. W warunkach *in vivo* obserwowano zależność między hamowaniem aktywności konwertazy angiotensyny w osoczu a stężeniem lizynoprylu w surowicy. Korzystne działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny w nadciśnieniu i niewydolności serca wynika przede wszystkim z hamowania osoczowego układu renina-angiotensyna-aldosteron. Renina jest endogennym enzymem syntetyzowanym przez nerki i uwalnianym do krążenia, gdzie przekształca angiotensynogen do angiotensyny I, która jest względnie nieaktywnym dekapeptydem. Angiotensyna I ulega następnie przekształceniu przez konwertazę angiotensyny (peptydylodipeptydazę) do angiotensyny II. Angiotensyna II jest silnym czynnikiem kurczącym naczynia krwionośne, który odpowiada za skurcz tętnic i zwiększone ciśnienie tętnicze krwi, a także pobudza nadnercza do wydzielania aldosteronu. Hamowanie konwertazy angiotensyny powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do osłabionego działania skurczowego na naczynia i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Choć ten ostatni efekt jest niewielki, obok utraty sodu i płynów może spowodować nieznaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Przerwanie ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy angiotensyną II a wydzielaniem reniny powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza.
Inną funkcją konwertazy jest rozkład bradykininy (kininy peptydowej o silnym działaniu rozkurczowym na naczynia) do nieczynnych metabolitów. Hamowanie konwertazy angiotensyny powoduje zwiększenie aktywności układu kalikreinowo-kininowego w krążeniu ogólnoustrojowym oraz miejscowo, co przyczynia się do rozszerzenia naczyń na obwodzie poprzez aktywację układu prostaglandynowego. Możliwe, że ten mechanizm odgrywa rolę w działaniu hipotensyjnym inhibitorów konwertazy angiotensyny i odpowiada za powstanie niektórych efektów niepożądanych.

Działanie w nadciśnieniu tętniczym
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lizynopryl powoduje obniżenie ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej bez kompensacyjnego przyspieszenia akcji serca. W badaniach hemodynamicznych lizynopryl powodował znaczące zmniejszenie oporu tętnic obwodowych.
Na ogół nie obserwowano klinicznie znaczącego działania na przepływ osocza przez nerki lub przesączanie kłębuszkowe. U większości pacjentów początek działania hipotensyjnego występuje po upływie około 1 do 2 godzin po doustnym podaniu lizynoprylu, a maksymalne działanie obserwuje się zwykle po upływie około 6 do 8 godzin. Na ogół maksymalne działanie hipotensyjne określonej dawki lizynoprylu występuje po 3 do 4 tygodni. Przy zalecanej dawce dobowej efekt hipotensyjny utrzymuje się nawet podczas długotrwałego stosowania. Tymczasowe odstawienie lizynoprylu nie powoduje nagłego i nadmiernego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi.

Działanie w niewydolności serca
Badania hemodynamiczne prowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wskazują, że lizynopryl zmniejsza opór obwodowy i zwiększa pojemność żylną. Dzięki temu zmniejsza się obciążenie wstępne i następcze i zmniejsza się ciśnienie napełniania lewej komory. Ponadto podczas leczenia lizynoprylem zwiększa się rzut serca, wskaźnik wyrzutu i pojemność wysiłkowa.

Inne doświadczenia kliniczne
U pacjentów z ostrym zawałem serca i stabilną hemodynamiką krążenia lizynopryl może zapobiegać powstawaniu dysfunkcji lewej komory serca, zapobiegać lub hamować rozwój niewydolności krążenia oraz zwiększać przeżywalność, zwłaszcza, gdy jest stosowany w skojarzeniu z azotanami (badanie GISSI-III). W badaniu tym pacjenci, u których doszło do powstania ostrej niewydolności serca (klasa II lub III wg Killipa) w wyniku zawału, odnosili znacznie większe korzyści z leczenia lizynoprylem niż pacjenci bez tych powikłań (klasa I wg Killipa). Pacjenci zaliczani do klasy IV wg Killipa zostali wyłączeni z udziału w badaniu, dlatego brak jest danych dotyczących leczenia tej grupy.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach klinicznych maksymalne stężenie lizynoprylu w surowicy występowało w przybliżeniu po 6-8 godzinach od podania doustnego. Zmniejszanie stężenia leku w surowicy było wolniejsze w końcowej fazie, jednak nie stwierdzono kumulacji leku. Wydłużenie końcowej fazy eliminacji jest niezależne od dawki i prawdopodobnie jest spowodowane wysyceniem wiązań lizynoprylu z konwertazą angiotensyny. Lizynopryl nie wiąże się z innymi białkami osocza krwi.
Lizynopryl nie jest metabolizowany w organizmie i jest wydalany w postaci niezmienionej głównie przez nerki. Badaniami klinicznymi stwierdzono, że około 25% przyjętej doustnie dawki lizynoprylu wchłania się z przewodu pokarmowego, przy czym na wchłanianie leku nie ma wpływu obecność pokarmu.
Efektywny okres półtrwania lizynoprylu w fazie kumulacji, po podaniu wielu dawek wynosi 12 godzin.
W badaniach z udziałem zdrowych osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat), którym podano pojedynczą dawkę lizynopryl wynoszącą 20 mg stwierdzono większe stężenia leku w surowicy niż u młodszych zdrowych osób dorosłych, którym podano lizynopryl w tej samej dawce. W innym badaniu podawano przez 7 dni pojedynczą dawkę dobową lizynoprylu wynoszącą 5 mg: młodym, zdrowym ochotnikom, zdrowym ochotnikom w podeszłym wieku oraz pacjentom w wieku podeszłym z niewydolnością serca. Maksymalne stężenia lizynoprylu w surowicy oznaczane w 7 dniu badania były większe u zdrowych ochotników w podeszłym wieku niż u młodych, zdrowych ochotników, a także większe niż stężenia występujące u pacjentów w podeszłym wieku z niewydolnością serca.
U osób w podeszłym wieku stwierdzono także mniejszy niż u młodszych klirens nerkowy lizynoprylu, szczególnie w przypadku niewydolności serca.
Rozmieszczenie lizynoprylu w tkankach pacjentów z niewydolnością nerek było podobne jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jeśli wskaźnik przesączania kłębuszkowego nie przekraczał wartości 30 ml/min. Jeśli wskaźnik przesączania kłębuszkowego był mniejszy, stwierdzano zwiększenie maksymalnego i średniego stężenia lizynoprylu, spowolnienie wystąpienia maksymalnego stężenia i niekiedy wydłużenie czasu, po którym w surowicy występowały stężenia stacjonarne leku (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania u szczurów wykazały, że lizynopryl w niewielkich ilościach przenika przez barierę krew – mózg. Podawanie szczurom wielokrotnych dawek lizynoprylu nie powodowało kumulacji leku w tkankach organizmu.
W badaniach u myszy i szczurów wartość LD_{50} po podaniu doustnym lizynoprylu była większa niż 20 g/kg mc. Po podaniu lizynoprylu znakowanego ^{14}C stwierdzono występowanie aktywności promieniotwórczej w mleku karmiących samic szczura. Po podaniu znakowanego leku ciężarnym samicom szczura stwierdzono występowanie aktywności promieniotwórczej w łożysku, ale nie stwierdzono jej w płodach. Stwierdzono dużą rozpiętość pomiędzy dawkami leczniczymi dla pacjentów i dawkami toksycznymi dla zwierząt. Stosunek nietoksycznej dawki dla psów (5 mg/kg mc. na dobę) do jednorazowej dawki dobowej zalecanej dla ludzi wynoszącej 40 mg na dobę był większy od 6 (pies jest gatunkiem wrażliwym na działanie inhibitorów konwertazy). Główne objawy działania toksycznego na psy były spowodowane zaburzeniem czynności nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny w surowicy), któremu niekiedy towarzyszyła degeneracja kanalików nerkowych. Degeneracja kanalików nerkowych nie występowała u szczurów, mimo zwiększenia w surowicy stężeń azotu mocznikowego. Zaburzenia czynności nerek prawdopodobnie były spowodowane azotemią przednerkową zależną od działania farmakologicznego lizynoprylu na nerkę. Podawanie wlewów dożylnych 0,9% roztworu soli osłabiało lub zapobiegało wystąpieniu opisanych powyżej działań toksycznych lizynoprylu u szczurów oraz psów, co także potwierdza, że toksyczność jest związana z mechanizmem działania leku.
Nie ma dowodów dotyczących rakotwórczego działania lizynoprylu podawanego przez 105 tygodni szczurom płci męskiej i żeńskiej w dawkach do 90 mg/kg mc. na dobę (dawki około 110 razy większe od zalecanych dawek dobowych u ludzi).
Nie stwierdzono działania mutagennego lizynoprylu na drobnoustroje w teście Amesa z pobudzeniem

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

metabolicznym lub bez.
Lizynopryl nie wykazywał działania teratogennego u myszy, którym podawano lek od 6 do 15 dnia ciąży w dawkach do 1000 mg/kg mc. na dobę (dawki 1200 razy większe od zalecanych u ludzi). Nie stwierdzono działania fetotoksycznego ani teratogennego u szczurów, którym podawano lizynopryl w dawkach do 300 mg/kg mc. na dobę (dawki 375 razy większe od zalecanych u ludzi) od 6 do 17 dnia ciąży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Mannitol
Skrobia kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Informacja dla chorych na cukrzycę
Jedna tabletka zawiera mniej niż 0,01 WW.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 30 tabletek (3 blistry po 10 tabletek).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10135

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

23.12.2003/08.09.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2009 -06- 29

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15