

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lisinoratio 20 20 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki zawiera 20 mg *Lisinoprilum* (lizynoprylu).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Różowe, okrągłe tabletki, obustronnie wypukłe, z rowkiem dzielącym po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego i naczyniowo-nerkowego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze.

Leczenie niewydolności serca w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i w określonych przypadkach z preparatami naparstnicy.

Leczenie hemodynamicznie stabilnych pacjentów we wczesnej (24 h) fazie zawału serca w celu zapobiegania rozwojowi dysfunkcji lewej komory i niewydolności serca.

Leczenie pacjentów z cukrzycą z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2 oraz początkową nefropatią.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ze względu na to, że pokarm nie wpływa na wchłanianie lizynoprylu z tabletek, lek można przyjmować niezależnie od posiłków.

Lizynopryl należy podawać raz na dobę, codziennie o tej samej porze.

Nadciśnienie samoistne u pacjentów nie przyjmujących leków moczopędnych

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z nadciśnieniem samoistnym wynosi 10 mg. Zazwyczaj skuteczna dawka podtrzymująca wynosi od 20 mg do 40 mg podawane raz na dobę o tej samej porze. Wielkość dawki podtrzymującej należy dostosowywać do wartości ciśnienia tętniczego krwi mierzonego tuż przed podaniem kolejnej dawki. Działanie hipotensyjne leku może się zmniejszać w miarę zbliżania się do momentu przyjęcia następnej dawki, niezależnie od jej wielkości, ale jest to najczęściej obserwowane w przypadku dawki 10 mg. U niektórych pacjentów oczekiwane zmniejszenie ciśnienia tętniczego występuje po dwóch do czterech tygodni leczenia dawkami podtrzymującymi.

Maksymalna dawka stosowana w długotrwałych kontrolowanych badaniach klinicznych wynosiła 80 mg na dobę, ale jej stosowanie nie powodowało zwiększenia skuteczności leczenia.

Leczenie należy rozpocząć od podawania mniejszej dawki 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 przyczynę ich wystąpienia.
- Przed zastosowaniem leku należy uzupełnić niedobory płynów ustrojowych i wyrównać zaburzenia składu elektrolitów w surowicy (patrz punkt: 4.4. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania),
- z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym.

Nadciśnienie samoistne u pacjentów przyjmujących leki moczopędne

Na początku leczenia lizynoprylem może wystąpić objawowe niedociśnienie, które częściej występuje u pacjentów przyjmujących leki moczopędne. Preparat Lisinoratio 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 moczopędnego (patrz punkt: 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

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 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.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, zwłaszcza z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia krwi po podaniu lizynoprylu. Może wystąpić zaburzenie czynności, a także niewydolność nerek. Dlatego zaleca się podanie mniejszej jednorazowej dawki początkowej wynoszącej 2,5 mg lub 5 mg. Później dawkę dobową można stopniowo zwiększać dostosowując ją do wartości ciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie u dzieci w wieku od 6 do 16 lat

Zalecana dawka początkowa dla pacjentów o mc. od 20 do 50 kg wynosi 2,5 mg raz na dobę i 5 mg raz na dobę dla pacjentów o mc. 50 kg i większej. Wielkość dawki należy dostosować indywidualnie, do maksymalnej dawki 20 mg dla pacjentów o mc. od 20 do 50 kg oraz 40 mg dla pacjentów o mc. 50 kg i większej. W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży nie podawano dawek większych niż 0,61 mg/kg (lub większych niż 40 mg) (patrz punkt 5.1).

U dzieci ze zmniejszoną czynnością nerek należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej lub wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami.

Niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca początkowa jednorazowa dawka dobowa podawana rano wynosi 2,5 mg. Dobowe dawki podtrzymujące zwykle wynoszą od 5 mg do 20 mg podawane jednorazowo. W badaniach klinicznych pacjentów u których konieczne było silniejsze działanie leku, dawki zwiększano co 4 tygodnie. 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 preparatami naparstnicy.

U pacjentów, u których ryzyko wystąpienia hipotonii objawowej jest zwiększone, np. u pacjentów z hiponatremią, hipowolemią lub leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych, 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. U pacjentów z niskim skurczowym ciśnieniem tętniczym (< 100 mmHg), dawkę początkową należy podać pod ścisłą kontrolą lekarską. 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.

Dostosowanie dawki u pacjentów z niewydolnością serca, zaburzeniami czynności nerek lub hiponatriemią

U pacjentów z niewydolnością serca i z hiponatriemią (stężenie sodu w surowicy mniejsze niż 130 mEq/l) lub umiarkowanym czy też ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy > 3 mg/dl) należy zastosować małe dawki początkowe wynoszące 2,5 mg dobowo podawane pod ścisłym nadzorem lekarskim. (Patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania i 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Wczesna faza zawału serca

U wydolnych hemodynamicznie pacjentów leczenie lizynoprylem należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od wystąpienia zawału serca. Pierwsza, jednorazowa, dobową dawkę lizynoprylu wynosi 5 mg podawane doustnie. Po kolejnych 24 godzinach od pierwszej dawki należy podać 5 mg, a po 48 godzinach dawkę 10 mg. Następnie należy kontynuować podawanie lizynoprylu w dawce 10 mg raz na dobę przez 6 tygodni. W skojarzeniu z lizynoprylem należy podawać (jeśli nie ma przeciwwskazań do ich stosowania u danego pacjenta) leki zwykle stosowane w zawałe serca: przeciwzakrzepowe, zapobiegające agregacji płytek, beta - adrenolityczne. Pacjenci z niskim ciśnieniem skurczowym krwi (≤ 120 mmHg) powinni na początku leczenia lub przez 3 pierwsze dni od wystąpienia zawału otrzymywać mniejszą dawkę dobową lizynoprylu, wynoszącą 2,5 mg (patrz punkt: 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

W przypadku, gdy w czasie 6 tygodni podawania lizynoprylu wystąpi hipotonia (ciśnienie skurczowe mniejsze niż lub równe 100 mmHg), jednorazową dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć do 5 mg lub 2,5 mg na dobę.

Jeśli wystąpi długotrwała i nasilona hipotonia (ciśnienie skurczowe mniejsze niż 90 mmHg występujące dłużej niż 1 godzinę) preparat Lisinoratio należy odstawić.

Leczenie dawkami podtrzymującymi trwa 6 tygodni. U pacjentów, u których wystąpią objawy niewydolności serca, należy kontynuować leczenie preparatem Lisinoratio stosując dawkowanie jak w niewydolności serca (patrz punkt: 4.2 Dawkowanie i sposób podawania, Niewydolność serca). Lisinoratio można stosować w skojarzeniu z nitrogliceryną podawaną dożylnie lub przezskórnie.

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.

Nefropatia cukrzycowa

U pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą insulinoniezależną (typu 2) oraz z początkową nefropatią dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę i jeżeli to konieczne może być zwiększona do 20 mg/dobę w celu uzyskania ciśnienia rozkurczowego mniejszego niż 90 mmHg mierzonego na siedząco. W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min) początkowa dawka Lisinoratio powinna być dostosowana do wartości klirensu kreatyniny (patrz tabela 1).

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

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

Ponieważ lizynopryl jest wydalany z moczem, u pacjentów z niewydolnością nerek wielkość dawki dobowej należy dostosować do wartości klirensu kreatyniny (tabela poniżej). Wielkość dawki podtrzymującej i (lub) przerwy między dawkami należy dostosować do wartości ciśnienia tętniczego.

Tabela 1. Dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

Dawki początkowe preparatu Lisinoratio u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek	
Klirens kreatyniny [ml/min]	Początkowa dawka dobową [mg]
$\leq 70 > 30$	5 – 10
$\leq 30 \geq 10$	2,5 – 5
< 10 (także pacjenci poddawani dializie)*	2,5

* Patrz punkt: 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. Pacjenci poddawani hemodializie.

Maksymalna dobową dawką podtrzymującą lizynoprylu u pacjentów z niewydolnością nerek wynosi 40 mg.

Lizynopryl jest eliminowany z osocza krwi w czasie hemodializy. Pacjentom poddawany dializie należy podać odpowiednią dawkę dobową lizynoprylu po zabiegu dializy (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Dawkowanie u dzieci

Doświadczenie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lizynoprylu w leczeniu nadciśnienia u dzieci w wieku powyżej 6 lat jest ograniczone, nie ma doświadczenia ze stosowaniem lizynoprylu w innych wskazaniach niż nadciśnienie (patrz punkt 5.1). Nie zaleca się stosowania lizynoprylu u dzieci w innych wskazaniach niż nadciśnienie.

Nie zaleca się stosowania lizynoprylu u dzieci w wieku poniżej 6 lat lub u dzieci z ciężką niewydolnością nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 5.2).

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Siła działania lizynoprylu podawanego w takich samych dawkach pacjentom w podeszłym wieku i młodszym jest bardzo podobna, ale wykazano, że u pacjentów w podeszłym wieku maksymalne stężenie lizynoprylu w surowicy krwi było około dwukrotnie większe niż u pacjentów młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku dawki lizynoprylu należy zwiększać bardzo ostrożnie.

4.3 Przeciwwskazania

Preparatu Lisinoratio nie należy stosować u pacjentów:

- z nadwrażliwością na lizynopryl lub inny składnik preparatu,
- z obrzękiem naczynioruchowym spowodowanym w przeszłości leczeniem inhibitorem konwertazy angiotensyny,
- z wrodzonym (idiopatycznym) obrzękiem naczynioruchowym,
- u których stwierdzono ciążę, lub podczas karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawowe niedociśnienie

Objawowe niedociśnienie występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przyjmujących lizynopryl prawdopodobieństwo wystąpienia hipotonii objawowej jest większe w przypadku zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej spowodowanej np.: stosowaniem leków moczopędnych, diety ubogiej w sod, biegunkami lub wymiotami (patrz także punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji oraz 4.8 Działania niepożądane). Objawową hipotonię obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca, ze współistniejącą niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek. Hipotonia występowała

00-952 Warszawa
Miodowa 15

najczęściej u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, przyjmujących duże dawki leków moczopędnych (np. 80 mg lub więcej furosemidu na dobę), hiponatriemią lub czynnościowymi zaburzeniami nerek. W takich przypadkach należy często kontrolować wartości ciśnienia tętniczego krwi na początku stosowania leku i po każdej zmianie dawki lizynoprylu i (lub) leku moczopędnego.

Podobne środki ostrożności należy zastosować u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub ze zwężeniem tętnic zaopatrujących mózg, gdyż nadmierne obniżenie ciśnienia krwi może wywołać zawał mięśnia sercowego lub niedokrwienie mózgu.

Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć poziomo, z uniesionymi nogami i w razie potrzeby podać we wlewie dożylnym 0,9% roztwór chlorku sodu. Hipotonia przemijająca po zwiększeniu objętości krwi krążącej nie wymaga odstawienia lizynoprylu.

Po podaniu lizynoprylu pacjentom z zastoinową niewydolnością serca i prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi może wystąpić obniżenie ciśnienia tętniczego.

W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia należy zmniejszyć dawkę lub odstawić lizynopryl.

Zwężenie zastawki aortalnej i (lub) kardiomiopatia przerostowa

Inhibitory konwertazy angiotensyny, podobnie jak inne leki rozszerzające naczynia, należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu krwi z lewej komory.

Hipotonia u pacjentów we wczesnej fazie zawału serca

Nie należy rozpoczynać leczenia lizynoprylem pacjentów we wczesnym okresie zawału serca, u których występuje zwiększone ryzyko ostrych zaburzeń hemodynamicznych wywołanych stosowaniem leków rozszerzających naczynia krwionośne. Dotyczy to pacjentów z objawami wstrząsu kardiogenego oraz tych, u których skurczowe ciśnienie tętnicze nie jest większe niż 100 mmHg. Pacjentom, u których w pierwszych trzech dniach od wystąpienia zawału serca ciśnienie skurczowe krwi nie jest większe niż 120 mmHg należy podawać mniejszą jednorazową dawkę lizynoprylu, wynoszącą 2,5 mg na dobę.

Dobowe dawki podtrzymujące u tych pacjentów należy zmniejszyć do 5 mg, a w przypadku, gdy ciśnienie skurczowe krwi nie jest większe niż 100 mmHg, należy podawać 2,5 mg lizynoprylu na dobę. W przypadku nasilonej i długotrwałej hipotonii - skurczowe ciśnienie tętnicze mniejsze niż 90 mmHg występujące dłużej niż 1 godzinę - lizynopryl należy odstawić.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i ciężką niewydolnością serca, zahamowanie aktywności układu regulacyjnego renina-angiotensyna-aldosteron spowodowane podawaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny może nasilić te zaburzenia. W takich przypadkach występowała zmniejszona diureza i narastające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, które zwykle przemijały bez leczenia po odstawieniu lizynoprylu. Występowała również, zwykle przemijająca, ostra niewydolność nerek.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej nerki, leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, przemijające po odstawieniu lizynoprylu. Zwiększenie stężeń mocznika i kreatyniny zwykle występuje u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem samoistnym następowało umiarkowane zwiększenie stężeń mocznika i kreatyniny w surowicy, które najczęściej przemijało bez leczenia po odstawieniu lizynoprylu. Opisane zaburzenia występowały częściej u pacjentów, którym jednocześnie podawano lek moczopędny lub u których przed leczeniem lizynoprylem występowały zaburzenia czynności nerek. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lub odstawić lek moczopędny i (lub) lizynopryl.

Neutropenia, agranulocytoza

U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny opisywano neutropenię lub agranulocytozę, które częściej występowały u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub chorobami naczyń z grupy kolagenoz.

Wystąpienie gorączki, bólu gardła, lub powiększenie węzłów chłonnych u pacjentów leczonych lizynoprylem może być spowodowane leukopenią. Należy odpowiednio często oceniać obraz morfologii krwi.

Reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych lizynoprylem lub innymi inhibitorami konwertazy angiotensyny, obserwowano rzadko obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni, i (lub) krtani. Obrzęk może wystąpić w każdym okresie leczenia. Należy wówczas natychmiast odstawić lizynopryl i zastosować leczenie w szpitalu do czasu całkowitego ustąpienia objawów, ale nie krócej niż przez 12–24 godziny.

Obrzęk twarzy i warg nie zagraża życiu pacjenta i zwykle przemija bez leczenia po odstawieniu lizynoprylu. Można podać działające objawowo leki przeciwhistaminowe.

Obrzęk naczynioruchowy języka, krtani i głośni powoduje zwężenie dróg oddechowych i zagraża życiu pacjenta. Należy niezwłocznie zastosować leczenie polegające na podskórnym podaniu od 0,3 ml do 0,5 ml epinefryny w stężeniu 1:1000, w celu zapewnienia drożności dróg oddechowych. Stwierdzono, że u pacjentów rasy czarnej leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny obrzęk naczynioruchowy występuje częściej.

U pacjentów, u których kiedykolwiek w przeszłości wystąpił obrzęk naczynioruchowy nie związany ze stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny, występuje zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (patrz także punkt 4.3 Przeciwwskazania).

U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny i poddawanych zabiegowi aferezy lipoprotein o niskiej gęstości siarczanem dekstranu, rzadko występowały zagrażające życiu reakcje anafilaktoidalne. Po tymczasowym odstawieniu inhibitora konwertazy angiotensyny przed każdym zabiegiem aferezy reakcje anafilaktoidalne nie występowały.

Żółtaczka cholestatyczna, piorunujące zapalenie wątroby

U pacjentów przyjmujących inhibitory konwertazy angiotensyny może sporadycznie wystąpić zespół zaburzeń rozpoczynających się żółtaczką cholestatyczną, po której występuje zagrażające życiu piorunujące zapalenie wątroby. Patomechanizm zespołu jest nieznan. W przypadku wystąpienia żółtaczki lub zwiększonej aktywności aminotranferaz wątroby należy odstawić preparat Lisinoratio i kontrolować czynność wątroby do czasu ustąpienia zaburzeń.

Reakcje anafilaktoidalne podczas odczulania przeciw jadom owadów błonkoskrzydłych

Sporadycznie u pacjentów otrzymujących inhibitory konwertazy angiotensyny i jednocześnie odczulanych przeciwko jadom owadów błonkoskrzydłych mogą wystąpić zagrażające życiu reakcje anafilaktoidalne. Opisano dwa przypadki, w których po tymczasowym odstawieniu inhibitora konwertazy angiotensyny reakcje anafilaktoidalne nie wystąpiły, ale pojawiły się ponownie po nieumyślnym podaniu leku z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Pacjenci poddawani hemodializie

Występowanie reakcji anafilaktoidalnych opisywano u pacjentów leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny poddawanych jednocześnie hemodializom z zastosowaniem błon wysokoprzepływowymi (np. AN69). U pacjentów tych należy zastosować inny typ błon dializacyjnych lub odpowiednio wcześniej odstawić inhibitor konwertazy angiotensyny i zastosować inne leczenie.

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

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny może wystąpić suchy, nasilający się w nocy przewlekły kaszel, który ustępuje po odstawieniu leku. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy brać pod uwagę kaszel wywołany stosowaniem inhibitora konwertazy angiotensyny (patrz także punkt 4.8 Działania niepożądane).

Zabiegi chirurgiczne i znieczulenie ogólne

Lizynopryl poprzez zahamowanie syntezy angiotensyny II i kompensacyjne uwolnienie reniny zaburza czynność układu regulacyjnego renina-angiotensyna-aldosteron, co u pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu lub rozległym zabiegom chirurgicznym zwiększa ryzyko wystąpienia hipotonii. Hipotonię należy leczyć i zapobiegać jej wystąpieniu zwiększając objętość krwi krążącej.

Stężenie potasu w surowicy

W badaniach klinicznych stężenie potasu zwykle było prawidłowe, jednak w niektórych przypadkach wystąpiła hiperkaliemia (stężenie potasu w surowicy większe niż 5,7 mEq/L).

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia i niewydolności serca hiperkaliemia była przyczyną odstawienia lizynoprylu u 0,1% pacjentów z nadciśnieniem oraz u 0,6% leczonych z powodu zastoinowej niewydolności serca. Do czynników ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą: niewydolność nerek, cukrzyca, jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktonu, triamterenu lub amiloridu), podawanie preparatów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie stwierdzono zależności między wiekiem, skutecznością działania i bezpieczeństwem stosowania lizynoprylu. Jeżeli u pacjentów w podeszłym wieku występują zaburzenia czynności nerek, należy dostosować dawkę początkową preparatu Lisinoratio do klirensu kreatyniny (patrz tabela w punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania. Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek).

Dawki podtrzymujące należy dostosować do wartości ciśnienia tętniczego krwi.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Pokarm: obecność pokarmu nie wpływa na biodostępność lizynoprylu.

Leki moczopędne: jednoczesne stosowanie lizynoprylu i leków moczopędnych powoduje nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego (patrz także punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania oraz 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Sól kuchenna: nadmierne spożycie soli może osłabić przeciwnadciśnieniowe działanie lizynoprylu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. indometacyna): mogą osłabić działanie przeciwnadciśnieniowe lizynoprylu. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, jednoczesne podawanie inhibitorów konwertazy angiotensyny może powodować nasilenie zaburzeń czynności nerek.

Sole litu: lizynopryl może spowalniać wydalanie litu. Dlatego jeśli konieczne jest podawanie soli litu, należy regularnie kontrolować stężenie litu w surowicy i w razie potrzeby zmniejszyć jego dawkę.

Leki zawierające potas i leki moczopędne oszczędzające potas: Stosowanie preparatów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Jeżeli jednoczesne stosowanie lizynoprylu i któregośkolwiek z wymienionych powyżej leków jest konieczne, należy zachować ostrożność, i często kontrolować stężenie potasu w surowicy. Podawanie lizynoprylu jednocześnie z lekiem moczopędnym powodującym utratę potasu może zapobiegać hipokaliemii wywołanej stosowaniem leku moczopędnego.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-352 Warszawa
Miodowa 15

Leki immunosupresyjne: (leki cytotoksyczne, kortykosteroidy działające ogólnoustrojowo) zwiększają ryzyko wystąpienia leukopenii.

Środki stosowane w znieczuleniu ogólnym: środki do znieczulenia ogólnego nasilają działanie przeciwnadciśnieniowe lizynoprylu. Może wystąpić hipotonia.

Stosując lizynopryl jednocześnie z azotanami, nie stwierdzono istotnych niekorzystnych objawów klinicznych interakcji. Podczas stosowania lizynoprylu jednocześnie z propranololem, digoksyną lub hydrochlorotiazylem nie występowały istotne interakcje farmakokinetyczne.

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie w ciąży

Produkt Lisinoratio nie powinien być stosowany w pierwszym trymestrze ciąży.

Produkt Lisinoratio jest przeciwwskazany do stosowania w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badanie w kierunku ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia. Jeżeli w czasie leczenia okaże się, że pacjentka jest w ciąży, należy odstawić lek i zmienić sposób leczenia.

Lizynopryl wywiera szkodliwe działanie farmakologiczne na przebieg ciąży lub rozwój płodu.

Stosowanie lizynoprylu w drugim lub trzecim trymestrze ciąży może powodować zaburzenia rozwoju i śmierć płodów lub noworodków. Stosowanie leków z tej grupy było związane z występowaniem u płodów lub u noworodków hipotonii, niewydolności nerek, hiperkaliemii i (lub) hipoplazji kości czaszki. Występujące u matki małowodzie, będące prawdopodobnie objawem upośledzenia czynności nerek u płodu, może powodować przykurcze kończyn, deformacje twarzoczaszki i niedorozwój płuc. Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania lizynoprylu w I trymestrze ciąży.

Laktacja

Preparatu Lisinopril nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Nie wiadomo, czy lizynopryl przenika do mleka kobiecego.

Jeżeli leczenie preparatem jest konieczne, kobieta powinna zrezygnować z karmienia dziecka piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Przyjmowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, podobnie jak innych leków przeciwnadciśnieniowych, może wywołać hipotonię objawiającą się np.: zawrotami głowy, zaburzeniami widzenia, omdleniami, co zaburza sprawność psychofizyczną. Działanie takie zwykle jest nasilone na początku leczenia i po spożyciu alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

W czasie stosowania preparatu Lisinoratio i innych inhibitorów angiotensyny wystąpiły niżej podane działania niepożądane z następującą częstością: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), w tym pojedyncze przypadki.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu.

Bardzo rzadko: zahamowanie czynności szpiku kostnego, anemia, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza (patrz pkt 4.4), niedokrwistość hemolityczna, powiększenie węzłów chłonnych, choroba autoimmunologiczna

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: hipoglikemia.

Zgłaszano występowanie dny.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, bóle głowy.

Niezbyt często: zmiany nastroju, parestezje, zawroty głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia snu.

Rzadko: splątanie.

Zanotowano także występowanie obniżonego libido, depresję, udar.

Zaburzenia oka

Zanotowano występowanie niewyraźnego widzenia.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: zawał serca, kołatanie serca, tachykardia, zespół Raynauda.

Zaburzenia naczyniowe

Często: zaburzenia ortostatyczne (również hipotonia).

Niezbyt często: udar naczyniowy mózgu, prawdopodobnie wtórny do znacznej hipotonii u pacjentów wysokiego ryzyka (patrz pkt 4.4).

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel.

Niezbyt często: nieżyt błony śluzowej nosa.

Bardzo rzadko: skurcze oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych/ eozynochłonne zapalenie płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, wymioty.

Niezbyt często: mdłości, bóle brzucha i niestrawność.

Rzadko: suchość błony śluzowej jamy ustnej.

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki, obrzęk naczynioruchowy jelit, zapalenie wątroby - mięaszowe i cholestatyczne, żółtaczka oraz niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano także: anoreksję, zaparcie, wzdęcia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka, świąd.

Rzadko: nadwrażliwość/ obrzęk naczynioruchowy: obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głosni i(lub) krtani (patrz punkt 4.4) pokrzywka, tysienie, łuszczyca.

Bardzo rzadko: wzmożona potliwość, pęcherzyca, toksyczna martwica naskórka (zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy.

Zgłaszano zespół objawów, w którym występowały pojedynczo lub jednocześnie: gorączka, zapalenie naczyń, bóle mięśni, bóle i (lub) zapalenie stawów, dodatkowo miano przeciwciał przeciwjądrowych, zwiększona wartość OB, eozynofilia i leukocytoza, wysypka, fotodermatozy oraz inne objawy dermatologiczne.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zaburzenia czynności nerek.

Rzadko: mocznica, ostra niewydolność nerek, białkomocz.

Bardzo rzadko: skąpomocz/ bezmocz.

Zanotowano także występowanie impotencji, zakażenia dróg moczowych.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: impotencja.

Rzadko: ginekomastia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: zmęczenie, astenia.

Zgłaszano także: ból w klatce piersiowej, zaczerwienienie, omdlenie.

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu krwi.

Rzadko: zwiększenie stężenia bilirubiny w osoczu krwi, hiponatremia.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-852 Warszawa
ul. Miodowa 15

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań klinicznych wskazują, że lizynopryl jest zwykle dobrze tolerowany w leczeniu nadciśnienia u dzieci i młodzieży. Profil bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa u dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i spowodowane tym zaburzenia. W przypadku wystąpienia należy podać we wlewie dożylnym 0,9% roztwór chlorku sodu. Korzystne może być zastosowanie angiotensyny II. Lizynopryl można usunąć z krwi za pomocą hemodializy (patrz także punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Pacjenci poddawani hemodializie).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny, kod ATC: C 09AA03

Lizynopryl jest syntetycznym związkiem peptydowym stosowanym doustnie, który hamuje aktywność konwertazy angiotensyny u ludzi i zwierząt. Konwertaza angiotensyny jest enzymem przekształcającym angiotensynę I w angiotensynę II, która działa silnie naczynioskurczowo i zwiększa ciśnienie tętnicze krwi. Angiotensyna II zwiększa także wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy. Hamowanie aktywności konwertazy angiotensyny powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu krwi i zmniejszenie wydzielania aldosteronu, co może być przyczyną niewielkiego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i prawidłową czynnością nerek leczonych wyłącznie lizynoprylem przez 24 tygodnie, średnie zwiększenie stężenia potasu w surowicy było mniejsze niż 0,1 mEq/l. Jednak u około 10% pacjentów stwierdzono zwiększenie stężenia potasu w surowicy o ponad 0,5 mEq/l, zaś u prawie 6% - zmniejszenie o ponad 0,5 mEq/l, w porównaniu z wartościami prawidłowymi (normokaliemią). U pacjentów leczonych lizynoprylem w skojarzeniu z lekiem moczopędnym z grupy tiazydów nie stwierdzano istotnych zmian stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Podawanie lizynoprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powodowało zmniejszenie ciśnienia tętniczego mierzonego w pozycji leżącej i stojącej, bez odruchowej tachykardii. Zazwyczaj nie występowało niedociśnienie ortostatyczne, ale może ono częściej występować u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) hiponatremią (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

U większości pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych działanie przeciwnadciśnieniowe rozpoczynało się po 1-2 godzinach od doustnego podania pojedynczej dawki lizynoprylu; maksymalne zmniejszenie ciśnienia krwi występowało po sześciu godzinach.

U niektórych pacjentów oczekiwane obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może wystąpić po dwóch tygodniach leczenia. Lek podawany w zalecanych dawkach raz na dobę działa przeciwnadciśnieniowo przez 24 godziny. Preparat Lisinoratio jest także skuteczny w czasie długotrwałego leczenia. Nagłe odstawienie lizynoprylu nie powodowało gwałtownego zwiększenia ciśnienia krwi i istotnego zwiększenia ciśnienia powyżej wartości występujących przed leczeniem. Badania hemodynamiczne przeprowadzone u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym wykazały, że zmniejszenie ciśnienia krwi było spowodowane zmniejszeniem oporu przepływu krwi przez tętnice obwodowe, któremu niekiedy towarzyszyły niewielkie zmiany objętości wyrzutowej serca lub częstości rytmu serca. W badaniu klinicznym pacjentów z nadciśnieniem, których leczono lizynoprylem, wystąpiło zwiększenie przepływu krwi przez nerki bez zmian wartości przesączania kłębuszkowego.

W badaniu klinicznym z udziałem 115 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym, pacjenci o mc. mniejszej niż 50 kg otrzymywali 0,625 mg, 2,5 mg lub 5 mg lizynoprylu.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
ul. Miodowa 15

20 mg lizynoprylu raz na dobę, a pacjenci o mc. 50 kg lub większej otrzymywali 1,25 mg, 5 mg lub 40 mg lizynoprylu raz na dobę. Pod koniec 2. tygodnia lizynopryl podawany raz na dobę obniżał ciśnienie tętnicze w sposób zależny od dawki z trwałą skutecznością przeciwnadciśnieniową po podaniu dawek większych niż 1,25 mg. Działanie to potwierdzono w fazie odstawienia, gdzie wartość ciśnienia rozkurczowego była o około 9 mm Hg większa u pacjentów przyjmujących placebo niż u pacjentów przyjmujących średnie lub duże dawki lizynoprylu. Zależne od dawki przeciwnadciśnieniowe działanie lizynoprylu było zgodne wśród kilku podgrup demograficznych (wiek, skala Tannera, płeć oraz rasa).

Lizynopryl podawany w zwykle stosowanych jednorazowych dawkach dobowych wynoszących od 20 mg do 80 mg działał równie skutecznie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku (65 lat lub starszych) oraz u młodszych pacjentów. W badaniach klinicznych wiek pacjentów nie wpływał na bezpieczeństwo stosowania lizynoprylu.

Wykazano, że lizynopryl był dobrze tolerowany i zmniejszał ciśnienie krwi u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

U pacjentów z niewydolnością serca leczonych preparatami napatrstnicy i lekami moczopędnymi stosowanie lizynoprylu powodowało zmniejszenie oporu przepływu przez tętnice obwodowe i obniżenie ciśnienia krwi. Stwierdzono zwiększenie frakcji wyrzutowej i rzutu serca bez odruchowej tachykardii, zmniejszenie ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych, zwiększenie tolerancji wysiłkowej oraz zmniejszenie nasilenia niewydolności serca według kryteriów *New York Heart Association*. Wymienione działania lizynoprylu występowały w czasie długotrwałego stosowania. Lizynopryl podawany pacjentom z niewydolnością serca w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej od 5 mg do 20 mg był skuteczny i dobrze tolerowany przez pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów młodszych.

Badanie *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico* (GISSI-3) było wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem klinicznym, w którym brało udział 19 394 pacjentów z zawałem serca w fazie ostrej, leczonych w oddziałach kardiologicznych. Celem badania było określenie skutków krótkotrwałego (6 tygodni) leczenia lizynoprylem, azotanami, ich mieszaniną, lub brakiem takiego leczenia, na przeżywalność w ciągu 6 tygodni oraz na przeżywalność i występowanie znacznego upośledzenia czynności serca w okresie 6 miesięcy od wystąpienia zawału serca. Pacjenci z ostrym zawałem serca i wydolni hemodynamicznie (bez cech wstrząsu kardiogenego) byli w pierwszych 24 godzinach od wystąpienia zawału przydzielani losowo wg schematu czynnikowego 2 x 2 do jednej z czterech grup, które różniły się sposobem leczenia. Leczenie pacjentów w wszystkich grupach pacjentów trwało 6 tygodni, ale pacjenci z grupy 1. otrzymywali tylko lizynopryl (n = 4811), z grupy 2. otrzymywali tylko azotany (n = 4869), z grupy 3. otrzymywali lizynopryl i azotany (n = 4841).

Grupa 4. była grupą kontrolną, do której należało 4843 pacjentów leczonych w sposób zwykle stosowany w zawale serca (stosowano leki fibrynolityczne u 72%, przeciwagregacyjne u 84%, beta-adrenolityczne u 32% pacjentów).

Protokół badania wykluczał udział w badaniu pacjentów z hipotonią (ciśnienie skurczowe ≤ 100 mmHg), ciężką niewydolnością serca, wstrząsem kardiogenym oraz z zaburzeniem czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl i (lub) białkomocz > 500 mg/24 godz.). Podawane dawki lizynoprylu były dostosowywane do wartości ciśnienia tętniczego pacjenta (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania, Wczesna faza zawału serca).

Leczenie trwało 6 tygodni, z wyjątkiem sytuacji, gdy istniały wskazania do jego kontynuacji. Najważniejszymi celami badania były: określenie śmiertelności całkowitej w ciągu 6 tygodni leczenia oraz podsumowanie wyników leczenia w okresie 6 miesięcy: liczby zgonów, liczby pacjentów z późną (w 4. dobie) niewydolnością serca lub znacznym uszkodzeniem lewej komory zdefiniowanym jako frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$ lub wskaźnik akineza/dyskineza $\geq 45\%$. U pacjentów otrzymujących przez 6 tygodni tylko lizynopryl (grupa 1.) lub lizynopryl w połączeniu z azotanami (grupa 3.) (n obu

grup = 9646) występowało o 11% mniejsze ryzyko zgonu [2p (dwustronne) = 0,04] niż u pacjentów nieleczonych lizynoprylem (należących do grupy 2. i 4., n obu grup = 9672), odpowiednio 6,4% i 7,2%.

Liczne odstępstwa od protokołu wykluczają możliwość formułowania wniosków dotyczących drugiego z pierwszoplanowych celów badania.

U pacjentów z ostrym zawałem serca leczonych lizynoprylem częściej niż w grupie kontrolnej (odpowiednio o 9% i 3,7%) występowała długotrwała hipotonia (ciśnienie skurczowe < 90 mmHg trwające dłużej niż 1 godzinę) i zaburzenia czynności nerek (odpowiednio o 2,4% i 1,1%) w okresie pobytu w szpitalu i po 6 tygodniach (wzrost stężenia kreatyniny powyżej 3 mg/dl lub podwojenie albo więcej niż podwojenie wartości stężeń kreatyniny w porównaniu do występujących przed leczeniem).

Konwertaza angiotensyny występuje także w śródbłonku naczyń. Stwierdzona zwiększona aktywność tego enzymu u pacjentów z cukrzycą powoduje zwiększenie wytwarzania angiotensyny II i nasilenie rozkładu rozszerzającej naczynia krwionośne bradykininy, co zwiększa zaburzenia czynności śródbłonka wywołane przez hiperglikemię. Inhibitory konwertazy angiotensyny (także lizynopryl) hamują wytwarzanie angiotensyny II i rozkład bradykininy, zapobiegając nasileniu zaburzeń czynności śródbłonka. Wpływ lizynoprylu na zmniejszenie wydalania albumin w moczu i spowolnienie rozwoju retinopatii u pacjentów z cukrzycą typu 1 bez nadciśnienia oraz wpływ na zmniejszenie wydalania albumin w moczu u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem jest związany z działaniem przeciwnadciśnieniowym i bezpośrednim działaniem na śródbłonki naczyń nerek oraz siatkówki. Leczenie lizynoprylem pacjentów z cukrzycą nie powoduje zwiększenia częstości występowania stanów hipoglikemicznych i nie wpływa na działanie leków przeciwcukrzycowych, czego dowodem jest brak wpływu na stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}).

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. W badaniach klinicznych 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 lizynoprylu 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 podeszłym wieku z niewydolnością serca. Maksymalne stężenia lizynoprylu w surowicy oznaczone 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.

Profil farmakokinetyczny lizynoprylu był badany u 29 dzieci w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym, ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego większym niż 30 ml/min/1,73m². Po podaniu dawek od 0,1 do 0,2 mg/kg maksymalne stężenie w osoczu w stanie równowagi dynamicznej wystąpiło w ciągu 6 godzin; stopień wchłaniania ustalony na podstawie odzysku substancji czynnej z moczu wyniósł 28%. Wartości te są podobne do uzyskanych u osób dorosłych. W tym badaniu

wartość pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) oraz maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) u dzieci były podobne do uzyskanych u osób dorosłych.

U osób w podeszłym wieku stwierdzono także mniejszy niż u młodszych klirens nerkowy lizynoprylu, szczególnie w przypadku niewydolności serca.

Rożmieszczenie 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 Ames z pobudzeniem 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

Mannitol
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Skrobia kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Barwnik PB-24824 Pink [skrobia kukurydziana, żelaza(III) tlenek, żelaza(II, III) tlenek, żelaza(III) wodorotlenek].

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/ PVC w tekturowym pudełku.
30 tabletek (3 blistry po 10 szt.)

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Niemcy

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

Pozwolenie nr 9399

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

26.06.2002 r.

02.04.2007 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010 -00- 71

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