

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lisigen, 5 mg, tabletki

Lisigen, 10 mg, tabletki

Lisigen, 20 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera lizynopryl dwuwodny odpowiadający odpowiednio 5 mg, 10 mg lub 20 mg lizynoprylu bezwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Lisigen, 5 mg, tabletki: jasnoróżowe, nakrapiane, okrągłe, dwuwypukłe tabletki, z symbolami „L” nad „23” wytłoczonymi po obu stronach linii podziału po jednej stronie tabletki oraz symbolem „M” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki. Tabletki o średnicy 8,7 mm.

Tabletkę można dzielić na połowy.

Lisigen, 10 mg, tabletki: jasnoróżowe, nakrapiane, okrągłe, dwuwypukłe tabletki, z symbolami „M” nad „L 24” wytłoczonymi po jednej stronie tabletki oraz linią podziału po drugiej stronie tabletki. Tabletki o średnicy 8,7 mm.

Tabletkę można dzielić na połowy.

Lisigen, 20 mg, tabletki: różowe, nakrapiane, okrągłe, dwuwypukłe tabletki, z symbolami „M” nad „L 25” wytłoczonymi po jednej stronie tabletki oraz linią podziału po drugiej stronie tabletki. Tabletki o średnicy 8,7 mm.

Tabletkę można dzielić na połowy.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

##### Nadciśnienie

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

##### Niewydolność serca

Leczenie objawowej niewydolności serca.

##### Ostry zawał mięśnia sercowego

Krótkotrwałe (6-tygodniowe) leczenie pacjentów stabilnych hemodynamicznie, rozpoczęte w ciągu 24 godzin od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego.

##### Nerkowe powikłania cukrzycy

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

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Lisigen należy podawać doustnie raz na dobę. Podobnie jak w przypadku innych leków przyjmowanych raz na dobę, produkt leczniczy Lisigen należy przyjmować codziennie o tej samej porze. Pokarm nie wpływa na wchłanianie tabletek produktu leczniczego Lisigen.

Dawkę leku należy ustalać indywidualnie, w zależności od charakterystyki danego pacjenta i uzyskanego efektu przeciwnadciśnieniowego (patrz punkt 4.4).

#### Nadciśnienie

Produkt leczniczy Lisigen można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwnadciśnieniowymi z innych grup (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

#### *Dawka początkowa:*

U pacjentów z nadciśnieniem zazwyczaj zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg. U pacjentów z silną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron (zwłaszcza z nadciśnieniem naczyniowo - nerkowym, niedoborem elektrolitów i (lub) objętości wewnątrznaczyniowej, niewydolnością krążenia lub ciężkim nadciśnieniem) może dojść do nadmiernego zmniejszenia ciśnienia krwi po podaniu dawki początkowej. U tych pacjentów zaleca się podawanie dawki początkowej 2,5 do 5 mg oraz rozpoczynanie leczenia pod nadzorem lekarza. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawka początkowa powinna być niższa (patrz Tabela 1 poniżej).

#### *Dawka podtrzymująca:*

Zazwyczaj skuteczna dawka podtrzymująca wynosi 20 mg, podana jako pojedyncza dawka dobową. Jeśli pożądany efekt terapeutyczny nie zostanie osiągnięty w ciągu 2 do 4 tygodni stosowania leku, dawkę można zwiększyć. Maksymalna dawka stosowana w długotrwałych kontrolowanych badaniach klinicznych wynosiła 80 mg/dobę.

#### *Pacjenci przyjmujący leki moczopędne:*

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Lisigen może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów leczonych jednocześnie diuretykami. Z tego względu zaleca się zachowanie ostrożności, ponieważ u tych pacjentów mogą istnieć niedobory elektrolitów i (lub) zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa. O ile to możliwe, podawanie leku moczopędnego należy przerwać na 2-3 dni przed zastosowaniem produktu leczniczego Lisigen. U pacjentów z nadciśnieniem, u których nie można odstawić leku moczopędnego, leczenie produktem leczniczym Lisigen należy rozpocząć od dawki 5 mg. Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Dalsze dawkowanie produktu leczniczego Lisigen zależy od uzyskanego efektu przeciwnadciśnieniowego. W razie potrzeby można ponownie zastosować lek diuretyczny (patrz punkt 4.4 i 4.5).

#### *Dawkowanie w zaburzeniach czynności nerek:*

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy ustalać w zależności od klirensu kreatyniny, zgodnie ze schematem podanym w Tabeli 1 poniżej.

**Tabela 1. Dawkowanie w zaburzeniach czynności nerek**

<b>Klirens kreatyniny (ml/min)</b>	<b>Dawka początkowa (mg/dobę)</b>
Poniżej 10 ml/min (w tym pacjenci poddawani dializie)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5 do 5 mg
31-80 ml/min	5 do 10 mg

\* Dawkowanie i (lub) częstość podawania leku zależy od uzyskanego efektu przeciwnadciśnieniowego.

Dawkę można zwiększać aż do uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia krwi lub do maksymalnej dawki 40 mg/dobę.

*Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do 16 lat:*

Zalecana dawka początkowa to 2,5 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała 20 do <49 kg, oraz 5 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała  $\geq 50$  kg. Wielkość dawki należy dobrać indywidualnie dla każdego pacjenta. Maksymalna dawka to 20 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała 20 do <49 kg oraz do 40 mg u pacjentów o masie ciała  $\geq 50$  kg. Nie prowadzono badań dotyczących podawania dzieciom dawki wyższej niż 0,61 mg/kg (lub wyższej niż 40 mg) (patrz punkt 5.1).

U dzieci ze zaburzeniami czynności nerek, należy rozważyć zastosowanie niższej dawki początkowej lub zwiększenie odstępów pomiędzy dawkami.

#### Niewydolność serca

U pacjentów z objawową niewydolnością serca produkt leczniczy Lisigen powinien być stosowany wraz z lekami moczopędnymi, i jeśli to konieczne, z preparatami naporstnicy oraz lekami beta-adrenolitycznymi. Leczenie produktem leczniczym Lisigen można rozpoczynać od dawki 2,5 mg raz na dobę, którą należy podawać pod nadzorem medycznym, aby określić wpływ leku na wartość ciśnienia tętniczego. Dawkę produktu leczniczego Lisigen należy zwiększać:

- stopniowo, o nie więcej niż 10 mg
- w odstępach nie mniejszych niż 2 tygodnie
- do największej dawki tolerowanej przez pacjenta, maksymalnie do 35 mg raz na dobę

Wysokość dawki zależy od uzyskanej odpowiedzi klinicznej.

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia objawowego niedociśnienia, np. pacjentów z niedoborem sodu z hiponatremią lub bez, pacjentów z hipowolemią lub pacjentów leczonych dużymi dawkami diuretyków, należy, w miarę możliwości wyrównać istniejące zaburzenia przed zastosowaniem produktu leczniczego Lisigen. Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

#### Ostry zawał mięśnia sercowego

Pacjenci powinni otrzymywać standardowe leczenie takie jak leki trombolityczne, kwas acetylosalicylowy, leki beta-adrenolityczne. Wraz z produktem leczniczym Lisigen można dożylnie lub przezskórnie podać triazotan glicerolu.

#### *Dawka początkowa (pierwsze 3 doby po zawale):*

Leczenie produktem Lisigen należy rozpoczynać w ciągu 24 godzin po wystąpieniu objawów. Nie należy stosować leku jeśli skurczowe ciśnienie krwi jest mniejsze niż 100 mmHg. Pierwsza dawka produktu leczniczego Lisigen wynosi 5 mg podana doustnie, a następnie 5 mg po upływie 24 godzin, 10 mg po upływie 48 godzin, a następnie 10 mg raz na dobę. Pacjenci z niskim skurczowym ciśnieniem tętniczym (120 mmHg lub niższym) w chwili rozpoczynania leczenia lub w ciągu trzech pierwszych dni po zawale powinni otrzymywać mniejszą dawkę leku - 2,5 mg doustnie (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min), początkowa dawka produktu leczniczego Lisigen zależy od wartości klirensu kreatyniny (patrz Tabela 1).

#### *Dawka podtrzymująca*

Dawka podtrzymująca wynosi 10 mg raz na dobę. Jeśli wystąpi niedociśnienie (skurczowe ciśnienie tętnicze < 100 mmHg), dobową dawkę podtrzymującą można zmniejszyć do 5 mg lub przejściowo zmniejszyć ją do 2,5 mg, jeśli jest to konieczne. W razie długotrwałego niedociśnienia (skurczowe ciśnienie tętnicze poniżej 90 mmHg przez ponad 1 godzinę), produkt leczniczy Lisigen należy odstawić.

Leczenie należy kontynuować przez 6 tygodni, a następnie ponownie ocenić stan pacjenta. Pacjenci z objawami niewydolności serca, powinni kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Lisigen (patrz punkt 4.2).

#### Nerkowe powikłania w cukrzycy

U pacjentów z nadciśnieniem, cukrzycą typu II i początkowym okresem nefropatii, dawka produktu Lisigen wynosi 10 mg raz na dobę; w razie konieczności dawkę można zwiększyć do 20 mg raz na dobę, aby uzyskać rozkurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej poniżej 90 mmHg.

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min), dawkę początkową produktu leczniczego Lisigen należy dostosować do wielkości klirensu kreatyniny (patrz Tabela 1).

#### Stosowanie u pacjentów pediatrycznych

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa lizynoprylu u dzieci z nadciśnieniem w wieku powyżej 6 lat są ograniczone. Brak danych dotyczących stosowania w innych wskazaniach (patrz punkt 5.1). Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lisigen u dzieci we wskazaniach innych niż nadciśnienie.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lisigen u dzieci w wieku poniżej 6 lat, lub u dzieci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (GFR <30ml/min/1.73m<sup>2</sup>) (patrz punkt 5.2).

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie obserwowano związanych z wiekiem zmian w profilu skuteczności lub bezpieczeństwa leku. Jednak u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek, przy ustalaniu dawki początkowej produktu leczniczego Lisigen, należy stosować zalecenia przedstawione w Tabeli 1. Następnie dawkę należy ustalać w zależności od uzyskanego efektu przeciwnadciśnieniowego.

#### Stosowanie u pacjentów po przeszczepieniu nerki

Brak doświadczenia ze stosowaniem lizynoprylu u pacjentów z niedawno przeszczepioną nerką. Dlatego leczenie produktem leczniczym Lisigen nie jest zalecane.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na lizynopryl, którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1 lub inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin converting enzyme*, ACE).
- Obrzęk naczynioruchowy wywołany stosowaniem innych inhibitorów ACE w wywiadzie
- Obrzęk naczynioruchowy dziedziczny lub samoistny.
- Drugi lub trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6)
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lisigen z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (typu I lub II) lub umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Objawowe niedociśnienie

Objawowe niedociśnienie występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. U pacjentów z nadciśnieniem leczonych produktem leczniczym Lisigen, istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia, jeśli mają oni zmniejszoną objętość krwi krążącej, np. w wyniku leczenia diuretykami, w związku z ograniczeniem podaży sodu w diecie, dializą, biegunką lub wymiotami, lub ciężkie nadciśnienie reninozależne (patrz punkt 4.5 i punkt 4.8). U pacjentów z niewydolnością serca, przebiegającą z towarzyszącą niewydolnością nerek (lub bez niej), obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Wystąpienie takiej reakcji jest bardziej prawdopodobne u pacjentów ciężką z niewydolnością serca, którzy wymagają stosowania dużych dawek pętlowych leków moczopędnych, u pacjentów z hiponatremią lub zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia należy ściśle monitorować na początku leczenia i podczas zwiększania dawki. Dotyczy to także pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyniową mózgu, u których nadmierne obniżenie ciśnienia krwi może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy ułożyć na plecach i w razie konieczności podać dożylnie 0,9% roztwór chlorku sodu. Przejściowe niedociśnienie nie jest przeciwwskazaniem do dalszego

leczenia, które zazwyczaj można kontynuować, gdy tylko ciśnienie wzrośnie po zwiększeniu objętości wewnątrznaczyniowej.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca i prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, po zastosowaniu produktu leczniczego Lisigen może wystąpić dodatkowe obniżenie układowego ciśnienia krwi. Jest to działanie spodziewane i zazwyczaj nie jest ono przyczyną przerwania leczenia. W razie wystąpienia objawowego niedociśnienia, może zajść konieczność zmniejszenia dawki lub odstawienia produktu leczniczego Lisigen.

#### Niedociśnienie w ostrym zawałe mięśnia sercowego

Leczenia produktem leczniczym Lisigen nie wolno rozpoczynać u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego, u których występuje ryzyko dalszego pogorszenia parametrów hemodynamicznych pod wpływem środków rozszerzającym naczynia. Dotyczy to pacjentów ze skurczowym ciśnieniem tętniczym <100 mmHg lub pacjentów ze wstrząsem kardiogenym. W pierwszych 3 dniach po zawałe dawkę leku należy zmniejszyć, jeśli skurczowe ciśnienie krwi wynosi 120 mmHg lub mniej. Dawki podtrzymujące należy zmniejszyć do 5 mg lub przejściowo do 2,5 mg, jeśli skurczowe ciśnienie krwi wynosi 100 mmHg lub mniej. Jeśli niedociśnienie utrzymuje się (skurczowe ciśnienie krwi poniżej 90 mmHg przez ponad 1 godzinę), produkt leczniczy Lisigen należy odstawić.

#### Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej / kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Lisigen pacjentom ze zwężeniem zastawki dwudzielnej i zaburzeniami odpływu krwi z lewej komory, jak to ma miejsce w przypadku zwężenia zastawki aorty lub kardiomiopatii przerostowej.

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS) lekami zawierającymi aliskiren

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

#### Zaburzenia czynności nerek

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min) dawkę początkową produktu leczniczego Lisigen należy dostosować do klirensu kreatyniny u danego pacjenta (patrz Tabela 1 i punkt 4.2), a następnie od odpowiedzi na leczenie. U tych pacjentów kontrola stężenia potasu i kreatyniny jest rutynowym postępowaniem.

U pacjentów z niewydolnością serca niedociśnienie w wyniku rozpoczęcia leczenia inhibitorami ACE może prowadzić do pogłębienia zaburzeń czynności nerek. W takich przypadkach donoszono o występowaniu ostrej niewydolności nerek, zazwyczaj odwracalnej.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki leczonych inhibitorami ACE, może dojść do wzrostu stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi. Jest to szczególnie prawdopodobne u pacjentów z niewydolnością nerek. Zaburzenia te są zazwyczaj odwracalne po przerwaniu leczenia. W przypadku współistniejącego nadciśnienia naczyniowo-nerkowego istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem medycznym, stosując początkowo małe dawki i stopniowo je zwiększając. Ponieważ leczenie diuretykami może sprzyjać wystąpieniu hipotensji, należy odstawić leki moczopędne i monitorować czynność nerek w pierwszych tygodniach leczenia produktem leczniczym Lisigen.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez stwierdzanych wcześniej zaburzeń przepływu krwi przez tętnice nerkowe, obserwowano wzrost stężenia mocznika we krwi i wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, zazwyczaj niewielkiego stopnia i przemijający, zwłaszcza, gdy produkt leczniczy Lisigen podawano jednocześnie z lekiem moczopędnym. Takie działanie jest bardziej prawdopodobne u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Może zajść potrzeba zmniejszenia dawki i (lub) odstawienia leku moczopędnego i (lub) produktu leczniczego Lisigen.

W ostrym zawale mięśnia sercowego leczenia produktem leczniczym Lisigen nie należy rozpoczynać u pacjentów z objawami świadczącymi o zaburzeniach czynności nerek, tzn., ze stężeniem kreatyniny w surowicy przekraczającym 177 (mikromol/l i (lub) białkomoczem przekraczającym 500 mg/24 h. Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Lisigen wystąpią zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 265 mikromol/l lub podwojenie jej stężenia w stosunku od wartości wyjściowych), należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Lisigen.

#### Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

Zgłaszano rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Lisigen. Może on wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy bezzwłocznie odstawić produkt leczniczy Lisigen, wdrożyć odpowiednie leczenie a pacjent powinien pozostawać pod nadzorem medycznym aż do całkowitego ustąpienia objawów. Nawet w przypadku wystąpienia jedynie obrzęku języka bez zaburzeń oddychania, pacjenci mogą wymagać dłuższej obserwacji, ponieważ leczenie lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami może okazać się niewystarczające.

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zgonów spowodowane obrzękiem naczynioruchowym związanym z obrzękiem krtani lub języka. Zajęcie języka, głośni lub krtani może spowodować niedrożność dróg oddechowych, zwłaszcza u pacjentów po zabiegach chirurgicznych w obrębie dróg oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast zastosować leczenie doraźne. Może to wymagać podania adrenaliny i (lub) utrzymywania drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłym nadzorem medycznym aż do całkowitego lub znacznego ustąpienia objawów.

Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego po podaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny jest większa wśród osób rasy czarnej niż osób innych ras.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązanym z podawaniem inhibitorów ACE, występuje zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.3).

#### Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów poddawanych hemodializie

Donoszono o występowaniu reakcji rzekomoanafilaktycznych u pacjentów poddawanych dializie przy użyciu dializatorów z błonami o wysokiej przepuszczalności (np. AN 69) i przyjmujących jednocześnie inhibitory ACE. U tych pacjentów należy zastosować inny rodzaj błony dializacyjnej lub lek przeciwnadciśnieniowy z innej grupy.

#### Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, podczas aferezy LDL z siarczanem dekstranu występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych można uniknąć poprzez czasowe przerwanie leczenia inhibitorem ACE przed każdą aferezą.

#### Odczulanie

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas odczulania (np. na jad owadów błonkoskrzydłych) występowały przedłużające się reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów możliwe było uniknięcie reakcji rzekomoanafilaktycznych poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE, jednak występowały one ponownie po podaniu leku.

#### Niewydolność wątroby

W bardzo rzadkich przypadkach podawanie inhibitorów ACE było związane z występowaniem zespołu rozpoczynającego się żółtaczką cholestatyczną i postępującego do piorunującej martwicy wątroby

i (niekiedy) zgonu pacjenta. Mechanizm występowania tego zespołu nie został wyjaśniony. Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Lisigen, u których wystąpi żółtaczka i znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, powinni odstawić produkt leczniczy Lisigen i pozostawać pod odpowiednią obserwacją medyczną.

#### Neutropenia /agranulocytoza

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE zgłaszano występowanie neutropenii/agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych współistniejących chorób neutropenia występuje rzadko. Neutropenia i agranulocytoza są odwracalne po przerwaniu leczenia inhibitorem ACE. Należy zachować najwyższą ostrożność stosując produkt leczniczy Lisigen u pacjentów leczonych allopurynolem, prokainamidem, kolagenozą w trakcie leczenia immunosupresyjnego a szczególnie w przypadku jednoczesnego występowania kilku tych czynników ryzyka lub u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek. U niektórych takich pacjentów doszło do poważnych zakażeń, które w kilku przypadkach nie odpowiadały na intensywną antybiotykoterapię. Jeśli produkt leczniczy Lisigen podawany jest pacjentom z tej grupy, zaleca się okresowe monitorowanie liczby białych krwinek i poinstruowanie pacjentów o konieczności zgłaszania wszelkich objawów zakażenia.

#### Rasa

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

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE produkt leczniczy Lisigen może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z pacjentami innych ras, prawdopodobnie z uwagi na większą częstość nadciśnienia niskoreninowego w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem.

#### Kaszel

Zgłaszano występowanie kaszlu związanego ze stosowaniem inhibitorów ACE. Jest to charakterystyczny uporczywy, suchy kaszel, który ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel wywołany stosowaniem inhibitorów ACE należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu.

#### Zabieg chirurgiczny / znieczulenie

U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom operacyjnym, a także podczas znieczulenia ogólnego środkami wywołującymi niedociśnienie, produkt leczniczy Lisigen może blokować syntezę angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. Niedociśnienie, do którego dochodzi prawdopodobnie w wyniku tego mechanizmu, można skorygować poprzez zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej.

#### Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Lisigen, obserwowano wzrost stężenia potasu w surowicy. Pacjenci z grupy ryzyka hiperkaliemii to osoby z niewydolnością nerek, cukrzycą, pacjenci przyjmujący jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, produkty uzupełniające potas lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas oraz pacjenci przyjmujący inne leki powodujące wzrost stężenia potasu w surowicy (np. heparynę). Jeśli konieczne jest jednoczesne przyjmowanie tych produktów, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

#### Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy ściśle monitorować glikemię w pierwszym miesiącu leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

#### Lit

Na ogół nie zaleca się leczenia skojarzonego litem i produktem leczniczym Lisigen (patrz punkt 4.5).

#### Ciąża i laktacja

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE podczas ciąży. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zastosować inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba, że uznano, iż kontynuacja leczenia inhibitorem ACE jest konieczna. W razie potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku (patrz punkty 4.3. i 4.6).

#### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Leki moczopędne

Po połączeniu leku moczopędnego z produktem leczniczym Lisigen uzyskuje się zazwyczaj addycyjny efekt hipotensyjny.

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, a zwłaszcza u tych, u których leczenie moczopędne rozpoczęto niedawno, po zastosowaniu produktu leczniczego Lisigen może niekiedy dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego. Ryzyko objawowego niedociśnienia można zmniejszyć odstawiając lek moczopędny przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Lisigen (patrz punkt 4.4 i punkt 4.2).

##### Leki uzupełniające potas, leki moczopędne oszczędzające potas lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas

Mimo, iż w badaniach klinicznych stężenie potasu w surowicy zazwyczaj pozostawało w granicach normy,

u niektórych pacjentów wystąpiła hiperkaliemia. Do czynników ryzyka hiperkaliemii należy niewydolność nerek, cukrzyca oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktonu, triamterenu i amiloridu), środków uzupełniających potas i (lub) zamienników soli kuchennej z zawartością potasu. Jednoczesne stosowanie środków uzupełniających zasoby potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas i (lub) substytutów soli kuchennej z zawartością potasu, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do znacznego wzrostu stężenia potasu w surowicy. Stosowanie produktu leczniczego Lisigen razem z lekiem moczopędnym nieoszczędzającym potasu, zmniejsza ryzyko hipokaliemii wywołanej stosowaniem leku moczopędnego.

##### Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE zgłaszano występowanie odwracalnego wzrostu stężenia litu w surowicy oraz działań toksycznych. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększać ryzyko działań toksycznych litu oraz nasilać już wzmogoną toksyczność litu pod wpływem stosowania inhibitorów ACE. Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Lisigen z litem, jednak jeśli skojarzenie tych leków jest konieczne, należy starannie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

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

Jeżeli inhibitory ACE są podawane jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (np. kwasem acetylosalicylowym w schemacie dawkowania przeciwzapalnego, inhibitorami COX-2 i nioselektywnymi NLPZ) może nastąpić osłabienie efektu przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może prowadzić do zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz wzrostu stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z istniejącą wcześniej słabą wydolnością nerek. Objawy te są zwykle przemijające. Rzadko może dojść do ostrej niewydolności nerek, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, takich jak osoby w podeszłym wieku lub odwodnione. Skojarzenie to należy stosować z ostrożnością, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy u nich rozważyć kontrolę czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo w późniejszym czasie.

##### Złoto

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, po podaniu we wstrzyknięciu preparatów złota (np. tiojabłczanu sodowego złota), zgłaszano niekiedy objawy azotynopodobne ((ang. *nitritoid reactions*, zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie, które mogą być bardzo poważne).



#### Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać efekt hipotensyjny produktu leczniczego Lisigen. Jednoczesne stosowanie triazotanu glicerolu, innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia może powodować dalsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego.

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Należy unikać jednoczesnego stosowania lizynoprylu z lekami zawierającymi aliskiren (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpсихotyczne/leki znieczulające

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i przeciwpсихotycznych może spowodować dalsze zmniejszenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4).

#### Leki sympatykomimetyczne

Leki sympatykomimetyczne mogą zmniejszać efekt przeciwnadciśnieniowy inhibitorów ACE.

#### Leki przeciw cukrzycowe

Badania epidemiologiczne wskazują na to, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciw cukrzycowych (insuliny lub leków doustnych) może obniżać stężenie glukozy we krwi i zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Działanie to wydaje się bardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, leki beta-adrenolityczne, azotany

Produkt leczniczy Lisigen można stosować jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach zalecanych w kardiologii), lekami trombolitycznymi, beta-adrenolitycznymi i (lub) azotanami.

### **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### 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 dotyczące ryzyka działania teratogennego po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednakże, niewykluczone jest niewielkie zwiększenie ryzyka. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zastosować inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba, że uznaje się, iż kontynuacja leczenia inhibitorem ACE jest konieczna. W razie potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku.

Wiadomo, że długotrwałe narażenie na działanie inhibitora ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywołuje działania toksyczne na płód ludzki (zaburzenia czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemię) (patrz także punkt 5.3).

Jeśli narażenie na działanie inhibitorów ACE nastąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultrasonograficzną kontrolę czynności nerek i budowy czaszki.

Dzieci, których matki przyjmowały inhibitory ACE, powinny pozostawać pod ścisłą obserwacją pod kątem niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Karmienie piersią

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego Lisigen podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lisigen; zaleca się stosowanie innych leków o lepszym, ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia piersią noworodków lub wcześniaków.

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny należy pamiętać, że niekiedy mogą wystąpić zawroty głowy i zmęczenie.

#### **4.8. Działania niepożądane**

Podczas leczenia produktem leczniczym Lisigen i innymi inhibitorami ACE obserwowano i zgłaszano podane niżej działania niepożądane z następującą 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 ( $< 1/10,000$ ), częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych).

	<b>Często</b> ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ),	<b>Niezbyt często</b> ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ ),	<b>Rzadko</b> ( $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$ ),	<b>Bardzo rzadko</b> ( $< 1/10\,000$ ),	<b>Nieznana</b> (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			zmniejszenie stężenia hemoglobiny, spadek poziomu hematokrytu	zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza (patrz punkt 4.4), niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia, choroba autoimmunologiczna.	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				hipoglikemia	
Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne	zawroty głowy, ból głowy	zmiany nastroju, parestezje, zawroty głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omamy	stan splątania zaburzenia węchu		depresja, omdlenia

Zaburzenia serca i naczyń	objawy ortostatyczne (w tym niedociśnienie)	zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4), kołatania, częstoskurcz, objaw Raynauda.			Uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel	nieżyt nosa		skurcz oskrzeli, zapalenie zatok, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych / eozynofilowe zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty	nudności, ból brzucha i niestrawność	suchość jamy ustnej	zapalenie trzustki, obrzęk naczyń ruchowy jelit,	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				zapalenie wątroby - cytolityczne lub cholestatyczne, żółtaczka i niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4).	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd,	pokrzywka, łysienie, łuszczyca, nadwrażliwość/ obrzęk naczyńoruchowy: obrzęk twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	potliwość, pęcherzyca, toksyczna martwica naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, chłoniak rzekomy skóry.	zespół zgłaszanych objawów, które mogą obejmować: gorączkę, zapalenie naczyń, ból mięśni, ból stawów/zapalenie stawów, obecność przeciwciał przeciwwądrowych (ANA) podwyższony wskaźnik sedymentacji erytrocytów (ESR) eozynofilia i leukocytoza, wysypka, nadwrażliwość na światło lub inne objawy skórne.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zaburzenia czynności nerek		mocznica, ostra niewydolność nerek	skąpomocz/ bezmocz	
Zaburzenia endokrynologiczne			zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja	ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		uczucie zmęczenia, osłabienie			
Badania diagnostyczne		wzrost stężenia mocznika we krwi, wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, hiperkaliemia	wzrost stężenia bilirubiny w surowicy, hipernatremia		

Badania kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku sugerują, że lizynopryl jest na ogół dobrze tolerowany u dzieci z nadciśnieniem tętniczym, a profil bezpieczeństwa stosowania w tej grupie wiekowej jest porównywalny do tego, jaki jest obserwowany u pacjentów dorosłych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio podmiotowi odpowiedzialnego.

#### **4.9. Przedawkowanie**

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. Do objawów związanych z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą należeć niedociśnienie, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylacja, częstoskurcz, kołatanie serca, bradykardia, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Zalecane leczenie przedawkowania polega na dożylnym podaniu 0,9% roztworu chlorku sodu. W przypadku niedociśnienia, pacjenta należy ułożyć w pozycji przeciwwstrząsowej. Jeśli jest to możliwe, można również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie podanie katecholamin. Jeśli przyjęcie leku nastąpiło niedawno należy podjąć działania mające na celu wydalanie lizynoprylu z przewodu pokarmowego (np. wywołanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie środków adsorbujących i siarczanu sodu). Lizynopryl można usunąć z krążenia układowego przy pomocy hemodializy (patrz punkt 4.4). W przypadku bradykardii odpornej na leczenie wskazane jest zastosowanie stymulacji serca. Należy często monitorować parametry życiowe, stężenie elektrolitów w surowicy i stężenie kreatyniny.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny

Kod ATC: C09AA03

Lizynopryl jest inhibitorem peptydylodipeptydaz. Hamuje aktywność konwertazy angiotensyny (ACE), która katalizuje przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II, peptyd zwężający naczynia. Angiotensyna II pobudza również wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy. Zahamowanie aktywności ACE prowadzi do zmniejszenia stężenia angiotensyny II, co zmniejsza działanie zwężające na naczynia i wydzielanie aldosteronu. Zmniejszenie wydzielania aldosteronu może powodować wzrost stężenia potasu w surowicy.

Uważa się, że mechanizm, w którym lizynopryl obniża ciśnienie krwi, polega głównie na zahamowaniu aktywności 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. Nie wyjaśniono jeszcze, czy podwyższenie stężenia bradykininy, silnego peptydu o działaniu naczyniorozkurczowym, odgrywa jakąś rolę w działaniu leczniczym lizynoprylu.

Wpływ lizynoprylu na śmiertelność i chorobowość w niewydolności serca badano porównując dużą dawkę lizynoprylu (32,5 mg lub 35 mg raz na dobę) z małą dawką (2,5 mg lub 5 mg raz na dobę).

W badaniu z udziałem 3 164 pacjentów, z medianą okresu obserwacji wynoszącą 46 miesięcy podanie dużej dawki lizynoprylu spowodowało zmniejszenie ryzyka o 12% w odniesieniu do złożonego punktu końcowego śmiertelności i hospitalizacji niezależnie od przyczyny ( $p = 0,002$ ) oraz zmniejszenie o 8% ryzyka śmiertelności całkowitej i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych ( $p=0,036$ ), w porównaniu z małą dawką leku. Obserwowano zmniejszenie ryzyka w odniesieniu do śmiertelności całkowitej (8%;  $p=0,128$ ) i śmiertelności z przyczyn sercowo- naczyniowych (10%;  $p= 0,073$ ). W analizie *post-hoc* liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca zmniejszyła się o 24% ( $p=0,002$ ) u pacjentów leczonych dużymi dawkami lizynoprylu w porównaniu z małą dawką. Korzyści w zakresie objawów były podobne u pacjentów leczonych dużymi i małymi dawkami lizynoprylu. Wyniki badania wskazują, że całkowity profil zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych dużymi lub małymi dawkami lizynoprylu był podobny, zarówno w odniesieniu do rodzaju zdarzeń, jak i ich liczby. Przewidywalne zdarzenia będące skutkiem zahamowania aktywności ACE, takie jak niedociśnienie lub zmiany czynności nerek poddawały się leczeniu i rzadko były przyczyną odstawienia leku. Kaszel występował rzadziej u pacjentów leczonych dużymi dawkami lizynoprylu w porównaniu z małymi dawkami.

W badaniu GISSI-3, w którym wykorzystano model 2x2-czynnikowy dla porównania działania lizynoprylu i triazotanu glicerolu podawanych przez 6 tygodni osobno lub w skojarzeniu, u 19 394 pacjentów, którzy otrzymali leczenie w ciągu 24 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego. Lizynopryl zmniejszył statystycznie istotnie ryzyko zgonu ( o 11%) w porównaniu z grupą kontrolną ( $2p=0,03$ ). Zmniejszenie ryzyka dla triazotanu glicerolu nie było istotne, jednak skojarzenie lizynoprylu i triazotanu glicerolu dało istotne zmniejszenie ryzyka zgonu ( o 17%) w porównaniu z grupą kontrolną ( $2p=0,02$ ). W podgrupach pacjentów w podeszłym wieku ( $> 70$  lat) i kobiet, uznanych wcześniej za grupy wysokiego ryzyka zgonu, znaczną korzyść obserwowano dla złożonego punktu końcowego śmiertelności i czynności lewej komory. Złożony punkt końcowy dla wszystkich pacjentów, jak również dla podgrup wysokiego ryzyka, po 6 miesiącach również wykazał istotną korzyść u pacjentów leczonych lizynoprylem lub lizynoprylem w skojarzeniu z triazotanem glicerolu przez 6 tygodni, wskazując na zachowanie korzystnego działania lizynoprylu. Jak można oczekiwać wobec wszystkich leków rozszerzających naczynia, leczenie lizynoprylem wiązało się ze wzrostem częstości występowania niedociśnienia i zaburzeń czynności nerek, jednak zdarzenia te nie zwiększały śmiertelności.

W podwójnie ślepych, randomizowanym wielośrodkowym badaniu, w którym porównywano lizynopryl z blokerem kanału wapniowego u 335 pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą typu II oraz początkami nefropatii charakteryzującej się mikroalbuminurią, lizynopryl w dawce 10 mg - 20 mg podawany raz na dobę przez 12 miesięcy zmniejszył skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi o 13/10 mmHg, a wydalanie albumin z moczem o 40%. W porównaniu z blokerem kanału wapniowego, który powodował podobne obniżenie ciśnienia krwi, u pacjentów otrzymujących lizynopryl stwierdzono istotnie większą redukcję wydalania albumin z moczem, co świadczy o tym, że hamowanie aktywności ACE przez lizynoprylu, oprócz obniżenia ciśnienia krwi, zmniejszyło mikroalbuminurię działając bezpośrednio na nerki. Leczenie lizynoprylem nie ma wpływu na kontrolę glikemii, za czym przemawia brak istotnego wpływu na stężenie hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ).

W badaniu klinicznym, w którym wzięło udział 115 dzieci, w wieku od 6 do 16 lat, z nadciśnieniem tętniczym, dzieci o masie ciała poniżej 50 kg otrzymywały 0,625 mg, 2,5 mg lub 20 mg lizynoprylu raz na dobę, a dzieci o masie ciała powyżej 50 kg otrzymywały 1,25 mg, 5 mg lub 40 mg lizynoprylu raz na dobę. Pod koniec 2 tygodnia, lizynopryl podawany raz na dobę zmniejszył ciśnienie krwi w sposób zależny od dawki, ze stałą skutecznością przeciwnadciśnieniową w dawkach większych niż 1,25 mg.

Działanie to zostało potwierdzone w fazie odstawienia leku. Ciśnienie rozkurczowe krwi wzrastało o około 9 mmHg więcej u pacjentów przyjmujących placebo niż u pacjentów, którzy byli randomizowani do grup pozostających na średnich i wysokich dawkach lizynoprylu. Zależne od dawki działanie hipotensyjne lizynoprylu było podobne podgrupach demograficznych wyodrębnionych pod względem wieku, skali Tannera, płci i rasy.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista<sup>r</sup>tan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Lizynopryl jest inhibitorem ACE niezawierającym grupy sulfhydrylowej, aktywnym po podaniu doustnym

### Wchłanianie

Po doustnym podaniu lizynoprylu, maksymalne stężenia w osoczu występują w ciągu około 7 godzin, chociaż u pacjentów po ostrym zawale mięśnia sercowego istnieje tendencja do nieznacznego wydłużenia czasu do osiągnięcia wartości szczytowych stężenia lizynoprylu. Na podstawie odzysku leku w moczu, średni stopień wchłaniania lizynoprylu oceniono na około 25% przy zmienności międzyosobniczej wynoszącej 6-60% w zakresie badanych dawek (5-80 mg). U pacjentów z niewydolnością serca bezwzględna biodostępność ulega zmniejszeniu o około 16%. Wchłanianie lizynoprylu jest niezależne od obecności pokarmu.

### Dystrybucja

Wydaje się, że lizynopryl nie wiąże się z białkami surowicy, z wyjątkiem konwertazy angiotensyny (ACE) w krwiobiegu. Badania na szczurach wskazują, że lizynopryl w niewielkim stopniu przenika przez barierę krew-mózg.

### Eliminacja

Lizynopryl nie jest metabolizowany i jest w całości wydalany w postaci niezmienionej z moczem. Po podaniu wielokrotnych dawek efektywny okres półtrwania lizynoprylu w fazie kumulacji wynosi 12,6 godzin. Klirens lizynoprylu u osób zdrowych wynosi około 50 ml/min. Zmniejszające się stężenia w surowicy wskazują na przedłużoną fazę eliminacji, co jednak nie powoduje kumulacji leku. Ta faza końcowa prawdopodobnie odzwierciedla wysyalne wiązanie z ACE i nie jest proporcjonalna do dawki.

### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z marskością i zaburzoną czynnością wątroby obserwowano zmniejszenie wchłaniania lizynoprylu (o około 30%, na podstawie oznaczenia stężenia leku w moczu) i zwiększenie pola pod krzywą AUC (o około 50%) w porównaniu z osobami zdrowymi, z powodu zmniejszonego klirensu.

### Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek zmniejszają eliminację lizynoprylu, który jest wydalany przez nerki, ale jest to klinicznie istotne jedynie wówczas, gdy wskaźnik przesączania kłębuszkowego wynosi poniżej 30

ml/min. W łagodnych i umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek (klirens kreatyniny 30-80 ml/min) średnie pole pod krzywą AUC zwiększało się zaledwie o 13%, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 5-30 ml/min) obserwowano 4,5-krotny wzrost pola pod krzywą AUC.

Lizynopryl można usunąć z organizmu podczas dializy. W czasie 4-godzinnej hemodializy stężenia lizynoprylu w osoczu zmniejszyły się średnio o 60%, przy klirensie dializy wynoszącym 40-55 ml/min.

#### Niewydolność serca

Pacjenci z niewydolnością serca są w większym stopniu narażeni na działanie lizynoprylu niż osoby zdrowe (wzrost wielkości AUC średnio o 125%), ale na podstawie wydalania lizynoprylu z moczem można stwierdzić, że wchłanianie lizynoprylu jest zmniejszone o około 16% w porównaniu z osobami zdrowymi.

#### Dzieci

Profil farmakokinetyczny lizynoprylu badano u 29 dzieci z nadciśnieniem, w wieku od 6 do 16 lat, z GFR powyżej 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Po podaniu dawek od 0,1, to 0,2 mg/kg, stan stacjonarny stężenia lizynoprylu w surowicy występował po 6 godzinach, a stopień wchłaniania, określony na podstawie wydalania lizynoprylu z moczem, wynosił około 28 %. Wartości te są podobne to otrzymanych wcześniej wartości u osób dorosłych.

W badaniu tym wykazano, że wartości AUC oraz stężenie maksymalne C<sub>max</sub> u dzieci było takie samo jak obserwowane u pacjentów dorosłych.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku stężenia we krwi są większe, a powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu jest większa (o około 60%) w porównaniu z młodszymi pacjentami.

## **5.2. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny, jako grupa, wywołują działania niepożądane w późnej fazie rozwoju płodowego, powodując śmierć płodu i wady wrodzone, zwłaszcza dotyczące czaszki. Donoszono również o działaniach toksycznych na płód, opóźnieniu wzrostu wewnątrzmacicznego i drożnym przewodzie tętniczym. Uważa się, że te zaburzenia rozwojowe są częściowo spowodowane bezpośrednim działaniem inhibitorów ACE na układ renina-angiotensyna płodu, a częściowo są wynikiem niedokrwienia spowodowanego niedociśnieniem u matki i zmniejszeniem przepływu krwi przez łożysko oraz zmniejszeniem podaży tlenu oraz substancji odżywczych dla płodu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Wapnia wodorofosforan dwuwodny  
Mannitol  
Skrobia żelowana, kukurydziana  
Kroskarmeloza sodowa  
Powidon (Plasdone K29/32)  
Magnezu stearynian/ Sodu laurylosiarczan (94/6)  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Żelaza tlenek, czerwony (E 172)

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.



### **6.3 Okres ważności**

Blistry PVC/PVDC/Aluminium: 3 lata

Blistry Aluminium/Aluminium (tłoczone na zimno): 2 lata

Butelki HDPE: 3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Aluminium/Aluminium (tłoczone na zimno): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 oraz 100 tabletek

Blistry z folii Aluminium/Aluminium (tłoczone na zimno), perforowane, podzielone na pojedyncze dawki:

28 x 1 tabletek, 60 x 1 tabletek

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 oraz 100 tabletek.

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium, perforowane, podzielone na pojedyncze dawki: 28 x 1 tabletek, 60 x 1 tabletek.

Butelki z HDPE zawierające środek pochłaniający wilgoć, z zamknięciem z PP: opakowania szpitalne zawierające 500 oraz 1000 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Generics [UK] Limited  
Station Close  
Potters Bar,  
Hertfordshire, EN 6 1 TL  
Wielka Brytania

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

20662, 20663, 20664

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

23/10/2012

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

Lipiec 2015