

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lisiprol HCT, 10 mg+12,5 mg, tabletki

Lisiprol HCT, 20 mg+12,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lisiprol HCT, 10 mg+12,5 mg, tabletki

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

Lisiprol HCT, 20 mg+12,5 mg, tabletki

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Lisiprol HCT, 10 mg +12,5 mg, tabletki

Okrągłe, płaskie, jasnoniebieskie tabletki z nielicznymi przebarwieniami ciemniejszego koloru, o średnicy około 8 mm, ze ściętymi brzegami i wytłoczonym napisem „C43” z jednej strony.

Lisiprol HCT, 20 mg +12,5 mg, tabletki

Okrągłe, płaskie, jasnozielone tabletki z nielicznymi przebarwieniami ciemniejszego koloru, o średnicy około 8 mm, ze ściętymi brzegami i wytłoczonym napisem „C44” z jednej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

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

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi jedną tabletkę raz na dobę. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych raz na dobę, preparat Lisiprol HCT należy przyjmować codziennie o tej samej porze.

Jeżeli w ciągu 2 do 4 tygodni stosowania takiej dawki nie wystąpi pożądane działanie, dawkę można zwiększyć do dwóch tabletek raz na dobę.

Zaburzenia czynności nerek

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

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

W przypadku pacjentów z klirensem kreatyniny >30 i <80 ml/min produkt Lisiprol HCT można zastosować jedynie po stopniowym zwiększaniu dawki poszczególnych składników leku. Zalecana dawka lizynoprylu podczas monoterapii w przypadku łagodnej niewydolności nerek wynosi 5 do 10 mg.

Wcześniejsze podawanie leków moczopędnych:

Po podaniu pierwszej dawki produktu Lisiprol HCT, szczególnie u pacjentów odwodnionych i (lub) z niedoborem elektrolitów w wyniku wcześniejszego leczenia lekami moczopędnymi, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Leki moczopędne należy odstawić na 2 - 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Lisiprol HCT. Jeśli nie jest to możliwe, należy rozpocząć leczenie od zastosowania lizynoprylu w dawce 5 mg w monoterapii.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

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

W zakresie dawek wynoszących od 20 do 80 mg/dobę lizynopryl był równie skuteczny u pacjentów z nadciśnieniem w podeszłym wieku (powyżej 65 lat), jak i u pacjentów młodszych. Zastosowanie lizynoprylu w monoterapii wywoływało zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego krwi w takim samym stopniu jak zastosowanie hydrochlorotiazydu lub atenololu w monoterapii. W badaniach klinicznych wiek pacjentów nie miał wpływu na tolerancję lizynoprylu.

Dzieci i młodzież

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego u dzieci.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE).
- Nadwrażliwość na jakikolwiek lek z grupy pochodnych sulfonamidów.
- 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).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).
- Bezmocz.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lisiprol HCT 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).

- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Lisiprol HCT wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawowe niedociśnienie tętnicze

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym rzadko obserwuje się objawowe niedociśnienie tętnicze, jednakże prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, np. w wyniku leczenia moczopędnego, diety z ograniczeniem soli, u pacjentów dializowanych, z biegunką lub wymiotami oraz z ciężkim nadciśnieniem tętniczym reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U tych pacjentów należy regularnie wykonywać oznaczenia stężenia elektrolitów w surowicy z właściwą częstością. U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia niedociśnienia tętniczego, rozpoczynanie leczenia i dostosowanie dawki należy prowadzić pod ścisłą kontrolą lekarską. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi, u których znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy.

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

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca, u których występuje prawidłowe lub niskie ciśnienie tętnicze, po zastosowaniu lizynoprylu może wystąpić dalsze obniżenie wartości ciśnienia tętniczego. To działanie jest spodziewane i zwykle nie stanowi przyczyny do odstawienia leku. W przypadku, gdy wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze, może być konieczne zmniejszenie dawki lub odstawienie skojarzenia lizynoprylu i hydrochlorotiazydu.

Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej / kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, lizynopryl należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej i zwężeniem drogi odpływu krwi z lewej komory, takim jak zwężenie zastawki aortalnej i kardiomiopatia przerostowa.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) 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

Tiazydy nie są odpowiednimi lekami moczopędnymi dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i nie są skuteczne w przypadku wartości klirensu kreatyniny 30 ml/min i mniej (co odpowiada umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek).

U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy lub równy 80 ml/min) nie należy stosować skojarzenia lizynoprylu i hydrochlorotiazydu dopóki po stopniowym zwiększaniu dawki poszczególnych substancji czynnych nie uzyska się możliwości stosowania dawek takich, jakie zawarte są w preparacie złożonym.

U pacjentów z niewydolnością serca, niedociśnienie tętnicze występujące po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek. W takich sytuacjach zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek, zwykle odwracalnej.

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

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których wcześniej nie stwierdzono choroby nerek, obserwowano zazwyczaj niewielkie i przemijające zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy podczas jednoczesnego stosowania lizynoprylu i leku moczopędnego.

Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) lizynoprylu.

Wstępne leczenie diuretykiem

Leczenie moczopędne należy odstawić na 2-3 dni przed rozpoczęciem stosowania skojarzenia lizynoprylu i hydrochlorotiazynu. Jeśli nie jest to możliwe, leczenie należy rozpocząć od podawania samego lizynoprylu w dawce 5 mg.

Przeszczepienie nerki

Nie zaleca się stosowania ze względu na brak doświadczenia dotyczącego stosowania u pacjentów poddanych w ostatnim czasie przeszczepowi nerki.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów poddanych hemodializie

Stosowanie skojarzenia lizynoprylu i hydrochlorotiazynu nie jest wskazane u pacjentów wymagających dializoterapii z powodu niewydolności nerek.

U pacjentów poddanych niektórym rodzajom dializoterapii (np. z zastosowaniem błon dializacyjnych o dużej przepuszczalności AN 69) oraz podczas aferezy LDL z użyciem siarczanu dekstranu i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE zgłaszano występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć stosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leków przeciwnadciśnieniowych z innej grupy.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

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

Zaburzenia dotyczące wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub u których występuje postępująca choroba wątroby należy ostrożnie stosować leki moczopędne, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywoływać śpiączkę wątrobową (patrz punkt 4.3). Stosowanie inhibitorów ACE w rzadkich przypadkach wiąże się z występowaniem zespołu, który rozpoczyna się od żółtaczki cholestatycznej lub zapalenia wątroby, a następnie postępuje do piorunującej martwicy wątroby i (czasami) do zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest znany. Jeżeli podczas podawania skojarzenia lizynoprylu i hydrochlorotiazynu wystąpi żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, leczenie należy odstawić i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

U pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym lub znieczuleniu z zastosowaniem środków powodujących niedociśnienie tętnicze, lizynopryl może blokować powstawanie angiotensyny II, wtórne

do kompensacyjnego uwalniania reniny. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, gdy rozważany jest powyższy mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Wpływ na metabolizm i układ endokrynologiczny

Leczenie inhibitorem ACE i tiazydowym lekiem moczopędnym może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny. U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, podczas pierwszego miesiąca stosowania inhibitora ACE należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

W czasie leczenia tiazydami może się ujawnić cukrzyca utajona.

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych może wystąpić zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów.

Stosowanie tiazydów może u niektórych pacjentów powodować zwiększenie stężenia kwasu moczowego w osoczu i (lub) napad dny. Jednakże lizynopryl może zwiększać wydalanie kwasu moczowego z moczem i w ten sposób osłabiać hiperurykemię powodowaną przez hydrochlorotiazyd.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

U każdego pacjenta stosującego terapię diuretykami, powinno być wykonywane w odpowiednich odstępach czasu oznaczanie stężenia elektrolitów w surowicy.

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hipokaliemia, hiponatremia i zasadowica hipochloremiczna). Objawy ostrzegawcze zaburzeń wodno-elektrolitowych to suchość błony śluzowej jamy ustnej, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, bóle lub kurcze mięśni, zmęczenie mięśni, niedociśnienie tętnicze, skąpomocz, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności i wymioty. W czasie upałów u pacjentów z obrzękami może wystąpić hiponatremia z rozcieńczenia. Niedobór chlorków jest na ogół łagodny i nie wymaga leczenia. Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii. Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i może to spowodować sporadyczne i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalcemia może być dowodem utajonej nadczynności przytarczyc. Należy odstawić tiazydy przed przeprowadzeniem badań czynnościowych przytarczyc.

Hiperkaliemia

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, cukrzycą i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas, oraz u pacjentów przyjmujących inne leki, których stosowanie jest związane ze zwiększeniem stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, trimetoprym lub skojarzenie trimetoprimu i sulfametoksazolu, nazywane kotrimoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków uznano za właściwe, wówczas zaleca się regularne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy i czynności nerek (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą

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

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

– Inhibitory ACE

U pacjentów leczonych inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę, w tym lizynoprylem, opisywano niezbyt częste przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani. Takie działanie może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast odstawić lizynopryl i zastosować odpowiednie leczenie oraz obserwację lekarską trwającą aż do całkowitego ustąpienia objawów. Nawet w przypadkach, gdy obrzęk ogranicza się tylko do języka, bez niewydolności oddechowej, pacjenci mogą wymagać

przedłużonej obserwacji, ponieważ stosowanie leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów może okazać się niewystarczające.

Opisywano bardzo rzadkie przypadki zgonów z powodu obrzęku naczynioruchowego krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia niedrożności dróg oddechowych, szczególnie u pacjentów z zabiegiem chirurgicznym w obrębie dróg oddechowych w wywiadzie. W takich przypadkach należy natychmiast wdrożyć odpowiednie postępowanie ratunkowe. Może ono obejmować podanie adrenaliny i (lub) mechaniczne utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostać pod ścisłą opieką medyczną aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

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

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, który wystąpił niezależnie od leczenia inhibitorami ACE, może występować zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki lizynoprylu. Nie rozpoczynać leczenia lizynoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez takich zaburzeń) (patrz punkt 4.5).

Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR lub wildagliptyną.

– Tiazydy

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

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. *acute respiratory distress syndrome*). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt Lisiprol HCT i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Leczenie odczulające

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

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. *non-melanoma skin cancer*) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. *basal cell carcinoma*) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. *squamous cell carcinoma*)] w warunkach zwiększającego się

łączonego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMCS i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażenia się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMCS, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy lub pochodne sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują ostry początek pogorszenia ostrości widzenia lub ból oczu i zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni od rozpoczęcia stosowania leku. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty widzenia. Podstawowym leczeniem jest zaprzestanie przyjmowania leków zawierających sulfonamidy lub pochodne sulfonamidów tak szybko jak to możliwe. Natychmiastowe zabiegi medyczne lub chirurgiczne mogą wymagać rozważenia, jeżeli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane. Czynnikiem ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta może być alergia na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Neutropenia/agranulocytoza

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

Rasa

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

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, lizynopryl może wykazywać mniejszą skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z pacjentami innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

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

Lit

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z litem nie jest na ogół zalecane (patrz punkt 4.5).

Testy antydopingowe

Hydrochlorotiazyd obecny w tym produkcie leczniczym, może powodować dodatni wynik testu antydopingowego.

Ciąża

Leczenia inhibitorami ACE nie należy rozpoczynać w czasie ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba, że dalsze leczenie inhibitorami ACE uważa się za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE oraz zastosować leczenie alternatywne, jeżeli jest to konieczne (patrz punkt 4.3 oraz 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwnadciśnieniowe

Podczas leczenia skojarzonego z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi może wystąpić dodatkowy spadek ciśnienia tętniczego. Jednoczesne stosowanie triazotanu glicerolu oraz innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia krwionośne może dodatkowo obniżyć ciśnienie tętnicze.

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

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).

Produkty lecznicze, które mogą zwiększać ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i inhibitorów mTOR (np. temsyrolimus, syrolimus, ewerolimus), inhibitorów endopeptydazy obojętnej - NEP (np. racekadotryl) lub tkankowego aktywatora plazminogenu lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE zgłaszano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i objawy jego toksyczności. Leki moczopędne i inhibitory ACE zmniejszają klirens nerkowy litu i zwiększają ryzyko toksycznego działania litu. Z tego powodu jednoczesne stosowanie lizynoprylu i hydrochlorotiazyny z litem nie jest zalecane. Jeśli konieczne jest stosowanie takiego leczenia skojarzonego należy ściśle monitorować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Suplementy potasu, leki moczopędne oszczędzające potas lub substytuty soli kuchennej zawierające potas i inne produkty lecznicze mogące zwiększyć stężenie potasu w surowicy

Działanie tiazydowych leków moczopędnych powodujące zmniejszenie stężenia potasu jest zwykle. Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych lizynoprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z cukrzycą. Należy również zachować ostrożność podając lizynopryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i ko-trimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Z tego względu, leczenie skojarzone lizynoprylem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Heparyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Produkty lecznicze wywołujące torsades de pointes

Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazyny i produktów leczniczych wywołujących *torsades de pointes*, takich jak

niektóre leki przeciwartymiczne, niektóre leki przeciwpyschotyczne i inne leki, o których wiadomo, że wywołują *torsades de pointes*.

Trójpierścieniowe leki przeciwdpresyjne / przeciwpyschotyczne / znieczulające

Jednoczesne podawanie niektórych środków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdpresyjnych lub leków przeciwpyschotycznych z inhibitorami ACE może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w tym kwas acetylosalicylowy

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

Złoto

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE po podaniu we wstrzyknięciu złota (np. aurotiojabłaczanu sodu) częściej notowano reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów (objawy rozszerzenia naczyń w tym zaczerwienienie, nudności, zawroty głowy i niedociśnienie tętnicze, mogące mieć ciężki przebieg).

Leki sympatykomimetyczne

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE. Tiazydy mogą zmniejszać reakcję tętnic na noradrenalinę, ale nie w stopniu wykluczającym skuteczność środka presyjnego w użyciu terapeutycznym.

Leki przeciwcukrzycowe

Leczenie diuretykiem tiazydowym może zaburzać tolerancję glukozy. Wydaje się, że wystąpienie takiego działania jest szczególnie prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z cukrzycą zapotrzebowanie na insulinę i inne leki przeciwcukrzycowe może być zwiększone, zmniejszone lub niezmienione. Tiazydy mogą nasilać hiperglikemizujące działanie diazoksydu.

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

Produkty lecznicze związane z utratą potasu i hipokaliemią (np. inne diuretyki kaliuretyczne, środki przeczyszczające, amfoterycyna, karbenoksolon, pochodne kwasu salicylowego) mogą nasilać działanie hydrochlorotiazydu polegające na zmniejszaniu stężenia potasu w surowicy. Podczas jednoczesnego stosowania steroidów lub hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i hydrochlorotiazydu może wystąpić hipokaliemia.

Sole wapnia

Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy z powodu zmniejszonego wydalania. Jeśli konieczne jest stosowanie suplementów wapnia lub witaminy D, należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosowywać dawkę.

Glikozydy nasercowe

Hipokaliemia może zwiększać wrażliwość mięśnia sercowego lub nasilać jego reakcję na toksyczne działanie glikozydów naporstnicy (np. zwiększona wrażliwość komorowa).

Kolestyramina i kolestypol

Kolestypol lub kolestyramina zmniejszają wchłanianie hydrochlorotiazydu. Dlatego też diuretyki sulfonamidowe należy przyjmować co najmniej 1 godzinę przed lub 4 do 6 godzin po przyjęciu tych produktów leczniczych.

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie

Tiazydy mogą nasilać reakcję na niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie (np. tubokurarynę).

Sotalol

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

Allopuryinol

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

Cyklosporyna

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i cyklosporyny zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek i hiperkaliemii. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy. Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększać ryzyko hiperurykემii i powikłań typu dny.

Lowastatyna

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i lowastatyny zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

Cytostatyki, leki immunosupresyjne, prokainamid

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie przez nerki cytotoksycznych produktów leczniczych (np. cyklofosfamidu, metotreksatu) i nasilać ich działanie hamujące czynność szpiku kostnego (patrz punkt 4.4).

Inne leczenie skojarzone

Tiazydy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych spowodowanych przez amantadynę. Niedociśnienie ortostatyczne może nasilać się podczas jednoczesnego picia alkoholu, stosowania barbituranów lub środków znieczulających.

Zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt złożony zawierający lizynopryl i hydrochlorotiazyd może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.7).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Inhibitory ACE

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne nie dostarczyły wystarczających dowodów na ryzyko teratogennego wpływu inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży, jednak nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu tego ryzyka. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba, że dalsze leczenie inhibitorami ACE jest niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE, a w razie potrzeby zastosować leczenie alternatywne.

Narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży zwiększa ryzyko toksycznego działania na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia), patrz punkt 5.3. W przypadku narażenia na działanie inhibitorów ACE od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czynności nerek oraz czaszki. Noworodki, których matki stosowały inhibitory ACE należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkt 4.3 oraz 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Dane dotyczące stosowania hydrochlorotiazylu w czasie ciąży, a szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży, są ograniczone. Badania przeprowadzone na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazylu, stosowanie w drugim i trzecim tryestrze ciąży może pogorszyć perfuzję łożyskowo-płodową oraz może powodować u płodu i noworodka żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyl nie powinien być stosowany w przypadku obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedzucawkowego w związku z ryzykiem zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyl nie powinien być wykorzystywany w celu leczenia nadciśnienia samoistnego u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy żadne inne leczenie nie może być zastosowane.

Karmienie piersią

Inhibitory ACE

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania skojarzenia lizynoprylu i hydrochlorotiazylu w okresie karmienia piersią, jego stosowanie nie jest zalecane u kobiet karmiących piersią. Zaleca się zastosowanie alternatywnego leczenia o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie karmienia piersią, szczególnie w czasie karmienia noworodków i wcześniaków.

Hydrochlorotiazyl

Hydrochlorotiazyl w małych ilościach jest wydzielany do mleka matki. Stosowanie tiazydów w dużych dawkach nasila diurezę i może hamować wytwarzanie mleka. Stosowanie skojarzenia lizynoprylu i hydrochlorotiazylu w okresie karmienia piersią nie jest zalecane. Jeśli jednak stosuje się skojarzone leczenie lizynoprylem i hydrochlorotiazylem podczas karmienia piersią, wówczas dawki powinny być możliwie jak najmniejsze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, skojarzone stosowanie lizynoprylu i hydrochlorotiazylu może mieć łagodny do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Działanie to występuje szczególnie na początku leczenia lub podczas zmiany dawki, jak również podczas jednoczesnego spożywania alkoholu, jednakże zależy to od indywidualnej wrażliwości pacjenta.

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy i zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia lizynoprylem i (lub) hydrochlorotiazylem obserwowano następujące działania niepożądane, które występowały w częstościach określanych jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: kaszel, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze i ból głowy, które mogą wystąpić u 1 do 10% leczonych pacjentów. Podczas badań klinicznych działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające i w większości przypadków nie wymagały przerwania leczenia.

Lizynopryl

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu
Bardzo rzadko	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza (patrz punkt 4.4), niedokrwistość hemolityczna, uogólnione

	powiększenie węzłów chłonnych, choroba autoimmunologiczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana	Reakcja anafilaktyczna/rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	
Rzadko	Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko	Hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Zmiany nastroju, objawy depresyjne
Rzadko	Splątanie
Nieznana	Omamy
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, omdlenie
Niezbyt często	Parestezja, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia smaku, zaburzenia snu
Rzadko	Zaburzenia węchu
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie wtórne do nadmiernego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4), kołatanie serca, tachykardia
Zaburzenia naczyń	
Często	Objawy ortostatyczne (w tym niedociśnienie ortostatyczne)
Niezbyt często	Zespół Raynauda
Nieznana	Nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy i szyi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Kaszel (patrz punkt 4.4)
Niezbyt często	Nieżyt błony śluzowej nosa
Bardzo rzadko	Skurcz oskrzeli, zapalenie zatok, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych i (lub) eozynofilowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka, wymioty
Niezbyt często	Nudności, ból brzucha i niestrawność
Rzadko	Suchość błony śluzowej jamy ustnej
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, obrzęk naczynioruchowy jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny.
Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby – wątrobowo-komórkowe lub cholestatyczne, żółtaczką i niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4)*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Wysypka, świąd
Rzadko	Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy: obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4), pokrzywka, łysienie, łuszczyca
Bardzo rzadko	Obfite pocenie się, pęcherzyca, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, chłoniak rzekomy skóry**

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Zaburzenia czynności nerek
Rzadko	Mocznica, ostra niewydolność nerek
Bardzo rzadko	Skąpomocz/bezmocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Impotencja
Rzadko	Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Astenia, zmęczenie
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, hiperkaliemia
Rzadko	Hiponatremia

* Bardzo rzadko u niektórych pacjentów zgłaszano przypadki, gdy niepożądany rozwój zapalenia wątroby doprowadził do niewydolności wątroby. Pacjenci stosujący skojarzenie lizynoprylu i hydrochlorotiazydu, u których wystąpi żółtaczka lub zauważalne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, powinni zaprzestać przyjmowania leczenia skojarzonego i powinni podlegać odpowiedniej kontroli.

** Obserwowano zespół obejmujący jeden lub więcej z następujących objawów: gorączka, zapalenie naczyń, bóle mięśni, bóle stawów/zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), przyspieszone OB, eozynofilia i leukocytoza, wysypka, reakcje nadwrażliwości na światło i inne objawy dermatologiczne.

Hydrochlorotiazyd

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie ślinianek
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia, neutropenia i (lub) agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Anoreksja, hiperglikemia, cukromocz, hiperurykemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hiponatremia i hipokaliemia, zasadowica hipochloremiczna oraz hipomagnezemia), zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów, dna moczanowa
Zaburzenia psychiczne		Niepokój, depresja, zaburzenia snu.
Zaburzenia układu nerwowego		Utrata apetytu, parestezja, zamroczenie
Zaburzenia oka		Widzenie na żółto, przemijające zaburzenia widzenia, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność, jaskra ostra zamykającego się kąta.
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia serca		Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia naczyniowe		Martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry).
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc).
Zaburzenia żołądka i jelit		Podrażnienie żołądka, biegunka, zaparcie, zapalenie trzustki.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Żółtaczką (wewnątrzwątrobową żółtaczką zastoinową).
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, toczeń rumieniowaty układowy, reakcje skórne przypominające toczeń rumieniowaty skórny, reaktywacja skórnej postaci tocznia rumieniowatego, pokrzywka, reakcje anafilaktyczne, toksyczne, martwicze oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Kurcze mięśni, osłabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenia czynności nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka, osłabienie

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry: Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. W razie przedawkowania inhibitorów ACE mogą wystąpić następujące objawy: niedociśnienie, wstrząs krążeniowy, zaburzenie równowagi elektrolitowej, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Dodatkowe objawy przedawkowania hydrochlorotiazydu to zwiększona diureza, zaburzenia świadomości (w tym śpiączka), drgawki, niedowład, zaburzenia rytmu serca i niewydolność nerek.

W przypadku jednoczesnego podania glikozydów naparstnicy hipokaliemia może sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu serca.

Leczenie

Zalecany leczeniem w przypadku przedawkowania jest podanie soli fizjologicznej we wlewie dożylnym. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej. Można rozważyć zastosowanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie podanych katecholamin, jeśli takie leczenie jest dostępne. Jeśli lek przyjęto niedawno, należy podjąć próby mające na celu wydalenie lizynoprylu z organizmu (np. sprowokowanie wymiotów, płukanie żołądka, podawanie środków adsorbujących i siarczanu sodu). Lizynopryl można usunąć z krążenia za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia bradykardii odpornej na leczenie należy rozważyć zastosowanie rozrusznika serca. Należy często kontrolować czynności życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

Bradykardię lub silne reakcje nerwu błędnego należy leczyć podając atropinę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory konwertazy angiotensyny i diuretyki; kod ATC: C09BA03

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

Lizynopryl

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leki działające na układ renina-angiotensyna (RAS)

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing Telmistartan 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.

Hydrochlorotiazyd

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

Tiazidy na ogół nie obniżają prawidłowego ciśnienia tętniczego.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry.

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 1 724 662 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\ 000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95% CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95% CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ($\sim 25\ 000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100\ 000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne podanie lizynoprylu i hydrochlorotiazylu ma niewielki wpływ lub nie wywiera żadnego wpływu na biodostępność obydwu leków. Tabletkę złożonego produktu leczniczego wykazuje równoważność biologiczną w porównaniu do jednoczesnego podania pojedynczych substancji czynnych w oddzielnych formułacjach.

Lizynopryl

Wchłanianie

Po podaniu doustnym lizynoprylu maksymalne stężenie w osoczu występuje po upływie około 7 godzin, jednakże zaobserwowano tendencję do nieznacznego opóźnienia wystąpienia maksymalnego stężenia w osoczu u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Na podstawie badań odzysku z moczu stwierdzono, że w całym zakresie badanych dawek (od 5 mg do 80 mg) wchłania się średnio 25% dawki oraz występuje zmienność międzyosobnicza (6 - 60%). U pacjentów z niewydolnością serca całkowita biodostępność jest mniejsza o około 16%.

Obecność pożywienia w przewodzie pokarmowym nie wpływa na wchłanianie lizynoprylu.

Dystrybucja

Lizynopryl nie wiąże się z innymi białkami surowicy z wyjątkiem krążącej konwertazy angiotensyny (ACE).

Badania na szczurach wykazały, że lizynopryl słabo przenika przez barierę krew-mózg.

Eliminacja

Lizynopryl nie ulega metabolizmowi i wchłonięty lek jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej.

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek powodują zmniejszenie wydalania lizynoprylu, który jest usuwany przez nerki, ale staje się to klinicznie istotne dopiero, gdy wskaźnik przesączania kłębuszkowego jest mniejszy niż 30 ml/min.

Tabela 1. Parametry farmakokinetyczne lizynoprylu u różnych grup pacjentów z zaburzeniami czynności nerek po wielokrotnym podaniu dawki 5 mg.

Czynność nerek na podstawie klirensu kreatyniny	n	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	AUC (0-24 h) (ng/h/ml)	t_{1/2} (h)
>80 ml/min	6	40,3	6	492+/-172	6,0+/-1,1
30-80 ml/min	6	36,6	8	555+/-364	11,8+/-1,9
5-30 ml/min	6	106,7	8	2228+/-938	19,5+/-5,2

W przypadku, gdy klirens kreatyniny miał wartość 30 - 80 ml/min, średnia wartość AUC zwiększa się jedynie o 13%, natomiast gdy klirens kreatyniny wynosił 5 - 30 ml/min, obserwowano 4,5- krotne zwiększenie średniej wartości AUC. Lizynopryl można usunąć z organizmu za pomocą dializy. W ciągu 4 godzin hemodializy stężenie lizynoprylu w osoczu zmniejsza się średnio o 60%, w przypadku klirensu dializy wynoszącego 40 - 55 ml/min.

Niewydolność serca

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Hydrochlorotiazyd

W okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 24 godziny wyznaczony okres półtrwania w osoczu mięścił się w zakresie 5,6 i 14,8 godzin.

Co najmniej 61% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej w ciągu 24 godzin. Po podaniu doustnym hydrochlorotiazydu diureza następuje w ciągu 2 godzin, osiąga maksimum po 4 godzinach i trwa przez 6 do 12 godzin.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Lizynopryl i hydrochlorotiazyd to substancje czynne, dla których dostępne są obszerne dane kliniczne, zarówno w odniesieniu do monoterapii poszczególnymi składnikami, jak również leczenia skojarzonego. Wszystkie istotne dla lekarza informacje przedstawiono w innych punktach charakterystyki produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Lisiprol HCT, 10 mg+12,5 mg, tabletki

Mannitol (E 421)

Indygotyna (E 132), lak

Skrobia kukurydziana

Skrobia żelowana, kukurydziana

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Skrobia żelowana, kukurydziana (częściowo żelowana)

Magnezu stearynian

Lisiprol HCT, 20 mg+12,5 mg, tabletki

Mannitol (E 421)

Indygotyna (E 132), lak

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Skrobia kukurydziana

Skrobia żelowana, kukurydziana

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Skrobia żelowana, kukurydziana (częściowo żelowana)

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.05.2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.02.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.01.2022