

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lisiprol HCT, 10 mg+12,5 mg tabletki

Lisiprol HCT, 20 mg+12,5 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lisiprol HCT, 10 mg+12,5 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 10 mg lizynoprylu (w postaci 10,88 mg lizynoprylu dwuwodnego) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Lisiprol HCT, 20 mg+12,5 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 20 mg lizynoprylu (w postaci 21,76 mg lizynoprylu dwuwodnego) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Lisiprol HCT, 10 mg+12,5 mg tabletki

Okrągłe, płaskie, jasnoniebieskie tabletki ze ściętymi brzegami i wytłoczonym napisem „C43” z jednej strony.

Lisiprol HCT, 20 mg+12,5 mg tabletki

Okrągłe, płaskie, jasnozielone tabletki ze ściętymi brzegami i wytłoczonym napisem „C44” z jednej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze łagodne do umiarkowanego u pacjentów, u których leczenie poszczególnymi substancjami czynnymi w takich samych dawkach, w oddzielnych preparatach pozwoliło na uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u dorosłych:

Preparat złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Preparat złożony może zastąpić podawanie 10 mg lub 20 mg lizynoprylu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu w oddzielnych preparatach u pacjentów, u których leczenie poszczególnymi substancjami czynnymi w takich samych dawkach, w oddzielnych preparatach pozwoliło na uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego.

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi jedną tabletkę raz na dobę. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych raz na dobę, preparat Lisiprol HCT należy przyjmować codziennie o tej samej porze. Jeżeli w ciągu 2 do 4 tygodni leczenia nie wystąpi pożądane działanie, dawkę można zwiększyć do dwóch tabletek raz na dobę.

Wcześniejsze podawanie leków moczopędnych:

Po podaniu pierwszej dawki produktu Lisiprol HCT, szczególnie u pacjentów odwodnionych i (lub) z niedoborem elektrolitów w wyniku wcześniejszego leczenia lekami moczopędnymi, może wystąpić

objawowe niedociśnienie tętnicze. Leki moczopędne należy odstawić na 2 - 3 dni przed rozpoczęciem leczenia preparatem Lisiprol HCT. Jeśli nie jest to możliwe, należy rozpocząć leczenie od zastosowania małych dawek poszczególnych składników (lizynopryl w dawce 5 mg).

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Tiazydy nie są odpowiednimi lekami moczopędnymi dla pacjentów z niewydolnością nerek i nie są skuteczne w przypadku wartości klirensu kreatyniny 30 ml/min i mniej (tj. w ciężkiej i schyłkowej niewydolności nerek).

Nie wolno stosować preparatu Lisiprol HCT w leczeniu początkowym pacjentów z niewydolnością nerek.

W przypadku pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30 – 80 ml/min) produkt Lisiprol HCT można stosować jedynie po stopniowym zwiększaniu dawki poszczególnych składników leku.

Zalecana dawka lizynoprylu podczas monoterapii w takim przypadku wynosi 5-10 mg.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat)

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania preparatu u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat).

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych wykazano, że skuteczność i tolerancja lizynoprylu i hydrochlorotiazydu podawanych jednocześnie były podobne u pacjentów z nadciśnieniem w podeszłym wieku, jak i u pacjentów młodszych.

W zakresie dawek 20-80 mg lizynopryl był równie skuteczny u pacjentów z nadciśnieniem w podeszłym wieku (powyżej 65 lat), jak i u pacjentów młodszych. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem, zastosowanie lizynoprylu w monoterapii wywoływało zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego krwi w takim samym stopniu jak zastosowanie hydrochlorotiazydu lub atenololu w monoterapii. U pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek należy dostosować dawkę początkową lizynoprylu (patrz „Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek”).

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na lizynopryl, inne inhibitory ACE, hydrochlorotiazyd, inne sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w preparacie.
- Obrzęk naczynioruchowy w związku z wcześniejszym stosowaniem inhibitora ACE.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Hemodynamicznie znaczące zwężenie zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej albo kardiomiopatia przerostowa.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek i schyłkowa niewydolność nerek.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Jawna skaza moczanowa.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, u niektórych pacjentów może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze.

Prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem jest większe w przypadku zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej, np. w wyniku leczenia moczopędnego, diety z ograniczeniem soli, u pacjentów dializowanych, z biegunką lub wymiotami oraz z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze u pacjentów z niewydolnością serca, z współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub bez takich zaburzeń.

Prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów z niewydolnością serca znacznego stopnia, co odzwierciedla stosowanie dużych dawek leków moczopędnych pętlowych, hiponatremia lub zaburzenia czynności nerek.

Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego należy monitorować szczególnie na początku leczenia i podczas dostosowywania dawki.

U tych pacjentów należy okresowo oznaczać stężenia elektrolitów w osoczu.

Szczególne ostrożność należy zachować w przypadku leczenia pacjentów z chorobą niedokrwioną serca lub zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi, u których znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy.

W razie wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i, w razie potrzeby, podać 0,9% roztwór NaCl we wlewie dożylnym. Wystąpienie przemijającego niedociśnienia nie stanowi przeciwwskazania do dalszego stosowania leku. Po unormowaniu objętości krwi krążącej i ciśnienia tętniczego można ponownie zastosować leczenie mniejszymi dawkami leku lub tylko jednym ze składników preparatu w monoterapii.

Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej /kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, lizynopryl należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu krwi z lewej komory. Stosowanie leku Lisiprol HCT jest przeciwwskazane w przypadku hemodynamicznie istotnego zwężenia.

Zaburzenia czynności nerek

Tiazydy nie są odpowiednimi lekami moczopędnymi dla pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek i nie są skuteczne w przypadku wartości klirensu kreatyniny 30 ml/min i mniej (tzn. w ciężkiej niewydolności nerek).

W przypadku pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30 – 80 ml/min) nie należy stosować produktu Lisiprol HCT dopóki po stopniowym zwiększaniu dawki poszczególnych substancji czynnych nie uzyska się możliwości stosowania dawek takich, jakie zawarte są w preparacie złożonym.

U niektórych pacjentów z jedno- lub obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj odwracalne po przerwaniu leczenia. Zmiany takie są najbardziej prawdopodobne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W przypadku jednoczesnego występowania nadciśnienia naczyniowo-nerkowego istnieje zwiększone ryzyko niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza, od zastosowania małych dawek i ostrożnie zwiększać dawki. Ponieważ stosowanie leków moczopędnych może przyczyniać się do wystąpienia opisanych powyżej zaburzeń, dlatego w pierwszych tygodniach leczenia produktem Lisiprol HCT należy kontrolować czynność nerek.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem, u których wcześniej nie stwierdzono choroby nerek, obserwowano zazwyczaj niewielkie i przemijające zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy podczas jednoczesnego stosowania lizynoprylu i leku moczopędnego. Jeżeli powyższe zaburzenia wystąpią podczas stosowania produktu Lisiprol HCT, należy przerwać podawanie takiej dawki złożonej. Istnieje możliwość ponownego rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem mniejszej dawki lub tylko jednej z substancji czynnych.

Przeszczepienie nerki

Nie zaleca się stosowania preparatu Lisiprol HCT u pacjentów poddanych w ostatnim czasie przeszczepowi nerki, ze względu na brak doświadczenia ze stosowaniem lizynoprylu w tej grupie pacjentów.

Pacjenci hemodializowani

Nie zaleca się stosowania preparatu Lisiprol HCT u pacjentów poddanych dializie z powodu niewydolności nerek.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów poddanych hemodializie

U pacjentów poddanych dializoterapii z zastosowaniem błon dializacyjnych o dużej przepuszczalności (np. AN 69) i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE często występują reakcje rzekomoanafilaktyczne. U

tych pacjentów należy rozważyć stosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leków przeciwnadciśnieniowych z innej grupy.

Zaburzenia dotyczące wątroby, niewydolność wątroby

Stosowanie inhibitorów ACE w bardzo rzadkich przypadkach wiąże się z występowaniem zespołu, który rozpoczyna się od żółtaczką cholestatyczną i postępuje do piorunującej martwicy wątroby i (czasami) do zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest znany. Jeżeli podczas podawania produktu Lisiprol HCT wystąpi żółtaczką lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, produkt należy odstawić i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, tiazydy należy stosować ostrożnie, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową (patrz punkt 4.3).

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

U pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym lub znieczuleniu z zastosowaniem środków powodujących niedociśnienie tętnicze, lizynopryl może blokować powstawanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. W przypadku wystąpienia niedociśnienia, gdy rozważany jest powyższy mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Wpływ na metabolizm i układ endokrynologiczny

Badania epidemiologiczne wykazały, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i preparatów przeciwcukrzycowych (insulin, doustnych leków przeciwcukrzycowych) może powodować nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Jest to szczególnie prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.5). Leczenie tiazydami może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki preparatów przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przemijające i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może świadczyć o utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazydy należy odstawić przed przeprowadzeniem badania czynności przytarczyc. Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych może wystąpić zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów. Stosowanie tiazydów może u niektórych pacjentów powodować zwiększenie stężenia kwasu moczowego w osoczu i (lub) napad dny. Jednakże lizynopryl może zwiększać wydalanie kwasu moczowego z moczem i w ten sposób osłabiać hiperurykemię powodowaną przez hydrochlorotiazyd.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym lizynoprylem, opisywano rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani. Takie działanie może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast odstawić lizynopryl i zastosować odpowiedni nadzór lekarski trwający aż do całkowitego ustąpienia objawów. Nawet w przypadkach, gdy obrzęk ogranicza się tylko do języka, bez objawów ze strony układu oddechowego, może zaistnieć konieczność długotrwałego nadzoru lekarskiego, ponieważ stosowanie leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów może okazać się niewystarczające.

Opisywano bardzo rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego krtani lub języka zakończone zgonem. W przypadku obrzęku języka, głośni lub krtani, który może spowodować niedrożność dróg oddechowych należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie doraźne obejmujące podanie adrenaliny i (lub) mechaniczne utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostać pod ścisłą opieką medyczną aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. Obrzęk naczynioruchowy może również wystąpić w obrębie jelit, objawiając się ostrym bólem brzucha, nudnościami, wymiotami i biegunką. U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, który wystąpił niezależnie od leczenia inhibitorami ACE, może występować zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.3).

U pacjentów otrzymujących tiazydy mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości bez względu na wywiad wskazujący na obecność alergii albo astmy oskrzelowej. Podczas stosowania tiazydów obserwowano przypadki zaostrzenia lub uaktywnienia tocznia rumieniowatego układowego.

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 wykazywać mniejszą skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z pacjentami innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reninowej osocza u tych pacjentów.

Reakcje anafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne podczas aferezy LDL z użyciem siarczanu dekstranu. Reakcji tych można uniknąć poprzez czasowe przerwanie leczenia inhibitorami ACE przed każdą aferezą.

Leczenie odczulające

U pacjentów stosujących inhibitory ACE obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego (np. jadłem owadów błonkoskrzydłych). Reakcji tych nie obserwowano w przypadku czasowego odstawienia inhibitorów ACE, ale występowały po przypadkowym ponownym podaniu alergenu w okresie po wznowieniu leczenia inhibitorami ACE.

Hiperkaliemia

Podczas leczenia inhibitorami ACE, w tym lizynoprylem, u niektórych pacjentów występowało zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Do grupy ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, cukrzycą lub przyjmujący jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas oraz inne preparaty powodujące zwiększenie stężenia potasu we krwi (np. heparynę). Jeżeli jednoczesne stosowanie ww. preparatów uważa się za zasadne, zaleca się regularne oznaczanie stężenia potasu w surowicy.

Neutropenia/agranulocytoza/małopłytkowość/niedokrwistość

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano przypadki neutropenii, agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości. Neutropenia występuje rzadko u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, u których nie występują dodatkowe czynniki ryzyka. Neutropenia i agranulocytoza ustępują po zaprzestaniu stosowania inhibitora ACE. Lizynopryl należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z kolagenozą naczyń, poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, przyjmujących allopurynol lub prokainamid, bądź w przypadku jednoczesnego występowania wymienionych czynników, szczególnie, jeśli współistnieje niewydolność nerek. U niektórych pacjentów wystąpiły poważne zakażenia, które w kilku przypadkach były odporne na intensywną antybiotykoterapię. W przypadku stosowania lizynoprylu w takiej grupie pacjentów należy regularnie oznaczać liczbę krwinek białych i poinformować pacjentów, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia.

Kaszel

W trakcie leczenia inhibitorami ACE obserwowano występowanie kaszlu. Typowy kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia inhibitorem ACE. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy uwzględnić fakt, że przyczyną może być stosowanie inhibitora ACE.

Lit

Należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE z litem (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE podczas 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 inhibitorów ACE i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne

W przypadku dodania do leczenia lizynoprylem leku moczopędnego, działanie przeciwnadciśnieniowe jest zazwyczaj addytywne.

Po podaniu dawki początkowej produktu Lisiprol HCT może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, które jest szczególnie prawdopodobne u pacjentów odwodnionych i (lub) z niedoborem elektrolitów na skutek wcześniejszego leczenia lekami moczopędnymi. Leki moczopędne należy odstawić przed rozpoczęciem leczenia produktem Lisiprol HCT (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

Działanie tiazydowych leków moczopędnych powodujące zmniejszenie stężenia potasu jest zwykle łagodzone przez oszczędzające potas działanie lizynoprylu. Stosowanie suplementów potasu, preparatów oszczędzających potas lub substytutów soli zawierających potas może wywołać znaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jeżeli jednocześnie stosowanie preparatu Lisiprol HCT i któregoś z ww. preparatów uważa się za zasadne, należy zachować ostrożność i często oznaczać stężenie potasu w surowicy.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/przeciwpowodujące znieczulające

Jednoczesne podawanie niektórych preparatów znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub leków przeciwpowodujących z inhibitorami ACE może nasilać działanie obniżające ciśnienie (patrz punkt 4.4).

Opioidy/ leki przeciwpowodujące lub barbiturany

W przypadku zastosowania inhibitorów ACE może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)/leki przeciwreumatyczne

Przewlekłe stosowanie NLPZ (selektywnych inhibitorów COX-2, kwasu acetylosalicylowego w dawce > 3 g/dobę oraz nieselektywnych NLPZ) może osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie zarówno inhibitorów ACE, jak i tiazydów. Stosowanie NLPZ i inhibitorów ACE może skutkować pogorszeniem czynności nerek. To działanie jest zazwyczaj odwracalne. W rzadkich przypadkach, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, takich jak osoby w podeszłym wieku i pacjenci odwodnieni, może wystąpić ostra niewydolność nerek.

U niektórych pacjentów podawanie niesteroidowego leku przeciwzapalnego może osłabiać działanie moczopędne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe leków moczopędnych.

Preparaty sympatykomimetyczne

Preparaty sympatykomimetyczne mogą osłabiać hipotensyjne działanie inhibitorów ACE.

Inne preparaty przeciwnadciśnieniowe

Działanie przeciwnadciśnieniowe preparatu Lisiprol HCT może być nasilone w przypadku jednoczesnego stosowania innych preparatów, mogących wywołać niedociśnienie ortostatyczne. Jednoczesne podanie triazotanu glicerolu i innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia krwionośne może przyczynić się do jeszcze silniejszego obniżenia ciśnienia krwi.

Kwas acetylosalicylowy, preparaty trombolityczne, beta-adrenolityki, azotany

Produkt leczniczy Lisiprol HCT można stosować jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach kardiologicznych), preparatami trombolitycznymi, beta-adrenolitykami i (lub) azotanami.

Preparaty przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne wykazały, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i preparatów przeciwcukrzycowych (insulin, doustnych leków przeciwcukrzycowych) może powodować nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Jest to szczególnie prawdopodobne podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z

zaburzeniami czynności nerek.

Allopurynol

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i allopurynolu zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek i może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia leukopenii.

Cyklosporyna

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i cyklosporyny zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek i hiperkaliemii.

Lowastatyna

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i lowastatyny zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

Cytostatyki, środki immunosupresyjne, prokainamid

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE zwiększa ryzyko wystąpienia leukopenii.

Amfoterycyna B (podawana pozajelitowo), karbenoksolon, kortykosteroidy, kortykotropina (ACTH) lub środki przeczyszczające bezpośrednio pobudzające perystaltykę

Hydrochlorotiazyd może nasilać zaburzenia równowagi elektrolitowej, szczególnie hipokaliemię.

Glikozydy nasercowe

W związku z hipokaliemią, wywoływaną przez tiazidy, istnieje zwiększone ryzyko toksycznego działania naparstnicy.

Kolestyramina i kolestypol

Preparaty te mogą zmniejszać lub zaburzać wchłanianie hydrochlorotiazydu. Dlatego sulfonamidy należy przyjmować, co najmniej 1 godzinę przed lub 4-6 godzin po zażyciu tych preparatów.

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie (np. tubokuraryna)

Hydrochlorotiazyd może nasilać działanie tych produktów leczniczych.

Produkty lecznicze wywołujące *torsades de pointes*

Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu i preparatów wywołujących *torsades de pointes* (na przykład leków przeciwpsychotycznych).

Sotalol

W związku z hipokaliemią wywoływaną przez tiazidy, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca po podaniu sotalolu.

Lit

Generalnie nie należy podawać litu jednocześnie z lekami moczopędnymi lub inhibitorami ACE. Leki moczopędne i inhibitory ACE zmniejszają klirens nerkowy litu i zwiększają ryzyko toksycznego działania litu. Jeśli konieczne jest stosowanie takiego leczenia skojarzonego należy ściśle monitorować stężenie litu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Trymetoprym

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i tiazydów z trymetoprymem zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

Kortykosteroidy, ACTH

Nasilony niedobór elektrolitów, szczególnie hipokaliemia.

Aminy presyjne (np. adrenalina)

Może ulec osłabieniu reakcja na działanie amin zwiększających ciśnienie krwi, jednak nie w stopniu, który wymagałby zaniechania ich stosowania.

Alkohol

Alkohol może nasilać działanie hipotensyjne wszystkich preparatów przeciwnadciśnieniowych.

Preparaty zobojętniające sok żołądkowy

Powodują zmniejszenie biodostępności inhibitorów ACE.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4).

Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. 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 inhibitorów ACE i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na inhibitory 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 również punkt 5.3).

Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło po pierwszym trymestrze ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz również punkt 4.3 i 4.4).

Nie zaleca się rutynowego stosowania leków moczopędnych u ogólnie zdrowych kobiet w ciąży, gdyż naraża to matkę oraz płód na niebezpieczeństwo wystąpienia działań niepożądanych, takich jak żółtaczka u płodu lub noworodka, małopłytkowość, a także innych działań niepożądanych, jakie obserwowane są u dorosłych.

Lizynopryl, który przenika przez barierę łożyskową można usunąć z krążenia noworodka z pewną korzyścią kliniczną na drodze dializy otrzewnowej oraz, teoretycznie, przez transfuzję wymienną. Brak doświadczenia dotyczącego usuwania z krążenia noworodka hydrochlorotiazidu, który również przenika przez łożysko.

Laktacja

Stosowanie produktu Lisiprol HCT jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Lizynopryl przenika do mleka karmiących samic szczura. Nie wiadomo czy lizynopryl przenika do mleka u ludzi i czy hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiet karmiących w ilościach, które mogłyby mieć wpływ na dziecko nawet w dawkach terapeutycznych.

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt, należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu przyjmowania preparatu Lisiprol HCT, biorąc pod uwagę znaczenie stosowania preparatu dla zdrowia matki.

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

Ze względu na możliwe działania niepożądane, szczególnie na początku leczenia, produkt Lisiprol HCT może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu w stopniu łagodnym do umiarkowanego. Ryzyko zwiększa się, jeśli produkt Lisiprol HCT jest stosowany z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z udziałem 930 pacjentów, w tym 100 pacjentów leczonych przez okres, co najmniej 50 tygodni, najcięższymi działaniami niepożądanymi były omdlenia (0,8 %) oraz niedociśnienie (1,9 %). Najczęściej występujące działania niepożądane to: zawroty głowy (7,5 %), ból głowy (5,2 %), kaszel (3,9 %), uczucie zmęczenia (3,7 %) oraz objawy ortostatyczne (3,2 %).

U 4,4 % pacjentów przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych, szczególnie zawrotów głowy, kaszlu, uczucia zmęczenia i kurczów mięśni.

Działania niepożądane, obserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu preparatu do sprzedaży, były takie jak opisywane wcześniej w przypadku stosowania lizynoprylu i hydrochlorotiazidu w monoterapii, w leczeniu nadciśnienia.

Doświadczenie po wprowadzeniu leku do sprzedaży

Obserwowano i zgłaszano następujące działania niepożądane podczas podawania produktu złożonego:

Klasyfikacja układowo-narządowa	Częstość występowania działań niepożądanych			
	Często: ($\geq 1/100$ do $<1/10$)	Niezbyt często: ($\geq 1/1000$ do $<1/100$)	Rzadko: ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$)	Bardzo rzadko ($<1/10000$), Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Badania diagnostyczne*	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny	zmniejszenie wartości hematokrytu	zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy	
Zaburzenia serca			kołatanie serca	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			niedokrwistość	agranulocytoza, zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, małopłytkowość

Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, ból głowy, parestezje			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel**			
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, nudności	suchość błony śluzowej jamy ustnej	zapalenie trzustki	obrzęk naczynioruchowy jelit
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka		nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy***, zespół objawów****	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	kurcze mięśni		osłabienie mięśni	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		skaza moczanowa	hiperurykemia, hiper- lub hipokaliemia, hiperglikemia	
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie (w tym niedociśnienie ortostatyczne)			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia, osłabienie	uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				zapalenie wątroby, żółtaczką miąższowa lub cholestatyczna, niewydolność wątroby*****
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	impotencja			

* Obserwowano niewielkie zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy. Zwykle objawy te są odwracalne po przerwaniu stosowania produktu Lisiprol HCT. Opisywano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu. Obserwowano przypadki zahamowania czynności szpiku kostnego objawiające się niedokrwistością i (lub) małopłytkowością. Obserwowano przypadki hiper- lub hipokaliemii oraz hiponatremii. Opisywano rzadkie przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny w surowicy, jednak nie stwierdzono związku tych działań z przyjmowaniem produktu Lisiprol HCT.

** Typowy kaszel, wywołany przez inhibitory ACE jest uporczywy, suchy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Należy uwzględnić taką możliwość w diagnostyce różnicowej kaszlu. Lisiprol *** Opisywano rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4).

**** Obserwowano zespół obejmujący 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, reakcje nadwrażliwości na światło i inne objawy dermatologiczne.

***** Opisywano bardzo rzadkie przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny w surowicy, jednak nie stwierdzono związku tych działań z przyjmowaniem produktu Lisiprol HCT.

Stwierdzono pojedyncze przypadki omdleń i bólu w klatce piersiowej, jednak nie można było określić, czy mają one związek ze stosowaniem produktu Lisiprol HCT. Istnieją doniesienia o przypadkach ginekomastii oraz neuropatii podczas stosowania inhibitorów ACE.

Następujące działania niepożądane obserwowano w odniesieniu do poszczególnych substancji czynnych stosowanych w monoterapii, mogą one również wystąpić w przypadku stosowania produktu Lisiprol HCT:

Hydrochlorotiazyd

Jadłowstręt, podrażnienie żołądka, zaparcie, zapalenie ślinianek, zawroty głowy, ksantopsja, niedokrwistość aplastyczna, plamica, nadwrażliwość na światło, pokrzywka, zaburzenia oddychania - w tym zapalenie płuc oraz obrzęk płuc, cukromocz, zaburzenia równowagi elektrolitowej, w tym hiponatremia, niepokój, przemijające nieostre widzenie, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek i śródmiąższowe zapalenie nerek.

Lizynopryl

Zawał serca lub udar mózgu, prawdopodobnie wtórne do nasilonego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka, tachykardia, ból brzucha i niestrawność, zmiany nastroju, splątanie, zawroty głowy; podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE obserwowano zaburzenia smaku i zaburzenia snu; opisywano również skurcz oskrzeli, nieżyt błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, łysienie, pokrzywkę, nadmierną potliwość, świąd, łuszczycę i ciężkie reakcje skórne (w tym pęcherzycę, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy); w rzadkich przypadkach zgłaszano hiponatremię, skąpomocz/bezmocz, zaburzenia czynności nerek i ostrą niewydolności nerek.

4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania produktu Lisiprol HCT.

Objawy

Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania są: niedociśnienie, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek.

Leczenie

Należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy odstawić produkt Lisiprol HCT oraz dokładnie obserwować pacjenta. Postępowanie uzależnione jest od rodzaju i nasilenia objawów. Należy podjąć działania zapobiegające wchłanianiu i przyspieszające eliminację.

W razie wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej z nogami uniesionymi i szybko podać sól fizjologiczną we wlewie dożylnym. Można rozważyć zastosowanie angiotensyny II (jeśli jest dostępna). Tak jak wszystkie inhibitory ACE, lizynopryl można usunąć z krążenia za pomocą hemodializy (patrz punkt 5.2). Należy unikać użycia błon dializacyjnych o dużej przepuszczalności, wykonanych z poliakrylonitrylu. Należy monitorować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia bradykardii odpornej na leczenie należy rozważyć zastosowanie rozrusznika serca. Należy często kontrolować czynności życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

Hydrochlorotiazyd

Podanie 25-50 mg u małych dzieci (2-3 lata) i 1 g u dorosłych wywołuje lekkie zatrucie.

Najczęściej obserwowane objawy wynikają ze zmniejszenia stężenia elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) i odwodnienia spowodowanego nadmierną diurezą. W przypadku jednoczesnego podania glikozydów naparstnicy hipokaliemia może sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory konwertazy angiotensyny i leki moczopędne; kod ATC: C09BA03

Lisiprol HCT jest produktem złożonym, zawierającym lizynopryl, inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) oraz hydrochlorotiazyd, tiazydowy lek moczopędny. Obydwa składniki wykazują komplementarne mechanizmy działania i wywołują addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe.

Lizynopryl jest inhibitorem peptydylodipeptydazy. Hamuje konwertazę angiotensyny (ACE), która katalizuje przekształcanie angiotensyny I do angiotensyny II, peptydu o działaniu naczyniozężającym. Angiotensyna II pobudza także wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy. Zahamowanie ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, prowadząc do słabszego działania naczyniozężającego i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Zmniejszenie wydzielania aldosteronu może spowodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy.

Chociaż mechanizm, w wyniku którego lizynopryl obniża ciśnienie krwi, polega głównie na hamowaniu aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, lizynopryl wykazuje działanie przeciwnadciśnieniowe również u pacjentów z nadciśnieniem z małą aktywnością reniny. Enzym konwertujący angiotensynę jest taki sam jak kininaza II, enzym rozkładający bradykininę. Nie wyjaśniono dotychczas, czy zwiększone stężenie bradykininy, peptydu o silnym działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne, odgrywa rolę w działaniu leczniczym lizynoprylu.

Hydrochlorotiazyd jest lekiem moczopędnym i przeciwnadciśnieniowym. Wpływa na mechanizm wchłaniania zwrotnego elektrolitów w kanalikach dystalnych nefronów, powodując zwiększone wydalenie sodu i chlorków, w przybliżeniu w równych ilościach. Działaniu natriuretycznemu może towarzyszyć utrata potasu i dwuwęglanów. Nie jest znany mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania tiazydów. Tiazidy na ogół nie obniżają prawidłowego ciśnienia tętniczego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne podanie lizynoprylu i hydrochlorotiazylu ma niewielki wpływ lub nie wywiera żadnego wpływu na biodostępność obydwu leków. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy obiema substancjami czynnymi w przypadku podawania ich w jednej tabletkie.

Lizynopryl

Wchłanianie

Po podaniu doustnym lizynoprylu maksymalne stężenie w osoczu występuje po upływie około 7 godzin. Na podstawie badań odzysku z moczu stwierdzono, że w zakresie dawek od 5 mg do 80 mg wchłanianie się średnio 25% dawki, a zmienność międzyosobnicza wynosi 6 - 60%. U pacjentów z niewydolnością serca całkowita biodostępność jest mniejsza o około 16%. Obecność pożywienia w przewodzie pokarmowym nie wpływa na wchłanianie lizynoprylu.

Dystrybucja

Lizynopryl nie wiąże się z białkami surowicy z wyjątkiem krążącej konwertazy angiotensyny (ACE). Badania na szczurach wykazały, że lizynopryl słabo przenika przez barierę krew-mózg.

Wydalanie

Lizynopryl nie ulega metabolizmowi i jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej. Podczas podawania wielokrotnego, skuteczny okres półtrwania lizynoprylu w fazie kumulacji wynosi 12,6 godziny. Klirens lizynoprylu u osób zdrowych wynosi około 50 ml/min. Proces zmniejszania stężenia w surowicy charakteryzuje się wydłużoną fazą końcową, która nie przyczynia się do kumulacji leku w organizmie. Ta ostatnia faza jest prawdopodobnie wynikiem wysycenia wiązania z ACE i nie jest proporcjonalna do dawki.

Niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca narażenie na lizynopryl jest większe w porównaniu z osobami zdrowymi (zwiększenie AUC o około 125%), jednak na podstawie badań odzysku z moczu stwierdzono, że wchłanianie jest zmniejszone o około 16% w porównaniu z osobami zdrowymi.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku występują większe stężenia leku we krwi i większe wartości pola powierzchni pod krzywą (AUC) zależności stężenia od czasu (zwiększenie o około 60%) w porównaniu z osobami młodszymi.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek powodują zmniejszenie wydalania lizynoprylu, który jest usuwany przez nerki, ale staje się to klinicznie istotne dopiero, gdy wskaźnik przesączania kłębuszkowego jest mniejszy niż 30 ml/min. W przypadku łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 80 ml/min), średnia wartość AUC zwiększa się jedynie o 13%, podczas gdy w ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny 5 - 30 ml/min) obserwowano 4,5-krotne zwiększenie średniej wartości AUC. Lizynopryl można usunąć z organizmu za pomocą dializy. W ciągu 4 godzin hemodializy stężenie lizynoprylu w osoczu zmniejsza się średnio o 60%, w przypadku klirensu dializy wynoszącego 40 - 55 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby u pacjentów z marskością wątroby powodują zmniejszenie wchłaniania lizynoprylu (na podstawie badań odzysku z moczu stwierdzono zmniejszenie o 30%), ale zwiększenie narażenia (o około 50%), wynikające ze zmniejszonego klirensu, w porównaniu z osobami zdrowymi.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. U ludzi wchłania się około 70% podanej doustnie dawki leczniczej, przede wszystkim w dwunastnicy i bliższej części jelita czczego. Pokarm nie wpływa na wchłanianie leku, a maksymalne stężenie osiągane jest po 2 - 4 godzinach od podania. Objętość dystrybucji wynosiła od 0,8 do 3 l/kg.

Hydrochlorotiazyd nie ulega metabolizmowi, jest natomiast szybko wydalany przez nerki. Co najmniej 61% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej w ciągu 24 godzin.

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 8 - 12 godzin, a 95% wchłoniętego hydrochlorotiazylu jest wydalane z moczem. Po podaniu doustnym hydrochlorotiazylu diureza następuje w ciągu 2 godzin, osiąga maksimum po 4 godzinach i trwa przez 6 do 12 godzin. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko, ale nie przenika przez barierę krew-mózg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Lizynopryl

Nie obserwowano działania rakotwórczego podczas podawania lizynoprylu samcom i samicom szczura przez 105 tygodni w dawkach do 90 mg/kg mc./dobę (dawki około 56 lub 9 razy większe od maksymalnej dawki dobowej u ludzi, w przeliczeniu – odpowiednio - na masę ciała i powierzchnię ciała). Nie obserwowano działania rakotwórczego podczas podawaniu lizynoprylu samcom i samicom myszy przez 92 tygodnie w dawkach do 135 mg/kg mc./dobę (dawki około 84 razy większe od maksymalnej zalecanej dawki dobowej u ludzi). Dawka ta była 6,8 raza większa od maksymalnej dawki u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała.

Lizynopryl nie wykazywał działania teratogennego u myszy, otrzymujących dawki do 1000 mg/kg mc./dobę (625 razy większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi), w okresie od 6 do 15 dnia ciąży. Obserwowano zwiększenie częstości resorpcji płodu podczas stosowania dawek powyżej 100 mg/kg mc. W przypadku dawek do 1000 mg/mg mc. zapobiegano temu przez uzupełnianie soli. Lizynopryl nie wykazywał działania fetotoksycznego ani teratogennego u szczurów, otrzymujących dawki do 300 mg/kg mc./dobę (dawka 188 razy większa od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi) w okresie od 6 do 17 dnia ciąży. U szczurów otrzymujących lizynopryl od 15 dnia ciąży do 21 dnia po porodzie obserwowano zwiększoną częstość zgonów noworodków w dniach 2-7 po porodzie oraz zmniejszoną średnią masę ciała noworodków w 21 dniu po porodzie. Zmiany te nie występowały w przypadku, gdy matkom podawano sól fizjologiczną.

Nie obserwowano niepożądanego wpływu na rozrodczość u samców i samic szczura, którym podawano lizynopryl w dawkach do 300 mg/kg mc./dobę. Dawka ta jest 188 razy i 30 razy większa od maksymalnej dawki dobowej u ludzi w przeliczeniu odpowiednio na masę ciała i powierzchnię ciała.

Hydrochlorotiazyd

Dwuletnie badania na myszach i szczurach prowadzone pod auspicjami National Toxicology Program (NTP) nie wykazały działania rakotwórczego hydrochlorotiazyd u samic myszy (w dawkach do około 600 mg/kg mc./dobę) ani u samców i samic szczura (w dawkach do około 100 mg/kg mc./dobę). Dawki te były w przypadku myszy 150 i 12 razy większe oraz w przypadku szczurów 25 i 4 razy większe od maksymalnej dawki dobowej u ludzi w przeliczeniu odpowiednio na masę ciała i powierzchnię ciała. Niemniej program NTP wykazał jednoznaczne dowody działania rakotwórczego na wątrobę u samców myszy.

Hydrochlorotiazyd nie wykazywał niepożądanego działania na płodność myszy i szczurów obydwu płci w badaniach, podczas których zwierzęta otrzymywały w diecie odpowiednio do 100 mg/kg mc./dobę i 4 mg/kg mc./dobę, przed zapłodnieniem i przez okres ciąży. W przypadku myszy dawka ta jest 25 i 2 razy większa od maksymalnej dawki dobowej u ludzi w przeliczeniu odpowiednio na masę ciała i powierzchnię ciała. W przypadku szczurów dawka ta jest 1 raz i 0,2 razy większa od maksymalnej dawki dobowej u ludzi w przeliczeniu odpowiednio na masę ciała i powierzchnię ciała.

Lizynopryl i hydrochlorotiazyd

Wyniki przeprowadzonego zestawu badań mutagenności i aberracji chromosomalnej (test Ames'a, test mutagenności na komórkach ssaków, test *in vitro* zasadowej elucji pęknięć jednoniciowych DNA, badanie *in vitro* aberracji chromosomalnej w komórkach jajowych chomika chińskiego oraz *in vivo* aberracji chromosomalnej w szpiku kostnym myszy) nie wykazały działania genotoksycznego dawki złożonej lizynoprylu i hydrochlorotiazyd.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Lisiprol HCT, 10 mg+12,5 mg tabletki

Mannitol (E 421)
Indygotyna (E 132), lak
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana, kukurydziana
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Skrobia żelowana, kukurydziana (częściowo żelowana)
Magnezu stearynian

Lisiprol HCT, 20 mg+12,5 mg tabletki

Mannitol (E 421)
Indygotyna (E 132), lak
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Skrobia kukurydziana

Skrobia żelowana, kukurydziana
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Skrobia żelowana, kukurydziana (częściowo żelowana)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: 30 tabletek (3 blistry po 10 sztuk).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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
POLSKA

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

Lisiprol HCT, 10 mg +12,5 mg tabletki: 15565
Lisiprol HCT, 20 mg +12,5 mg tabletki: 15566

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

14.05.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.05.2009/06.12.2009/15.09.2010/28.10.2010

2 8 PAŹ. 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 -