

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LISIPROL, 5 mg, tabletki
LISIPROL, 10 mg, tabletki
LISIPROL, 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

LISIPROL, 5 mg, tabletki
Każda tabletką zawiera 5 mg lizynoprylu w postaci lizynoprylu dwuwodnego.

LISIPROL, 10 mg, tabletki
Każda tabletką zawiera 10 mg lizynoprylu w postaci lizynoprylu dwuwodnego.

LISIPROL, 20 mg, tabletki
Każda tabletką zawiera 20 mg lizynoprylu w postaci lizynoprylu dwuwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

LISIPROL 5 mg
Tabletką barwy białej lub prawie białej, okrągła, płaska, o ukośnych brzegach, o średnicy ok. 6 mm, jedna strona oznaczona „5”, druga zawiera linię podziału.

LISIPROL 10 mg
Tabletką barwy białej lub prawie białej, kwadratowa, dwuwypukła, o średnicy ok. 7 mm, jedna strona oznaczona „10”, druga zawiera linię podziału.

LISIPROL 20 mg
Tabletką barwy białej lub prawie białej, pięciokątna, dwuwypukła, o średnicy ok. 8,5 mm, jedna strona oznaczona „20”, druga zawiera linię podziału.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze
Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Niewydolność serca
Leczenie objawowej niewydolności serca

Ostry zawał mięśnia sercowego
Krótkoterminowe (6 tygodni) leczenie stabilnych hemodynamicznie pacjentów w ciągu 24 godzin od wystąpienia ostrego zawału mięśnia serca.

Nerkowe powikłania cukrzycy

Leczenie choroby nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu II z rozpoczynającą się nefropatią (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy LISIPROL należy stosować doustnie raz na dobę. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych raz na dobę, lizynopryl należy przyjmować każdego dnia o tej samej porze. Pożywienie nie wpływa na wchłanianie leku.

Dawkę należy określić indywidualnie w zależności od stanu pacjenta i zmian wartości ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Nadciśnienie tętnicze

Lizynopryl może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Dawka początkowa

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zazwyczaj zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg. U pacjentów z wysoką aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, niedoborem soli i (lub) zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej, niewyrównaną niewydolnością serca lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U tych pacjentów zalecana jest dawka początkowa 2,5 – 5 mg, a leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską. W przypadku zaburzeń czynności nerek wymagana jest mniejsza dawka początkowa (patrz tabela 1 poniżej).

Dawka podtrzymująca

Zazwyczaj stosowana skuteczna dawka podtrzymująca wynosi 20 mg raz na dobę. Jeśli pożądaný skutek nie został osiągnięty w ciągu 2 do 4 tygodni, dawka może być zwiększona. Maksymalna dawka stosowana w długotrwałych, kontrolowanych badaniach klinicznych to 80 mg na dobę.

Pacjenci otrzymujący leki moczopędne

Po rozpoczęciu leczenia lizynoprylem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów leczonych lekami moczopędnymi. Należy zachować ostrożność, ponieważ u tych pacjentów może występować niedobór soli i (lub) zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa. Jeżeli jest to możliwe, należy odstawić lek moczopędny 2-3 dni przed rozpoczęciem leczenia lizynoprylem. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można przerwać podawania leku moczopędnego, leczenie lizynoprylem należy rozpocząć od dawki 5 mg. Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Kolejne dawki lizynoprylu należy określić na podstawie zmian wartości ciśnienia tętniczego. W razie potrzeby można wznowić podawanie leku moczopędnego (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności nerek

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy określić na podstawie klirensu kreatyniny, tak jak przedstawiono w tabeli 1, poniżej.

Tabela 1 Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności nerek

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka początkowa (mg/dobę)
Mniej niż 10 ml/min (w tym pacjenci dializowani)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

* Dawkowanie i (lub) częstość podawania należy dostosować w zależności od zmian wartości ciśnienia tętniczego.

Dawkę można stopniowo zwiększać, aż do osiągnięcia pożądanego skutku lub do maksymalnej dawki wynoszącej 40 mg na dobę.

Niewydolność serca

U pacjentów z objawową niewydolnością serca lizynopryl należy stosować w skojarzeniu z lekami moczopędnymi oraz, jeżeli to konieczne, z preparatami naporstnicy lub beta-adrenolitykami. Leczenie lizynoprylem należy rozpoczynać od dawki początkowej wynoszącej 2,5 mg raz na dobę, którą należy podawać pod ścisłą kontrolą lekarską w celu ustalenia początkowego wpływu na wartość ciśnienia tętniczego. Dawkę lizynoprylu należy zwiększać:

- nie więcej niż o 10 mg,
- nie częściej niż co 2 tygodnie,
- do największej dawki tolerowanej przez pacjenta, maksymalnie do 35 mg raz na dobę.

Dawkę należy dostosować na podstawie indywidualnej reakcji klinicznej pacjenta.

U pacjentów z grupy dużego ryzyka wystąpienia niedociśnienia objawowego, np. pacjentów z niedoborem soli z hiponatremią lub bez, pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej lub pacjentów przyjmujących duże dawki leków moczopędnych, należy wyrównać istniejące zaburzenia, jeżeli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania lizynoprylu. Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Ostry zawał mięśnia sercowego

Pacjenci powinni otrzymywać standardowe leczenie, czyli leki trombolityczne, antyagregacyjne i beta-adrenolityki. Można podać dożylnie lub przezskórnie triazotan glicerolu, jednocześnie z lizynoprylem.

Dawka początkowa (w ciągu pierwszych 3 dni od wystąpienia zawału)

Leczenie lizynoprylem można rozpocząć w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów zawału. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli ciśnienie skurczowe jest mniejsze niż 100 mmHg.

Dawka początkowa lizynoprylu wynosi 5 mg, podana doustnie, kolejne dawki to 5 mg po 24 godzinach, 10 mg po 48 godzinach, a następnie 10 mg raz na dobę. U pacjentów z niskim ciśnieniem skurczowym krwi (120 mmHg lub niższym) na początku leczenia w okresie pierwszych 3 dni po zawale, należy stosować mniejszą dawkę – 2,5 mg doustnie (patrz punkt 4.4).

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min), dawkę początkową lizynoprylu należy dostosować na podstawie klirensu kreatyniny u pacjenta (patrz Tabela 1).

Dawka podtrzymująca

Dawka podtrzymująca wynosi 10 mg raz na dobę. Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe mniejsze bądź równe 100 mmHg), podtrzymującą dawkę dobową można zmniejszyć do 5 mg, a czasowo do 2,5 mg, w razie potrzeby. W przypadku utrzymywania się niedociśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe krwi poniżej 90 mmHg utrzymujące się dłużej niż godzinę) lizynopryl należy odstawić.

Leczenie należy kontynuować przez 6 tygodni, a następnie ponownie ocenić stan pacjenta. U pacjentów, u których wystąpią objawy niewydolności serca należy kontynuować leczenie lizynoprylem (patrz punkt 4.4).

Nerkowe powikłania cukrzycy

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu II z rozpoczynającą się nefropatią, zalecana dawka lizynoprylu wynosi 10 mg raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do 20 mg raz na dobę, jeżeli jest to konieczne w celu osiągnięcia ciśnienia rozkurczowego poniżej 90 mmHg.

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min), dawkę początkową lizynoprylu należy dostosować na podstawie klirensu kreatyniny u pacjenta (patrz Tabela 1).

Stosowanie u dzieci

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lizynoprylu u dzieci. Dlatego nie zaleca się stosowania w tej grupie wiekowej.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano zmian dotyczących skuteczności lub profilu bezpieczeństwa leku, związanych z wiekiem pacjenta. Jednakże, jeżeli u pacjentów w podeszłym wieku występuje pogorszenie czynności nerek, należy zastosować schemat dawkowania podany w tabeli 1 w celu ustalenia dawki początkowej lizynoprylu. Później dawkę modyfikuje się w zależności od wpływu na ciśnienie krwi.

Stosowanie u pacjentów po przeszczepieniu nerki

Brak doświadczeń dotyczących stosowania lizynoprylu u pacjentów po niedawnym przeszczepieniu nerki. Dlatego nie zaleca się leczenia preparatem LISIPROL.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na lizynopryl, inne inhibitory konwertazy angiotensyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Występowanie w przeszłości obrzęku naczynioruchowego w związku ze stosowaniem inhibitora ACE
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie tętnicze objawowe

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko. U pacjentów z nadciśnieniem, otrzymujących lizynopryl, prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia tętniczego jest większe w przypadku zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej, np. w wyniku leczenia moczopędnego, diety z ograniczeniem soli, dializoterapii, biegunki lub wymiotów albo w przypadku ciężkiego nadciśnienia tętniczego reninozależnego (patrz punkt 4.5 i punkt 4.8). Obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze u pacjentów z niewydolnością serca, z współistniejącą niewydolnością nerek lub bez niej. Największe prawdopodobieństwo dotyczy pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, co odzwierciedla stosowanie dużych dawek diuretyków pętlowych, hiponatremia lub zaburzenia czynności nerek. U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia niedociśnienia tętniczego leczenie należy rozpocząć i dostosowywać dawkę pod ścisłym nadzorem lekarskim. Podobne zalecenia odnoszą się także do pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobami naczyniowo-mózgowymi, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy.

W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach i, w razie potrzeby, podać 0,9% roztwór chlorku sodu we wlewie dożylnym. Przemijające niedociśnienie tętnicze nie stanowi przeciwwskazania do stosowania kolejnych dawek, które zazwyczaj można podawać bez problemu po zwiększeniu ciśnienia tętniczego na skutek uzupełnienia objętości wewnątrznaczyniowej. U niektórych pacjentów z niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu lizynoprylu. Działanie to jest spodziewane i zazwyczaj nie stanowi powodu przerwania leczenia. Jeżeli niedociśnienie stanie się objawowe konieczne może być zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia lizynoprylem.

Niedociśnienie tętnicze w przebiegu ostrego zawału mięśnia sercowego

Nie wolno rozpoczynać leczenia lizynoprylem u pacjentów z ostrym zawałem serca, jeżeli istnieje niebezpieczeństwo dalszego, ciężkiego pogorszenia stanu hemodynamicznego po zastosowaniu leku rozszerzającego naczynia. Dotyczy to pacjentów z ciśnieniem skurczowym ≤ 100 mmHg lub we wstrząsie kardiogennym. W czasie pierwszych 3 dób od wystąpienia zawału dawkę należy zmniejszyć, jeśli ciśnienie skurczowe wynosi 120 mmHg lub mniej. Jeżeli ciśnienie skurczowe wynosi 100 mmHg

lub mniej dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć do 5 mg lub czasowo do 2,5 mg. Leczenie lizynoprylem pacjentów z ostrym zawałem serca może wywołać ciężkie niedociśnienie tętnicze. Jeżeli niedociśnienie tętnicze się utrzymuje (ciśnienie skurczowe krwi poniżej 90 mmHg utrzymujące się dłużej niż godzinę) należy odstawić lizynopryl.

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej/ kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, należy zachować ostrożność podczas podawania lizynoprylu pacjentom ze zwężeniem zastawki mitralnej i zwężeniem drogi odpływu krwi z lewej komory serca, tak jak ma to miejsce w przypadku zwężenia zastawki aorty lub kardiomiopatii przerostowej.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min), dawkę początkową lizynoprylu należy dostosować na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2; Tabela 1), a następnie w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Należy monitorować 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 takich przypadkach opisywano występowanie ostrej niewydolności nerek, zazwyczaj odwracalnej.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, odnotowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj ustępujące po przerwaniu leczenia. Jest to najbardziej prawdopodobne u pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku współistnienia nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, występuje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza od małej dawki i ostrożnie zwiększać dawkę. Ponieważ leki moczopędne mogą być czynnikiem ryzyka powyższych zaburzeń, należy je odstawić i kontrolować czynność nerek przez kilka pierwszych tygodni leczenia lizynoprylem.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez istniejącej wcześniej choroby naczyniowej nerek występowało zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj nieznaczne i przemijające, zwłaszcza, jeżeli lizynopryl był stosowany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Konieczne może być zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) lizynoprylu.

W ostrym zawałe mięśnia sercowego nie należy rozpoczynać leczenia lizynoprylem u pacjentów z objawami zaburzeń czynności nerek, określonymi jako stężenie kreatyniny w surowicy większe niż 177 $\mu\text{mol/l}$ i (lub) białkomocz powyżej 500 mg/24 h. Jeżeli zaburzenia czynności nerek rozwiną się w trakcie leczenia lizynoprylem (stężenie kreatyniny w surowicy większe niż 265 $\mu\text{mol/l}$ lub podwojenie wartości sprzed leczenia) należy rozważyć odstawienie lizynoprylu.

Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy

W rzadkich przypadkach obserwowano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni (lub całej krtani), u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym lizynoprylem. Obrzęk może wystąpić w dowolnym momencie leczenia. W takich przypadkach lizynopryl należy natychmiast odstawić, wdrożyć odpowiednie leczenie i monitorować pacjenta, aż do całkowitego ustąpienia objawów. Nawet w przypadkach, kiedy występuje tylko obrzęk języka, bez zaburzeń oddychania, pacjenci mogą wymagać przedłużonej obserwacji, ponieważ leczenie lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami może nie być wystarczające.

Bardzo rzadko opisywano przypadki śmiertelne spowodowane obrzękiem naczynioruchowym krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani istnieje prawdopodobieństwo niedrożności dróg oddechowych, szczególnie u osób po przebytych zabiegach na drogach oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast zastosować leczenie doraźne, które może obejmować

podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostać pod ścisłą kontrolą lekarza do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

Inhibitory ACE częściej wywołują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z pacjentami innych ras.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, nie związanym ze stosowaniem inhibitorów ACE, występuje zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.3).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów dializowanych

U pacjentów dializowanych z użyciem błon dializacyjnych o dużej przepuszczalności (np. AN 69) i jednocześnie stosujących inhibitor ACE opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas aferezy LDL z siarczanem dekstranu rzadko występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcjom tym można zapobiec odstawiając czasowo inhibitor ACE przed każdą aferezą.

Leczenie odczulające

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów opisywane reakcje nie wystąpiły, gdy tymczasowo odstawiono inhibitory ACE, ale nawracały, gdy przypadkowo ponownie zastosowano preparat z tej grupy.

Niewydolność wątroby

Bardzo rzadko przyjmowanie inhibitorów ACE było związane z zespołem rozpoczynającym się żółtaczką zastoinową lub zapaleniem wątroby przechodzącym w piorunującą martwicę wątroby i prowadzącym (czasem) do zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie został poznany. U pacjentów, u których wystąpiła żółtaczka lub odnotowano znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać stosowanie lizynoprylu i zastosować odpowiednie postępowanie.

Neutropenia /Agranulocytoza

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano przypadki neutropenii/agranulocytozy, trombocytopenii i niedokrwistości. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko. Neutropenia i agranulocytoza ustępują po przerwaniu stosowania inhibitora ACE. Lizynopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, stosujących leki immunosupresyjne, przyjmujących allopurynol lub prokainamid oraz u pacjentów, u których współistnieją te czynniki, zwłaszcza w przypadku istniejących wcześniej zaburzeń czynności nerek. U niektórych pacjentów rozwinęły się ciężkie infekcje, w kilku przypadkach nie odpowiadające na intensywną antybiotykoterapię. Jeśli lizynopryl jest stosowany u takich pacjentów zaleca się regularne kontrolowanie ilości krwinek białych, a pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy infekcji.

Rasa

Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitorów ACE jest większa u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, lizynopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie wskutek większej częstości występowania niskiej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

W trakcie leczenia inhibitorami ACE obserwowano występowanie kaszlu. Charakterystyczny jest suchy, uporczywy kaszel, który ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel związany z przyjmowaniem inhibitorów ACE powinien być brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Zabiegi chirurgiczne/Znieczulenie

U pacjentów poddanych dużym zabiegom chirurgicznym lub w trakcie znieczulenia środkami o właściwościach hipotensyjnych, lizynopryl może hamować powstawanie angiotensyny II, wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. Jeżeli wystąpi niedociśnienie, które jest przypuszczalnie wynikiem takiego działania, można je wyrównać zwiększając objętość wewnątrznaczyniową.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym lizynoprylem obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Do pacjentów zagrożonych wystąpieniem hiperkaliemii należą pacjenci z niewydolnością nerek, cukrzycą, stosujący jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas, jak również pacjenci, którzy przyjmują inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy (np. heparynę). Jeśli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków jest konieczne, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle monitorować stężenie glukozy we krwi podczas pierwszego miesiąca stosowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.5).

Lit

Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i lizynoprylu (patrz punkt 4.5).

Ciąża i laktacja

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE w okresie ciąży. Jeżeli nie jest konieczna kontynuacja leczenia inhibitorami ACE, u pacjentek planujących ciążę należy rozpocząć alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, podając preparaty, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE oraz, w razie potrzeby, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Nie zaleca się stosowania lizynoprylu w czasie karmienia piersią.

Produkt leczniczy LISIPROL zawiera mannitol, który może mieć lekkie działanie przeczyszczające.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne

Jeżeli u pacjentów przyjmujących lizynopryl zastosuje się dodatkowo lek moczopędny, działanie przeciwnadciśnieniowe jest zazwyczaj addytywne.

Pacjenci otrzymujący wcześniej leki moczopędne, szczególnie ci, którym niedawno zalecono stosowanie leków moczopędnych, mogą doświadczyć nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego w trakcie rozpoczynania leczenia lizynoprylem. Prawdopodobieństwo wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego spowodowanego lizynoprylem można zmniejszyć odstawiając lek moczopędny przed rozpoczęciem leczenia lizynoprylem (patrz punkt 4.2 i punkt 4.4).

Suplementy potasu, leki moczopędne oszczędzające potas lub substytuty soli zawierające potas

Chociaż w badaniach klinicznych stężenie potasu w surowicy zazwyczaj pozostawało w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów wystąpiła hiperkaliemia. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii są: niewydolność nerek, cukrzyca i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, triamteren, amilorid lub eplerenon),

suplementów potasu lub substytutów soli zawierających potas. Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub substytutów soli zawierających potas, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi.

Jeżeli lizynopryl jest stosowany jednocześnie z lekami moczopędnymi powodującymi utratę potasu, hipokaliemia spowodowana lekami moczopędnymi może ulec złagodzeniu.

Lit

Opisywano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi i objawy jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami ACE. Jednoczesne stosowanie cięższych leków moczopędnych może zwiększać ryzyko toksyczności litu oraz nasilać już zwiększoną toksyczność litu spowodowaną przez inhibitory ACE. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lizynoprylu z litem, ale jeżeli jest to konieczne należy starannie monitorować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4)

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g/dobę

Przewlekłe stosowanie NLPZ może osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE. NLPZ i inhibitory ACE wykazują działanie addytywne, zwiększając stężenie potasu w surowicy i mogą powodować pogorszenie czynności nerek. To działanie jest zazwyczaj odwracalne. Rzadko może wystąpić ostra niewydolność nerek, głównie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, takich jak osoby w podeszłym wieku lub odwodnione.

Inne preparaty przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne stosowanie tych preparatów może nasilać hipotensyjne działanie lizynoprylu. Jednoczesne stosowanie z triazotanem glicerolu i innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne, może powodować dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/Leki przeciwpsychotyczne/ Leki znieczulające

Jednoczesne stosowanie niektórych preparatów znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może powodować dalsze obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4).

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne wykazały, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulina, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy w surowicy i zwiększać ryzyko hipoglikemii. Wydaje się to bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, beta-adrenolityki, azotany

Lizynopryl może być stosowany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach kardiologicznych), lekami trombolitycznymi, beta-adrenolitykami 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 jest przeciwwskazane w 2. i 3. trymestrze ciąży (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; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Jeżeli nie jest konieczna kontynuacja leczenia inhibitorami ACE, u pacjentek

planujących ciążę należy rozpocząć alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, podając preparaty, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE oraz, w razie potrzeby, rozpocząć alternatywne leczenie.

Stwierdzono, że narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży u ludzi powoduje toksyczne działanie na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz także punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”). Jeżeli narażenie na inhibitor ACE miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultrasonograficzną kontrolę czynności nerek i czaszki. Należy uważnie obserwować noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Nie wiadomo czy lizynopryl przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Lizynopryl przenika do mleka karmiących szczurów. Nie zaleca się stosowania lizynoprylu u kobiet karmiących piersią.

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

Podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu należy wziąć pod uwagę, iż czasami mogą wystąpić zawroty głowy lub zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia lizynoprylem i innymi inhibitorami ACE obserwowano i zgłoszono następujące działania niepożądane, z podaną częstością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki),.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu.

Bardzo rzadko: zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza (patrz punkt 4.4), niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia,.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy - obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni (lub całej krtani); patrz punkt 4.4.

Bardzo rzadko: choroby autoimmunologiczne

Opisywano zespół, który może obejmować jeden lub więcej z następujących objawów: gorączka, zapalenie naczyń, bóle mięśni, bóle stawów/zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), przyspieszone OB, eozynofilia i leukocytoza, wysypka, nadwrażliwość na światło i inne objawy dermatologiczne.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: hipoglikemia.

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy.

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

Rzadko: splątanie.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia obwodowego

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe

Często: objawy ortostatyczne (w tym niedociśnienie).

Niezbyt często: zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie wtórne do nasilonego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4), kołatanie serca, tachykardia, objaw Raynaud'a.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel.

Niezbyt często: nieżyt błony śluzowej nosa.

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli, zapalenie zatok, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych/eozynofilowe zapalenie płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, wymioty.

Niezbyt często: nudności, ból brzucha i niestrawność.

Rzadko: suchość błony śluzowej jamy ustnej.

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki, obrzęk naczynioruchowy jelit.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby wątrobowokomórkowe lub cholestatyczne, żółtaczką i niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka, świąd.

Rzadko: pokrzywka, łysienie, łuszczyca.

Bardzo rzadko: obfite pocenie się, pęcherzyca, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy.

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: zmęczenie, osłabienie.

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperkaliemia.

Rzadko: zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, hiponatremia.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania lizynoprylu u ludzi są nieliczne. Objawy spowodowane przedawkowaniem inhibitorów ACE to: niedociśnienie tętnicze, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Zalecanym postępowaniem w przypadku przedawkowania jest podanie 0,9% roztworu NaCl we wlewie dożylnym. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy położyć w pozycji poziomej na plecach z uniesionymi kończynami dolnymi (pozycja Trendelenburga). Można również rozważyć

podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie podanie katecholamin, jeżeli preparaty te są dostępne. Jeżeli przyjęcie leku nastąpiło niedawno, należy dążyć do usunięcia lizynoprylu (np. wywołanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie środków absorbujących i siarczanu sodu) Lizynopryl można usunąć z krążenia za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4). W przypadku bradykardii odpornej na leczenie wskazane jest zastosowanie rozrusznika serca. Należy monitorować parametry życiowe oraz stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory konwertazy angiotensyny; kod ATC: C09AA03

Lizynopryl jest inhibitorem peptydylodipeptydazy. Hamuje aktywność enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), który katalizuje przekształcenie angiotensyny I do peptydu zwężającego naczynia krwionośne – angiotensyny II. Angiotensyna II pobudza także wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy. Hamowanie ACE skutkuje zmniejszeniem stężenia angiotensyny II, co powoduje rozszerzenie naczyń tętniczych i zmniejszenie wydzielania aldosteronu. To ostatnie działanie może wywoływać zwiększenie stężenia potasu w surowicy.

Uważa się, że mechanizm, za pomocą którego lizynopryl obniża ciśnienie krwi polega głównie na hamowaniu układu renina-angiotensyna-aldosteron, jednak lizynopryl ma działanie przeciwnadciśnieniowe nawet u pacjentów z nadciśnieniem niskoreninowym. ACE jest identyczny z kininazą II, enzymem powodującym rozpad bradykininy. Kwestią do wyjaśnienia pozostaje, czy zwiększenie stężenia bradykininy, silnie działającego peptydu rozszerzającego naczynia, ma wpływ na działanie lecznicze lizynoprylu.

W badaniu GISSI-3, z wykorzystaniem układu czynnikowego 2x2, z grupą kontrolną, mającym na celu porównanie działania lizynoprylu oraz triazotanu glicerolu podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu przez 6 tygodni, u 19 394 pacjentów, którzy otrzymywali lek w ciągu 24 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego lizynopryl powodował statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka śmiertelności, wynoszące 11% względem grupy kontrolnej ($p=0,03$). W przypadku triazotanu glicerolu zmniejszenie ryzyka nie było znaczące, ale leczenie skojarzone lizynoprylem i triazotanem glicerolu powodowało znaczne zmniejszenie ryzyka śmiertelności, wynoszące 17% względem grupy kontrolnej ($p=0,02$). W podgrupach osób w podeszłym wieku (wiek > 70 lat) oraz kobiet, zdefiniowanych uprzednio jako pacjenci narażeni na duże ryzyko śmiertelności, obserwowano znaczną korzyść w odniesieniu do złożonego punktu końcowego, który stanowiły śmiertelność ogółem i zaburzenia czynności serca.

Po 6 miesiącach także obserwowano znaczne korzyści w odniesieniu do złożonego punktu końcowego dla wszystkich pacjentów, jak również podgrup dużego ryzyka u osób leczonych lizynoprylem lub lizynoprylem i triazotanem glicerolu przez 6 tygodni, co wskazuje na profilaktyczne działanie lizynoprylu. Jak w przypadku każdego leku rozszerzającego naczynia, leczenie lizynoprylem powodowało zwiększenie częstości występowania niedociśnienia tętniczego i zaburzeń czynności nerek, jednak nie wiązało się to z proporcjonalnym zwiększeniem śmiertelności.

W randomizowanym, wielośrodkowym badaniu z podwójnie ślełą próbą, w którym porównywano lizynopryl z antagonistą wapnia u 335 pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2 z początkową nefropatią, charakteryzowaną przez mikroalbuminurię, lizynopryl podawany w dawce 10 mg do 20 mg na dobę, przez 12 miesięcy powodował zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 13/10 mm Hg oraz wydalania albumin z moczem o 40%. W porównaniu z antagonistą wapnia, który wywoływał podobne obniżenie ciśnienia tętniczego, u osób leczonych lizynoprylem stwierdzono znaczne zmniejszenie wydalania albumin z moczem, co dowodzi, że hamowanie ACE przez lizynopryl powoduje zmniejszenie mikroalbuminurii w wyniku bezpośredniego działania na tkankę nerek, oprócz działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

Leczenie lizynoprylem nie wpływa na kontrolę glikemii, co udowodniono poprzez brak znaczącego wpływu na stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lizynopryl jest inhibitorem ACE nie zawierającym grupy sulfhydrylowej, czynnym po podaniu doustnym.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym lizynoprylu, maksymalne stężenie w surowicy jest osiągane w ciągu około 7 godzin, chociaż obserwowano tendencję do niewielkiego wydłużenia czasu do uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Średnie wchłanianie lizynoprylu wynosi około 25% (na podstawie zawartości w moczu), przy zmienności dla poszczególnych pacjentów wynoszącej 6-60% dla badanego zakresu dawek (5-80 mg). U pacjentów z niewydolnością serca całkowita dostępność biologiczna ulega zmniejszeniu o około 16%. Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie lizynoprylu.

Dystrybucja

Lizynopryl nie wykazuje wiązania z białkami surowicy innymi niż krążący enzym konwertujący angiotensynę (ACE). W badaniach na szczurach wykazano, że lizynopryl słabo przenika przez barierę krew-mózg.

Wydalenie

Lizynopryl nie ulega metabolizmowi i jest wydalany całkowicie w postaci niezmienionej z moczem. W przypadku wielokrotnego dawkowania efektywny okres półtrwania w stanie równowagi wynosi 12,6 godziny. Klirens lizynoprylu u osób zdrowych wynosi około 50 ml/min. Wykres stężenia w surowicy cechuje się przedłużoną fazą końcową, która nie przyczynia się do kumulacji leku. Faza końcowa prawdopodobnie odzwierciedla ulegające wysyceniu wiązanie z ACE i nie jest proporcjonalna do dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby u pacjentów z marskością wątroby powodują zmniejszenie wchłaniania lizynoprylu (około 30% na podstawie zawartości w moczu), ale zwiększenie narażenia (około 50%) w porównaniu z osobami zdrowymi, na skutek zmniejszenia klirensu.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek powodują zmniejszenie wydalania lizynoprylu, który jest usuwany przez nerki, ale zmniejszenie to jest istotne klinicznie tylko w przypadku, gdy współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) jest mniejszy niż 30 ml/min. W łagodnych lub umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min) średnia wartość AUC była zwiększona tylko o 13%, natomiast w ciężkich zaburzeniach czynności nerek (klirens kreatyniny 5-30 ml/min) obserwowano 4,5-krotne zwiększenie średniej wartości AUC.

Lizynopryl może być usuwany w wyniku dializy. Podczas 4-godzinnej hemodializy stężenie lizynoprylu w osoczu zmniejszało się średnio o 60%, a klirens dializacyjny wynosił 40 - 55 ml/min.

Niewydolność serca

Pacjenci z niewydolnością serca są bardziej narażeni na lizynopryl niż osoby zdrowe (zwiększenie AUC średnio o 125%), ale na podstawie zawartości lizynoprylu w moczu stwierdzono, że wchłanianie ulega zmniejszeniu o około 16% w porównaniu z osobami zdrowymi.

Osoby w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mają zwiększone stężenie leku we krwi oraz większe wartości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC - zwiększenie o około 60%) w porównaniu z osobami młodszymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny, jako grupa, wywierają szkodliwy wpływ na późną fazę rozwoju płodu, powodując obumarcie płodu oraz wady wrodzone, w szczególności dotyczące czaszki. Obserwowano także toksyczny wpływ na płód, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu i przetrwały przewod tętniczy. Uznaje się, że zaburzenia rozwojowe są częściowo spowodowane bezpośrednim wpływem inhibitorów konwertazy angiotensyny na układ renina-angiotensyna-aldosteron płodu, a częściowo niedokrwieniem na skutek niedociśnienia tętniczego u matki i zmniejszeniem przepływu krwi pomiędzy łożyskiem a płodem oraz zmniejszeniem zaopatrzenia płodu w tlen / składniki odżywcze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian
Talk
Mannitol
Skrobia kukurydziana
Wapnia wodorofosforan dwuwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Al./PVC, zawierające 14 tabletek.
Dwa blistry (28 tabletek) lub 4 blistry (56 tabletek) w kartonowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w handlu.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki

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

LISIPROL 5 mg	15142
LISIPROL 10 mg	15143
LISIPROL 20 mg	15144

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

16.02.2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

16.02.2009
26.04.2010

Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
05-825 Grodzisk Mazowiecki
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
NIP: 529-16-56-994
REGON: 015228616
" 10 "