

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LISIPROL HCT, 20 mg + 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki zawiera 20 mg lizynoprylu (*Lisinoprilum*) w postaci lizynoprylu dwuwodnego w ilości 21,78 mg oraz 25 mg hydrochlorotiazynu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancje pomocnicze: mannitol 100 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletka barwy jasnoniebieskiej, o średnicy 11 mm, obustronnie płaska ze ściętym brzegiem.

4. SZCZEGÓLNE 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

Produkt leczniczy złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia.

Zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych substancji czynnych.

Zazwyczaj stosowana dawka w nadciśnieniu tętniczym wynosi jedną tabletkę, podawaną raz na dobę. Zasadniczo, jeśli pożądana reakcja nie zostanie osiągnięta w ciągu 2 – 4 tygodni, dawkę można zwiększyć do dwóch tabletek, podawanych raz na dobę.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

W ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), preparat Lisiprol HCT jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >30 ml/min i < 80 ml/min) dawkę należy dostosować szczególnie ostrożnie (stopniowe zwiększanie dawki poszczególnych substancji czynnych).

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

W ciężkiej niewydolności wątroby preparat Lisiprol HCT jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3).

W łagodnej do umiarkowanej niewydolności wątroby dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Lisiprol HCT nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Czas trwania leczenia

Leczenie może być kontynuowane bez ograniczeń czasowych w zależności od reakcji klinicznej, o ile nie wystąpią działania niepożądane.

Czas leczenia ustalany jest przez lekarza prowadzącego.

Produkt przeznaczony do stosowania doustnego.

Lisiprol HCT powinien być przyjmowany codziennie o tej samej porze.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, jakkolwiek inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE), lub inne tiazdy lub sulfonamidy (możliwość reakcji krzyżowych), lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Obrzęk naczynioruchowy związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE
- Dziedziczny lub samoistny obrzęk naczynioruchowy
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min)
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stan przedśpiączkowy/śpiączka wątrobowa)
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lizynopryl

Objawowe niedociśnienie tętnicze

Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących lizynopryl, wystąpienie niedociśnienia tętniczego jest bardziej prawdopodobne w przypadku zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej np. po leczeniu lekami moczopędnymi, podczas stosowania diety z ograniczeniem soli, dializoterapii, biegunki lub wymiotów, lub, jeśli występuje ciężkie nadciśnienie reninozależne (patrz punkt 4.5 i punkt 4.8).

Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego należy uważnie obserwować podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki. Podobne zalecenia dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwioną serca i z zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi, u których znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może spowodować zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy.

Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy położyć na plecach i w razie konieczności podać we wlewie dożylnym 0,9% roztwór NaCl. Wystąpienie przejściowego niedociśnienia tętniczego nie jest przeciwwskazaniem do stosowania dalszych dawek, które mogą być podane zwykle bez trudności, jeśli ciśnienie tętnicze zwiększy się po uzupełnieniu objętości wewnątrznaczyniowej.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej /kardiomiopatia przerostowa

Tak jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), lizynopryl należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej i ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca, takim jak zwężenie zastawki aorty lub kardiomiopatia przerostowa.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku zaburzeń czynności nerek, należy dostosować dawkę początkową lizynoprylu. Należy regularnie kontrolować stężenie potasu i kreatyniny w osoczu (patrz punkt 4.2 i 4.3).

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 przemijającej.

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 krwi, 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 powinno być rozpoczynane pod ścisłym nadzorem lekarza. Ponieważ leki moczopędne mogą być czynnikiem ryzyka, należy je odstawić i kontrolować czynność nerek przez kilka pierwszych tygodni leczenia lizynoprylem.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez współistniejącej choroby naczyniowej nerek występowało zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, zazwyczaj nieznaczne i przemijające zwłaszcza, jeżeli lizynopryl był stosowany jednocześnie z lekami moczopędnymi. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek.

Konieczne może być zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) inhibitora ACE.

Pacjenci po przeszczepieniu nerki

Z powodu braku doświadczenia odnośnie stosowania lizynoprylu u pacjentów po niedawnym przeszczepieniu nerki, nie zaleca się podawania lizynoprylu w tej grupie chorych.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

W rzadkich przypadkach obserwowano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) 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 przebytym zabiegu 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, niezwiązanym 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. 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 reakcje te nie wystąpiły, gdy tymczasowo odstawiono inhibitory ACE, ale nawracały, gdy przypadkowo ponownie zastosowano preparat.

Niewydolność wątroby

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

Neutropenia/agranulocytoza

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano przypadki neutropenii lub 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 powinien być stosowany 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 współistnienia zaburzeń czynności nerek. U niektórych pacjentów rozwinęły się ciężkie infekcje, nieodpowiadające na intensywne antybiotykoterapię. Jeśli lizynopryl jest stosowany u takich pacjentów zaleca się regularne kontrolowanie ilości leukocytów we krwi, a pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy infekcji.

Różnice etniczne

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 z powodu częstszego występowania stanów niskoreninowych u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

W trakcie stosowania inhibitorów ACE donoszono o przypadkach kaszlu. Charakterystyczny jest uporczywy, suchy 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, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Jeżeli wystąpi niedociśnienie, które jest przypuszczalnie wynikiem takiego działania, należy zwiększyć objętość wewnątrznaczyniową.

Hiperkaliemia

Zwiększenie stężenia potasu w surowicy zaobserwowano u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym lizynoprylem. Do pacjentów zagrożonych wystąpieniem hiperkaliemii należą pacjenci z niewydolnością nerek lub cukrzycą, stosujący 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 odpowiednio często kontrolować stężenie glukozy we krwi podczas pierwszego miesiąca stosowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.5).

Hydrochlorotiazyd

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z chorobami nerek, tiazydowe leki moczopędne mogą wywoływać azotemię. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może dojść do kumulacji preparatu. Jeżeli ujawni się postępująca niewydolność nerek, na co wskazuje zwiększenie stężenia azotu niebiałkowego, należy ponownie rozważyć leczenie, z ewentualnym odstawieniem leku moczopędnego (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby lub postępującą chorobą wątroby tiazydowe leki moczopędne powinny być stosowane z ostrożnością, ponieważ nawet małe zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową (patrz punkt 4.3).

Wpływ na metabolizm i układ endokrynologiczny

Terapia tiazydowymi lekami moczopędnymi może zmniejszać tolerancję glukozy. Konieczne może być dostosowanie dawki insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących (patrz punkt 4.5). W trakcie leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi może dojść do ujawnienia cukrzycy utajonej. Terapia tiazydowymi lekami moczopędnymi może powodować zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów. W czasie leczenia może również wystąpić hiperurykemia i (lub) dna moczanowa.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, należy regularnie kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy.

Tiazydowe leki moczopędne, również hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia i zasadowica hipochloremiczna). Objawami ostrzegawczymi zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej są: suchość błon śluzowych jamy ustnej, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój, bóle i kurcze mięśni, osłabienie mięśni, niedociśnienie tętnicze, skąpomocz, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności lub wymioty.

Chociaż w trakcie leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi może wystąpić hipokaliemia, jednoczesne podawanie lizynoprylu może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną lekiem moczopędnym. Ryzyko hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, nasiloną diurezą, niewystarczającą doustną podażą elektrolitów i u pacjentów leczonych równocześnie kortykosteroidami lub ACTH (patrz punkt 4.5).

W czasie wysokiej temperatury powietrza u pacjentów z obrzękami może wystąpić hiponatremia z rozcieńczenia. Niedobór chlorków jest zazwyczaj niewielki i nie wymaga leczenia.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować przemijające i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy nawet, jeśli nie występują zaburzenia metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może świadczyć o ukrytej nadczynności przytarczyc. Tiazydowe leki moczopędne powinny być odstawione przed wykonywaniem badań czynnościowych przytarczyc. Wykazano, iż tiazydowe leki moczopędne zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii.

Inne

Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić zarówno u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie, jak i bez takiego wywiadu. Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych donoszono o zaostrzeniu lub uaktywnieniu toczenia rumieniowatego układuwego.

Lizynopryl/ hydrochlorotiazyd

Ryzyko hipokaliemii

Jednoczesne stosowanie inhibitora ACE z tiazydowym lekiem moczopędnym nie wyklucza możliwości wystąpienia hipokaliemii. Należy regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi.

Sportowcy

Hydrochlorotiazyd powoduje pozytywne wyniki kontroli antydopingowych przeprowadzanych przez niektóre federacje sportowe i odnośne władze.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Lizynopryl

Leki moczopędne

Jeżeli u pacjentów przyjmujących lizynopryl zastosuje się dodatkowo lek moczopędny, działanie przeciwnadciśnieniowe jest zazwyczaj addycyjne. Pacjenci leczeni wcześniej lekami moczopędnymi, szczególnie ci, którym niedawno zalecono stosowanie leków moczopędnych, mogą doświadczyć nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi w trakcie rozpoczynania terapii 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, substytuty soli zawierające potas lub inne preparaty zwiększające stężenie potasu w surowicy (np. heparyna) (patrz punkt 4.4)

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 lub amilorid), suplementów potasu, substytutów soli zawierających potas lub innych preparatów zwiększających stężenie potasu w surowicy (np. heparyny). Stosowanie wyżej wymienionych preparatów, 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 mieć mniejsze nasilenie.

Lit

Opisywano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi i objawy jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami ACE. Nie zaleca się stosowania lizynoprylu i litu, a w przypadku takiej konieczności należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy.

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

Przewlekłe stosowanie NLPZ może zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE. NLPZ i inhibitory ACE wykazują działanie addycyjne, zwiększające 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 leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, takimi jak beta-adrenolityki, metyldopa, antagoniści wapnia i leki moczopędne, może powodować nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego.

Równoczesne stosowanie z trójazotanem glicerolu i innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne, może powodować dodatkowe zmniejszenie ciśnienia krwi.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne / leki przeciwpsychotyczne / leki znieczulające

Jednoczesne stosowanie niektórych leków używanych do znieczulenia, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może powodować dodatkowe zmniejszenie 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 krwi i zwiększać ryzyko hipoglikemii. To zjawisko wydaje się bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z niewydolnością nerek.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, beta-adrenolityki, azotany

Lizynopryl może być stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach kardiologicznych), lekami trombolitycznymi, beta-adrenolitykami i (lub) azotanami.

Leki immunosupresyjne, cytostatyki, kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym lub prokainamid, allopuryinol

Należy unikać jednoczesnego stosowania lizynoprylu z lekami immunosupresyjnymi i (lub) preparatami, które mogą powodować leukopenię.

Alkohol

Alkohol nasila hipotensyjne działanie lizynoprylu.

Leki zobojętniające

Leki zobojętniające (np. glinu wodorotlenek, magnezu wodorotlenek, symetykon) mogą zaburzać wchłanianie lizynoprylu i dlatego powinny być przyjmowane w 2-godzinnych odstępach.

Badania

Lizynopryl może powodować fałszywie małe wartości stężenia digoksyny w surowicy w przypadku zastosowaniu metody opartej na absorpcji na węglu aktywowanym (Kit RIA Digi-Tab[®] dla digoksyny).

Zaleca się przerwanie stosowania lizynoprylu na kilka dni przed wykonaniem badania czynności przytarczyc.

Hydrochlorotiazyd

Alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe

Może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.

Amfoterycyna B (stosowana pozajelitowo), karbenoksolon, kortykosteroidy, kortykotropina (ACTH) lub leki przeczyszczające pobudzające perystaltykę

Hydrochlorotiazyd może nasilać zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza hipokaliemię.

Leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi (leki doustne i insulina)

Może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.4).

Sole wapnia i witamina D

Podczas jednoczesnego stosowania z tiazydowymi lekami moczopędnymi może wystąpić zwiększone stężenie wapnia w surowicy, ze względu na zmniejszone wydalanie z moczem.

Glikozydy naparstnicy

Zwiększone ryzyko toksyczności glikozydów, związane z hipokaliemią wywołaną przez tiazydowe leki moczopędne.

Kolestyramina i kolestypol

Mogą opóźnić lub zmniejszać wchłanianie hydrochlorotiazydu. Z tego powodu tiazydowe leki moczopędne powinny być przyjmowane conajmniej godzinę przed lub 4 do 6 godzin po tych preparatach.

Aminy presyjne (np. epinefryna)

Możliwość zmniejszenia reakcji na leki zwiększające ciśnienie tętnicze, ale nie w takim zakresie, który uniemożliwiłby ich zastosowanie w razie konieczności.

Leki cytostaticzne (np. cyklofosfamid, fluorouracyl, metotreksat)

Nasilenie toksycznego wpływu na szpik kostny (zwłaszcza granulocytopenia) na skutek zmniejszonego wydalania substancji cytotoksycznych z moczem spowodowanego przez hydrochlorotiazyd.

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (np. allopurynol, benzobromaron)

Może być konieczne zwiększenie dawki leków, ponieważ hydrochlorotiazyd powoduje zwiększenie stężenia kwasu moczowego.

Leki powodujące występowanie torsades de pointes

Z powodu ryzyka hipokaliemii, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu z lekami wywołującymi *torsades de pointes*, np. niektórymi lekami przeciwarrytmicznymi, niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi lub innymi lekami mogącymi wywołać *torsades de pointes*.

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe

Leki tiazydowe mogą nasilać działanie tubokuraryny.

Badania

Hydrochlorotiazyd może wpływać na wyniki testów z bentyromidem. Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać stężenie w surowicy jodu związanego z białkami krwi (PBI) bez objawów zaburzeń czynności tarczycy.

Lizynopryl/ hydrochlorotiazyd

Leki moczopędne oszczędzające potas i suplementy potasu

Inhibitory ACE zmniejszają utratę potasu spowodowaną przez leki moczopędne. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą znacząco zwiększać stężenie potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jeżeli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane z powodu hipokaliemii, należy je stosować ostrożnie i regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE stwierdzono odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi i objawy jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może nasilać już zwiększone ryzyko toksycznego działania litu podczas leczenia inhibitorami ACE. Z tego powodu nie zaleca się stosowania preparatu złożonego

zawierającego lizynopryl i hydrochlorotiazyd z litem, a w przypadku takiej konieczności należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy.

4.6 Ciąża i laktacja

Produktu Lisiprol HCT nie należy stosować w I trymestrze ciąży. W przypadku ciąży lub planowania ciąży, należy zastosować inne leczenie tak szybko jak to możliwe. Stosowanie inhibitorów konwertazy w pierwszym trymestrze ciąży może być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych układu sercowo-naczyniowego i ośrodkowego układu nerwowego.

Lisiprol HCT jest przeciwwskazany w ciąży (patrz punkt 4.3).

Przedłużone narażenie na inhibitory ACE podczas II i III trymestru ciąży powoduje toksyczne działanie na płód (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnione kostnienie czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Długotrwałe narażenie na hydrochlorotiazyd w III trymestrze ciąży może zmniejszać objętość osocza u matki, jak również przepływ maciczno-łożyskowy, co może powodować niedokrwienie płodowo-łożyskowe i opóźnienie wzrostu. Dodatkowo, zgłaszano rzadkie przypadki hipoglikemii i małopłytkowości u noworodków, jeżeli narażenie na preparat występowało w okresie okołoporodowym. Jeżeli narażenie na preparat złożony zawierający lizynopryl i hydrochlorotiazyd nastąpiło po pierwszym trymestrze ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki płodu. Niemowlęta, których matki przyjmowały lizynopryl, powinny być pod ścisłą obserwacją ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego, skąpomoczu i hiperkaliemii. Lizynopryl, który przenika przez łożysko do krążenia płodowego, może być eliminowany przez dializę otrzewnową z potencjalnym pozytywnym skutkiem lub w drodze transfuzji wymiennej. Brak danych na temat eliminacji za pomocą tych metod hydrochlorotiazylu, który również przenika przez łożysko.

Zarówno lizynopryl, jak i hydrochlorotiazyd przenika do mleka matki. Kobiety karmiące piersią nie powinny przyjmować produktu Lisiprol HCT ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka (patrz punkt 4.3).

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

Lisiprol HCT wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu należy brać pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy lub zmęczenia.

Dotyczy to zwłaszcza rozpoczynania leczenia, zwiększania dawki, zmiany leczenia innym preparatem, jak również jednoczesnego spożywania alkoholu i zależy od indywidualnej wrażliwości.

4.8 Działania niepożądane

Do ciężkich działań niepożądanych, które były zgłaszane w związku ze stosowaniem lizynoprylu w badaniach klinicznych lub były zgłaszane spontanicznie należą: zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie czynności serca, agranulocytoza, udar mózgu, ostra niewydolność nerek, nagły zgon, obrzęk naczynioruchowy, niewydolność wątroby, depresja.

Do ciężkich działań niepożądanych, które były zgłaszane w związku ze stosowaniem hydrochlorotiazylu w badaniach klinicznych lub były zgłaszane spontanicznie należą: agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie nerek, toksyczna nekroliza naskórka, martwicze zapalenie naczyń, reakcje anafilaktyczne, depresja.

Działania niepożądane zostały podzielone według grup układowo - narządowych (SOC – zgodnie z konwencją MedDRA), następnie według częstości występowania (jeśli jest znana) oraz według ciężkości.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania działań niepożądanych podano zgodnie z następującą klasyfikacją:
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 ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Lizynopryl

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie stężenia LDL, zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, hiperkaliemia, przemijające zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu.

Rzadko: niewielkie zwiększenie stężenia hemoglobiny, hiponatremia, eozynofilia, leukopenia, neutropenia.

Zaburzenia serca

Często: tachykardia.

Niezbyt często: zatrzymanie czynności serca, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia przewodzenia, dusznica bolesna, kołatanie serca.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: przemijająca niedokrwistość, trombocytopenia, limfadenopatia.

Bardzo rzadko: agranulocytoza.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy.

Niezbyt często: udar mózgu, incydent naczyniowo-mózgowy, parestezje, senność, zaburzenia smaku, drżenie, zaburzenia snu.

Rzadko: dysfazja, zaburzenia pamięci, dezorientacja.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: ból ucha, szum uszny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel.

Niezbyt często: duszność, zapalenie tchawicy i oskrzeli, zapalenie zatok, nieżyt błony śluzowej nosa.

Rzadko: skurcz oskrzeli, zapalenie płuc, przekrwienie płuc, krwawienie z nosa, zapalenie krtani/chrypka.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: wymioty, biegunka, nudności.

Niezbyt często: zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcia z oddawaniem gazów.

Rzadko: zapalenie trzustki, zmiany zapalne w jamie ustnej, obrzęk języka, zaburzenia połykania.

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelit, (częściowa) niedrożność jelit.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: niewydolność nerek, białkomocz.

Rzadko: zaburzenia gruczołu krokowego.

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, zapalenie skóry.

Niezbyt często: nadmierne pocenie się, świąd, pokrzywka.

Rzadko: wybroczyny.

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 mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle mięśni.

Rzadko: zapalenie stawów.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: zwiększenie masy ciała, dna moczanowa.

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne.

Niezbyt często: wstrząs, nadciśnienie tętnicze, przemijające niedokrwienie.

Rzadko: nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), krwotok, zaburzenia naczyń obwodowych.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: ból w klatce piersiowej (nie związany z sercem), osłabienie.

Niezbyt często: nagły zgon, obrzęki obwodowe, omdlenie, gorączka.

Rzadko: osłabienie jednej kończyny.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby.

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zaburzenia czynności seksualnych.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: zmniejszenie apetytu, depresja, splątanie.

Hydrochlorotiazyd

Badania diagnostyczne

Bardzo często: hiperglikemia, cukromocz, hiperurykemia, zaburzenia elektrolitowe (w tym hiponatremia i hipokaliemia), zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów.

Często: przemijające zwiększenie stężenia substancji zazwyczaj wydalanych z moczem (kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego).

Rzadko: leukopenia, neutropenia.

Zaburzenia serca

Często: kołatanie serca.

Rzadko: zaburzenia rytmu serca.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, ból głowy.

Rzadko: parestezje.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: widzenie na żółto, przemijające niewyraźne widzenie.

Zaburzenia ucha i błędnika

Częstość nieznana: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: zaburzenia oddychania (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc).

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zapalenie trzustki, podrażnienie błony śluzowej żołądka, biegunka, zaparcie.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: śródmiąższowe zapalenie nerek.

Rzadko: zaburzenia czynności nerek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, pokrzywka.

Rzadko: toksyczna nekroliza naskórka, reakcje podobne do tocznia rumieniowatego skórno-
uaktywnienie tocznia rumieniowatego skórno.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: skurcze mięśni.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: zasadowica metaboliczna.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: zapalenie ślinianek.

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie ortostatyczne.

Rzadko: martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skórnych).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie.

Niezbyt często: gorączka.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktyczne.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: żółtaczka (wewnątrzwątrobowa żółtaczka cholestatyczna).

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: utrata apetytu, jadłowstręt.

Rzadko: depresja, niepokój, zaburzenia snu.

4.9 Przedawkowanie

Najbardziej prawdopodobne objawy przedawkowania to, w zależności od dawki: ciężkie niedociśnienie tętnicze, bradykardia, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, nasiloną diureza, zaburzenia świadomości (w tym śpiączka), drgawki, niedowład, zaburzenia rytmu serca, niedrożność porażenna jelit.

W przypadku przedawkowania produktu Lisiprol HCT należy rozważyć spowodowanie wymiotów lub płukanie żołądka. Aby zmniejszyć wchłanianie pozostającego jeszcze w przewodzie pokarmowym produktu leczniczego, można podać węgiel aktywowany.

W następnej kolejności zwykle wskazane jest podanie we wlewie dożylnym 0,9% roztworu NaCl. Po przedawkowaniu pacjent powinien pozostać pod ścisłą kontrolą lekarską, w razie konieczności na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć w pozycji jak we wstrząsie i szybko uzupełnić płyny i elektrolity. Należy rozważyć leczenie angiotensyną II. Bradykardię lub nasiloną reakcję z nerwu błędnego należy leczyć podaniem atropiny. Można rozważyć użycie stymulatora serca.

Lizynopryl może być usuwany za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i leki moczopędne;
kod ATC: C09 BA 03

Lisiprol HCT jest preparatem złożonym zawierającym inhibitor konwertazy angiotensyny (lizynopryl) i lek moczopędny (hydrochlorotiazyd). Lizynopryl i hydrochlorotiazyd są stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Przeciwnadciśnieniowe działanie obu tych substancji czynnych nawzajem się uzupełnia i jest prawie addycyjne, natomiast utrata potasu spowodowana hydrochlorotiazydem ulega zmniejszeniu pod wpływem lizynoprylu.

Lizynopryl

Lizynopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (ACE). Konwertaza angiotensyny jest dipeptydazą peptydylową, która katalizuje przekształcanie angiotensyny I w angiotensynę II – substancję o działaniu naczyniozężającym. Zahamowanie ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu krwi, które zwiększa aktywność reninową osocza (w związku z hamowaniem ujemnego sprzężenia zwrotnego, związanego z uwalnianiem reniny) i zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Zmniejszenie wydzielania aldosteronu, może być przyczyną zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi.

Mechanizm działania lizynoprylu jest głównie związany z hamowaniem układu renina-angiotensyna-aldosteron, ale wykazuje on również działanie przeciwnadciśnieniowe u pacjentów z nadciśnieniem niskoreninowym.

ACE jest identyczna z kininazą II, która jest enzymem powodującym rozkład bradykininy, substancji o silnym działaniu naczyniorozszerzającym. Dlatego lizynopryl może także blokować rozkład bradykininy. Jednakże rola, jaką to zjawisko odgrywa w działaniu leczniczym, nie została dotąd wyjaśniona.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest benzotiadiazyną. Tiazydowe leki moczopędne działają bezpośrednio na nerki poprzez zwiększenie wydalania chlorku sodu i w następstwie wody.

Głównym miejscem działania, istotnym klinicznie jest początkowy odcinek kanalika dystalnego nefronu. Tutaj hamują one transport obojętnego elektrycznie Na-Cl w świetle błony komórkowej.

Wydalenie potasu i magnezu zwiększa się, a wapnia zmniejsza. Hydrochlorotiazyd powoduje niewielkie wydalanie wodorowęglanów, a wydalanie chlorków jest większe od wydalania sodu.

Podczas leczenia hydrochlorotiazydem może wystąpić kwasica metaboliczna.

Tak jak inne kwasy organiczne, hydrochlorotiazyd jest aktywnie wydalany w kanaliku bliższym.

Działanie moczopędne utrzymuje się w kwasicy lub zasadowicy metabolicznej.

Jako możliwe mechanizmy działania przeciwnadciśnieniowego hydrochlorotiazynu rozważa się zmiany w równowadze sodowej, zmniejszenie objętości osocza krwi i płynu zewnątrzkomórkowego, zmianę oporu naczyń nerkowych i zmniejszoną wrażliwość na noradrenalinę i angiotensynę II.

Wydalenie elektrolitów i wody pod wpływem hydrochlorotiazynu rozpoczyna się po 2 godzinach, jest największe po 3 - 6 godzinach i utrzymuje się przez 6 do 12 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe pojawia się po raz pierwszy po upływie 3 - 4 dni i może utrzymywać się do 1 tygodnia po zaprzestaniu leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne podanie lizynoprylu i hydrochlorotiazynu nie ma wpływu lub ma znikomy wpływ na biodostępność każdej z tych substancji. Dawka złożona zawierająca lizynopryl i hydrochlorotiazyd wykazuje równoważność biologiczną do podania tych substancji w oddzielnych produktach leczniczych.

Lizynopryl

Po podaniu doustnym maksymalne stężenie lizynoprylu w surowicy występuje po około 7 godzinach. Efektywny okres półtrwania lizynoprylu w fazie kumulacji, po podaniu wielokrotnym wynosi 12,6 godzin. Podczas zmniejszania się stężenia lizynoprylu w surowicy występuje przedłużona faza końcowa, jednak nie stwierdza się kumulacji leku. Faza końcowa jest prawdopodobnie spowodowana ulegającym wysyceniu wiązaniem z ACE i nie jest proporcjonalna do dawki.

Lizynopryl nie wykazuje powinowactwa do innych białek surowicy krwi.

Lizynopryl jest wydalany przez nerki. Zaburzenia czynności nerek spowalniają jego eliminację, ale ma to znaczenie kliniczne, gdy współczynnik przesączania kłębuszkowego jest mniejszy niż 30 ml/min. U pacjentów w podeszłym wieku występuje większe stężenie w osoczu i większe pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu w porównaniu do pacjentów młodszych. Lizynopryl może być usunięty poprzez dializę.

Na podstawie dawki wydalanej z moczem stwierdzono, że średnie wchłanianie lizynoprylu wynosi około 25% przyjętej dawki, z zakresem od 6% do 60% dla poszczególnych pacjentów, dla wszystkich badanych dawek (5-80 mg).

Lizynopryl nie jest metabolizowany w organizmie i jest wydalany w postaci niezmienionej przez nerki. Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie leku.

W badaniach na szczurach wykazano, że lizynopryl przenikania przez barierę krew-mózg w niewielkim stopniu.

Hydrochlorotiazyd

Po podaniu doustnym wchłanianie jest z przewodu pokarmowego około 80% hydrochlorotiazydu. Dostępność ogólnoustrojowa wynosi $71 \pm 15\%$.

Stopień wiązania hydrochlorotiazydu z białkami osocza wynosi 65%; względna objętość dystrybucji wynosi 0,5 – 1,1 l/kg.

Hydrochlorotiazyd u zdrowych osób jest wydalany w ponad 95% w postaci niezmienionej przez nerki.

Okres półtrwania wynosi 2,5 godziny w przypadku prawidłowej czynności nerek. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 2 – 5 godzinach. Czas ulega wydłużeniu w przypadku zaburzeń czynności nerek i wynosi około 20 godzin u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Działanie moczopędne występuje w ciągu 1 – 2 godzin. Działanie to utrzymuje się przez 10 – 12 godzin w zależności od dawki, działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się do 24 godzin.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko, nie przenika przez barierę krew-mózg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że inhibitory konwertazy angiotensyny 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 związane z bezpośrednim wpływem inhibitorów konwertazy angiotensyny na układ renina-angiotensyna płodu, a częściowo z niedokrwieniem spowodowanym niedociśnieniem tętniczym u matki i zmniejszeniem przepływu krwi pomiędzy łożyskiem a płodem oraz zmniejszonym zaopatrzeniem płodu w tlen / składniki odżywcze (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Lak indygotyny

Skrobia kukurydziana

Skrobia kukurydziana żelowana

Magnezu stearynian

Wapnia wodorofosforan bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Al w tekturowym pudełku.

28 tabletek (2 blistry po 14 tabletek).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.

ul. ks. J. Poniatowskiego 5

05-825 Grodzisk Mazowiecki

tel.: (22) 755 50 81

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

11677

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

30.04.2004 r.

05.08.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.08.2008 r.

01.12.2008 r.

16.06.2010 r.

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

- 10 -