

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lisinopril Genoptim, 5 mg, tabletki
Lisinopril Genoptim, 10 mg, tabletki
Lisinopril Genoptim, 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lisinopril Genoptim, 5 mg, tabletki
Każda tabletkę zawiera 5 mg lizynoprylu (*Lisinoprilum*) w postaci lizynoprylu dwuwodnego.

Lisinopril Genoptim, 10 mg, tabletki
Każda tabletkę zawiera 10 mg lizynoprylu (*Lisinoprilum*) w postaci lizynoprylu dwuwodnego.

Lisinopril Genoptim, 20 mg, tabletki
Każda tabletkę zawiera 20 mg lizynoprylu (*Lisinoprilum*) w postaci lizynoprylu dwuwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Lisinopril Genoptim, 5 mg

Okrągłe, obustronnie wypukłe, jasnoczerwone tabletki niepowlekane, z oznaczeniem „L” na jednej stronie i wytłoczoną cyfrą „5” oraz rowkiem dzielącym na drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Lisinopril Genoptim, 10 mg

Okrągłe, obustronnie wypukłe, jasnożółte tabletki niepowlekane, z oznaczeniem „L” na jednej stronie i wytłoczoną liczbą „10” na drugiej stronie.

Lisinopril Genoptim, 20 mg

Owalne, obustronnie wypukłe, jasnożółte tabletki niepowlekane, z oznaczeniem „L” na jednej stronie i wytłoczoną liczbą „20” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Niewydolność serca

Leczenie objawowej niewydolności serca.

Ostry zawał mięśnia sercowego

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

Nerkowe powikłania cukrzycy

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Nadciśnienie tętnicze

Lizynopryl może być stosowany 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 tętniczym zazwyczaj zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg. U pacjentów ze znacznym pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron (zwłaszcza w przypadku nadciśnienia naczyniowo- nerkowego, zaburzeń wodno-elektrolitowych, niewyrównanej niewydolności serca lub ciężkiego nadciśnienia tętniczego) może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U tych pacjentów zalecana jest dawka początkowa 2,5 mg do 5 mg, a leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarską. W przypadku zaburzeń czynności nerek konieczne jest zastosowanie mniejszej dawki początkowej (patrz Tabela 1 poniżej).

Dawka podtrzymująca

Zazwyczaj stosowana skuteczna dawka podtrzymująca to 20 mg, podawane w pojedynczej dawce dobowej. Na ogół, jeśli pożądany skutek nie został osiągnięty w okresie 2 do 4 tygodni, dawkę można zwiększyć. Maksymalna dawka stosowana w długotrwałych, kontrolowanych badaniach klinicznych wynosiła 80 mg na dobę.

Pacjenci otrzymujący leki moczopędne

Po rozpoczęciu leczenia lizynoprylem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi. Dlatego też należy zachować ostrożność, ponieważ u tych pacjentów mogą występować zaburzenia wodno-elektrolitowe. Jeżeli jest to możliwe, należy odstawić lek moczopędny 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia lizynoprylem. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można przerwać podawania leku moczopędnego, leczenie lizynoprylem należy rozpocząć od dawki 5 mg. Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Kolejne dawki lizynoprylu należy określić na podstawie uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego. W razie potrzeby można wznowić podawanie leku moczopędnego (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności nerek

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

Tabela 1 Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności nerek

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

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

Dawkę można stopniowo zwiększać, aż do uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego lub do maksymalnej dawki wynoszącej 40 mg na dobę.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku 6-16 lat z nadciśnieniem tętniczym

Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała od 20 do < 50 kg oraz 5 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała \geq 50 kg. Dawkę należy dostosować indywidualnie, do dawki maksymalnej wynoszącej 20 mg na dobę u pacjentów o masie ciała od 20 do < 50 kg oraz 40 mg u pacjentów o masie ciała \geq 50 kg. U dzieci i młodzieży nie badano dawek większych niż 0,61 mg/kg (lub powyżej 40 mg) (patrz punkt 5.1).

U dzieci z zaburzoną czynnością nerek należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej

lub wydłużenie odstępu pomiędzy dawkami.

Niewydolność serca

U pacjentów z objawową niewydolnością serca lizynopryl należy stosować dodatkowo do leków moczopędnych oraz, jeżeli to konieczne, preparatów naporstnicy lub beta-adrenolityków. Leczenie lizynoprylem należy rozpoczynać od dawki początkowej wynoszącej 2,5 mg raz na dobę, pod ścisłą kontrolą lekarską, w celu ustalenia początkowego wpływu na wartość ciśnienia tętniczego.

Dawkę lizynoprylu należy zwiększać:

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

Dawkę należy dostosować na podstawie indywidualnej reakcji klinicznej pacjenta.

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

Ostry zawał mięśnia sercowego

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

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

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

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

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

Dawka podtrzymująca

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

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

Nerkowe powikłania cukrzycy

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

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

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano zmian dotyczących skuteczności lub profilu bezpieczeństwa leku, związanych z wiekiem pacjenta. Jednakże, jeżeli u pacjentów w podeszłym wieku występuje pogorszenie czynności nerek, należy dostosować się do wskazówek podanych w tabeli 1, w celu ustalenia dawki początkowej lizynoprylu. Później dawkę modyfikuje się w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego.

Stosowanie u pacjentów po przeszczepieniu nerki

Brak doświadczeń dotyczących stosowania lizynoprylu u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki. Dlatego nie zaleca się leczenia produktem Lisinopril Genoptim.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku > 6 lat z nadciśnieniem tętniczym jest ograniczone, brak natomiast danych dotyczących stosowania w innych wskazaniach (patrz punkt 5.1). Nie zaleca się stosowania lizynoprylu u dzieci we wskazaniach innych niż nadciśnienie tętnicze.

Nie zaleca się stosowania lizynoprylu u dzieci w wieku poniżej 6 lat lub z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min/1,73m²) (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Lisinopril Genoptim należy stosować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych raz na dobę, lizynopryl należy przyjmować codziennie o tej samej porze. Pokarm nie wpływa na wchłanianie produktu leczniczego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie w związku z wcześniejszym stosowaniem inhibitora ACE.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lisinopril Genoptim z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie tętnicze objawowe

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

W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach i, w razie potrzeby, podać sól fizjologiczną (0,9% roztwór chlorku sodu) we wlewie dożylnym. Przemijające niedociśnienie tętnicze nie stanowi przeciwwskazania do stosowania kolejnych dawek, które zazwyczaj można podawać bez trudności po zwiększeniu ciśnienia tętniczego na skutek uzupełnienia objętości wewnątrznaczyniowej.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu lizynoprylu. Działanie to jest spodziewane i zazwyczaj nie stanowi powodu przerwania leczenia. Jeżeli niedociśnienie stanie się objawowe, konieczne może być zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia lizynoprylem.

Niedociśnienie tętnicze w przebiegu ostrego zawału mięśnia sercowego

Nie wolno rozpoczynać leczenia lizynoprylem u pacjentów z ostrym zawałem serca, jeżeli istnieje niebezpieczeństwo dalszego, ciężkiego pogorszenia stanu hemodynamicznego po zastosowaniu leku rozszerzającego naczynia. Do tej grupy zalicza się pacjentów z ciśnieniem skurczowym wynoszącym

100 mmHg lub mniej, lub pacjentów we wstrząsie kardiogenym. W czasie pierwszych 3 dób od wystąpienia zawału dawkę należy zmniejszyć, jeśli ciśnienie skurczowe wynosi 120 mmHg lub mniej. Jeżeli ciśnienie skurczowe wynosi 100 mmHg lub mniej dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć do 5 mg lub czasowo do 2,5 mg. Jeżeli niedociśnienie tętnicze się utrzymuje (ciśnienie skurczowe krwi poniżej 90 mmHg przez dłużej niż godzinę) należy odstawić lizynopryl.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej/ kardiomiopatia przerostowa

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

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min), dawkowanie początkowe lizynoprylu należy dostosować na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2; Tabela 1), a następnie w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. U tych pacjentów należy monitorowanie stężenie potasu i kreatyniny w osoczu.

U pacjentów z niewydolnością serca, niedociśnienie tętnicze występujące po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek. W takim przypadku opisywano występowanie ostrej niewydolności nerek, zazwyczaj odwracalnej.

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

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

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

Nadwrażliwość/ Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym lizynoprylem, w rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani. Powyższe objawy mogą wystąpić w dowolnym momencie leczenia. W takich przypadkach lizynopryl należy natychmiast odstawić, wdrożyć odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta, aż do całkowitego ustąpienia objawów przed wypisaniem. 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 obrzęk naczynioruchowy krtani lub języka może zakończyć się zgonem. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani istnieje prawdopodobieństwo niedrożności dróg oddechowych, szczególnie u osób po przebytych zabiegu na drogach oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast zastosować leczenie ratunkowe, które może obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostać pod ścisłą kontrolą lekarza, aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

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

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

Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów poddawanych dializoterapii

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

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) z zastosowaniem siarczanu 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 unikano wystąpienia opisywanych reakcji, czasowo odstawiając inhibitory ACE, ale nawracały one, gdy przypadkowo ponownie zastosowano produkt leczniczy.

Niewydolność wątroby

Bardzo rzadko przyjmowanie inhibitorów ACE było związane z zespołem rozpoczynającym się żółtaczką zastoinową, postępującym do piorunującej martwicy wątroby i prowadzącym (czasem) do zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie został poznany. U pacjentów przyjmujących lizynopryl, u których wystąpiła żółtaczką lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie lizynoprylu i zastosować odpowiednie leczenie.

Neutropenia/ Agranulocytoza

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

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Dlatego nie zaleca się podwójnej blokady układu RAA poprzez jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, należy ją stosować wyłącznie pod nadzorem specjalisty ze ścisłym monitorowaniem czynności nerek, stężenia elektrolitów oraz ciśnienia tętniczego.

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

Rasa

Leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny powoduje częstsze występowanie obrzęku naczynioruchowego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, lizynopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu

ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie wskutek większej częstości występowania małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

W trakcie leczenia inhibitorami ACE zgłaszano występowanie kaszlu. Charakterystyczny jest suchy, uporczywy kaszel, który ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel związany z przyjmowaniem inhibitorów ACE należy wziąć 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, można je wyrównać zwiększając objętość wewnątrznaczyniową.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym lizynoprylem obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi. Do pacjentów zagrożonych wystąpieniem hiperkaliemii należą pacjenci z niewydolnością nerek, cukrzycą, stosujący jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej 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 w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą

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

Lit

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

Ciąża

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dane uzyskane 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 objawów niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem pojedynczego leku blokującego układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki przeciwnadciśnieniowe

Podczas stosowania lizynoprylu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. triazotan glicerolu i inne azotany lub inne leki rozszerzające naczynia krwionośne) może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego.

Leki moczopędne

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

U pacjentów otrzymujących leki moczopędne, zwłaszcza niedawno zalecone, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego w trakcie rozpoczęcia leczenia lizynoprylem. Prawdopodobieństwo

wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego spowodowanego lizynoprylem można zmniejszyć odstawiając lek moczopędny przed rozpoczęciem leczenia lizynoprylem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

Chociaż w badaniach klinicznych stężenie potasu w surowicy zazwyczaj pozostawało w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów wystąpiła hiperkaliemia. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii są: niewydolność nerek, cukrzyca i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementów potasu lub substytutów soli kuchennej zawierających potas. Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub substytutów soli kuchennej zawierających potas, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Jeżeli lizynopryl jest stosowany jednocześnie z lekiem moczopędnym powodującym utratę potasu, hipokaliemia spowodowana lekiem moczopędnym może ulec złagodzeniu.

Lit

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

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

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwzapalnych, inhibitory COX-2 oraz niewybiórcze NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów, u których występowały wcześniej zaburzenia czynności nerek. Te działania są zazwyczaj odwracalne. Leczenie skojarzone należy stosować ostrożnie, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Należy odpowiednio nawodnić pacjentów oraz rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo.

Sole złota

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE częściej zgłaszano występowanie reakcji jak po podaniu azotanów (objawy rozszerzenia naczyń krwionośnych, w tym nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy, nudności, zawroty głowy i niedociśnienie, które może być bardzo nasilone) po podaniu soli złota we wstrzyknięciu (na przykład sodu aurotiojabłczan).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ Leki przeciwpsychotyczne/ Leki znieczulające

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

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe

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

Tkankowy aktywator plazminogenu

Jednoczesne stosowanie tkankowych aktywatorów plazminogenu może zwiększać ryzyko obrzęku naczynioruchowego.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, beta-adrenolityki, azotany

Lizynopryl może być stosowany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach

kardiologicznych), lekami trombolitycznymi, beta-adrenolitykami i (lub) azotanami.

4.6 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 2. i 3. trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Jeżeli nie jest konieczna kontynuacja leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy rozpocząć alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, podając leki, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE oraz, w razie potrzeby, rozpocząć alternatywne leczenie.

Stwierdzono, że narażenie na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży u ludzi powoduje toksyczne działanie na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Jeżeli narażenie na inhibitor ACE miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultrasonograficzną kontrolę czynności nerek i czaszki.

Należy uważnie obserwować noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lisinopril Genoptim podczas karmienia piersią ze względu na brak dostępnych informacji na temat jego stosowania. Zaleca się zastosowanie alternatywnego leczenia o lepiej zbadanym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie gdy karmione dziecko jest noworodkiem lub wcześniakiem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, iż czasami mogą wystąpić zawroty głowy lub zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia lizynoprylem i innymi inhibitorami ACE obserwowano i zgłoszono następujące działania niepożądane, z podaną częstością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układowo - narządowa	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>			zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu	zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza (patrz punkt 4.4), niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia, choroba autoimmunologiczna	
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>			zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>				hipoglikemia	
<i>Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne</i>	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy	zmiany nastroju, zaburzenia snu, omamy, parestezja, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia smaku	splątanie, zaburzenia węchu		objawy depresji, omdlenie
<i>Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe</i>	objawy ortostatyczne (w tym niedociśnienie tętnicze)	zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie wtórne do nasilonego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4), kołatanie serca, tachykardia, objaw Raynauda			

<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	kaszel	nieżyt błony śluzowej nosa		skurcz oskrzeli, zapalenie zatok, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilowe zapalenie płuc	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	wymioty, biegunka	nudności, ból brzucha, niestrawność	suchość błony śluzowej jamy ustnej	zapalenie trzustki, obrzęk naczyńoruchowy jelit, zapalenie wątroby wątrobowokomórkowe lub cholestazy, żółtaczkę i niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4)	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		wysypka, świąd	pokrzywka, łysienie, łuszczyca, nadwrażliwość/ obrzęk naczyńoruchowy: obrzęk naczyńoruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	Nasilone pocenie się, pęcherzyca, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, chłoniak rzekomy skóry	
Zgłaszano wystąpienie zespołu, który może obejmować jeden lub więcej następujących objawów: gorączka, zapalenie naczyń krwionośnych, ból mięśni, ból stawów i (lub) zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), przyspieszone opadanie krwinek czerwonych (OB), eozynofilia i leukocytoza, wysypka, nadwrażliwość na światło lub inne objawy skórne.					
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	zaburzenia czynności nerek		mocznica, ostra niewydolność nerek	skąpomocz/ bezmocz	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>		impotencja	ginekomastia		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		zmęczenie, osłabienie			

Badania diagnostyczne		zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperkaliemia	zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, hiponatremia		
-----------------------	--	--	--	--	--

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzące z badań klinicznych wskazują, że lizynopryl jest ogólnie dobrze tolerowany u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym oraz jego profil bezpieczeństwa w tej grupie wiekowej jest porównywalny do profilu bezpieczeństwa 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

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Zalecany postępowaniem w przypadku przedawkowania jest podanie soli fizjologicznej we wlewie dożylnym. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy położyć w pozycji przeciwwstrząsowej. Można również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie podanie katecholamin, jeżeli leki te są dostępne. Jeżeli przyjęcie leku nastąpiło niedawno, należy dążyć do usunięcia lizynoprylu (np. wywołanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie środków absorbujących i siarczanu sodu). Lizynopryl można usunąć z krążenia za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4). W przypadku bradykardii odpornej na leczenie wskazane jest zastosowanie rozrusznika serca. Należy monitorować parametry życiowe oraz stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), kod ATC: C09A A03

Mechanizm działania

Lizynopryl jest inhibitorem peptydylo-dipeptydazy. Hamuje aktywność enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), który katalizuje przekształcenie angiotensyny I do angiotensyny II, peptydu zwężającego naczynia krwionośne. Angiotensyna II pobudza także wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy. Hamowanie ACE skutkuje zmniejszeniem stężenia angiotensyny II, co powoduje zmniejszenie

działania naczynioskurczowego i zmniejszenie wydzielania aldosteronu. To ostatnie działanie może wywoływać zwiększenie stężenia potasu w surowicy.

Działanie farmakodynamiczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wpływ lizynoprylu na śmiertelność i chorobowość w niewydolności serca został zbadany poprzez porównanie stosowania dużej dawki (32,5 mg lub 35 mg raz na dobę) i małej dawki (2,5 mg lub 5 mg raz na dobę). W badaniu z udziałem 3164 pacjentów, ze średnim okresem obserwacji wynoszącym 46 miesięcy dla pacjentów, którzy przeżyli, stosowanie dużej dawki lizynoprylu spowodowało, w porównaniu do stosowania małej dawki, zmniejszenie ryzyka osiągnięcia złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny i hospitalizację z dowolnej przyczyny o 12% ($p = 0,002$) oraz zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych o 8% ($p = 0,036$). Zaobserwowano zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny (8%; $p=0,128$) oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (10%; $p=0,073$). W analizie post-hoc, liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjentów leczonych dużą dawką była zmniejszona o 24% ($p=0,002$) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi małą dawkę. Korzyści dotyczące objawów były podobne u pacjentów przyjmujących dużą i małą dawkę lizynoprylu.

Wyniki badania wykazały, że ogólne profile zdarzeń niepożądanych dla pacjentów leczonych dużą lub małą dawką lizynoprylu były podobne, zarówno pod względem rodzaju jak i częstości. Zdarzenia możliwe do przewidzenia, wynikające z blokowania ACE, takie jak niedociśnienie tętnicze lub zaburzenia czynności nerek, były łatwe do opanowania i rzadko prowadziły do zaprzestania leczenia. U pacjentów stosujących dużą dawkę lizynoprylu kaszel występował z mniejszą częstością niż u pacjentów przyjmujących małą dawkę.

W badaniu GISSI-3, z wykorzystaniem układu czynnikowego 2 x 2, mającym na celu porównanie działania lizynoprylu oraz triazotanu glicerolu podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu przez 6 tygodni do grupy kontrolnej, z udziałem 19 394 pacjentów, którzy otrzymywali lek w ciągu 24 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego, lizynopryl powodował statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka śmiertelności, wynoszące 11% względem grupy kontrolnej ($2p=0,03$). W przypadku triazotanu glicerolu zmniejszenie ryzyka nie było znaczące, ale leczenie skojarzone lizynoprylem i triazotanem glicerolu powodowało znaczne zmniejszenie ryzyka śmiertelności, wynoszące 17% względem grupy kontrolnej ($2p=0,02$). W podgrupach osób w podeszłym wieku (wiek >70 lat) oraz kobiet, zdefiniowanych uprzednio jako pacjenci narażeni na duże ryzyko śmiertelności, obserwowano znaczną korzyść w odniesieniu do złożonego punktu końcowego, który stanowiły śmiertelność ogółem i zaburzenia czynności serca. Po 6 miesiącach także obserwowano znaczne korzyści w odniesieniu do złożonego punktu końcowego dla wszystkich pacjentów, jak również podgrup dużego ryzyka u osób leczonych lizynoprylem lub lizynoprylem i triazotanem glicerolu przez 6 tygodni, co wskazuje na profilaktyczne działanie lizynoprylu. Jak w przypadku każdego leku rozszerzającego naczynia, leczenie lizynoprylem powodowało zwiększenie częstości występowania niedociśnienia tętniczego i zaburzeń czynności nerek, jednak nie wiązało się to z proporcjonalnym zwiększeniem śmiertelności.

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

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

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmestartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych lub cukrzycą typu 2 z potwierdzonym uszkodzeniem narządów docelowych w wywiadzie. 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) sercowo-naczyniowe oraz śmiertelność, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w działaniu farmakodynamicznym, przytoczone wyniki dotyczą również 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 i (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 porównaniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie objawów niepożądanych, w tym ciężkich objawów niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) w porównaniu do grupy placebo.

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym z udziałem 115 pacjentów pediatrycznych w wieku 6-16 lat z nadciśnieniem tętniczym, pacjenci o masie ciała mniejszej niż 50 kg otrzymywali 0,625 mg, 2,5 mg lub 20 mg lizynoprylu raz na dobę, a pacjenci o masie ciała 50 kg lub większej otrzymywali 1,25 mg, 5 mg lub 40 mg lizynoprylu raz na dobę. Pod koniec 2. tygodnia lizynopryl podawany raz na dobę obniżał ciśnienie tętnicze podczas najmniejszego stężenia w osoczu w sposób zależny od dawki, z utrzymującym się działaniem przeciwnadciśnieniowym po podaniu dawek większych niż 1,25 mg.

Działanie to potwierdzono w fazie odstawienia, gdzie wartość ciśnienia rozkurczowego była o około 9 mmHg większa u pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy placebo niż u pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do kontynuacji leczenia średnimi i dużymi dawkami lizynoprylu. Zależne od dawki przeciwnadciśnieniowe działanie lizynoprylu było zgodne wśród kilku podgrup demograficznych: wiek, skala Tannera, płeć i rasa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Eliminacja

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Niewydolność serca

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

Dzieci i młodzież

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

Wartości AUC i C_{max} u dzieci, oznaczone w tym badaniu, były podobne do uzyskanych u dorosłych.

Osoby w podeszłym wieku

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan bezwodny
Skrobia kukurydziana
Mannitol
Skrobia kukurydziana żelowana
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek żółty (E 172) (Lisinopril Genoptim 10 mg, 20 mg)
Żelaza tlenek czerwony (E 172) (Lisinopril Genoptim 5mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
28 tabletek, 30 tabletek, 56 tabletek, 60 tabletek
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lisinopril Genoptim 5 mg: Pozwolenie nr
Lisinopril Genoptim 10 mg: Pozwolenie nr
Lisinopril Genoptim 20 mg: Pozwolenie nr

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO