

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LisiHEXAL 5, 5 mg, tabletki
LisiHEXAL 10, 10 mg, tabletki
LisiHEXAL 20, 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletką zawiera 5 mg lizynoprylu (*Lisinoprilum*) w postaci lizynoprylu dwuwodnego (5,44 mg).

Jedna tabletką zawiera 10 mg lizynoprylu (*Lisinoprilum*) w postaci lizynoprylu dwuwodnego (10,89 mg).

Jedna tabletką zawiera 20 mg lizynoprylu (*Lisinoprilum*) w postaci lizynoprylu dwuwodnego (21,77 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Jasnoczerwone, nakrapiane, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z rowkiem dzielącym po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne i naczyniowo-nerkowe, niezależnie od stopnia nasilenia. Lizynopryl może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipotensyjnymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Zastoinowa niewydolność serca

Lizynopryl może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potasu oraz, w razie konieczności, z pochodnymi naparstnicy. Leczenie lizynoprylem należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską (w przypadku ciężkiej niewydolności krążenia w warunkach szpitalnych).

Ostry zawał serca u pacjentów stabilnych hemodynamicznie bez wstrząsu kardiogenego, z ciśnieniem tętniczym krwi większym niż 100 mmHg

Podawanie lizynoprylu można rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca w celu zapobiegania wystąpieniu późniejszej dysfunkcji lewej komory lub niewydolności serca oraz poprawy ogólnej przeżywalności chorych. Pacjenci powinni otrzymywać w razie potrzeby leki przeciwzakrzepowe, kwas acetylosalicylowy i leki beta-adrenolityczne.

Mikroalbuminuria w przebiegu cukrzycy

Lizynopryl jest wskazany u chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą insulinozależną oraz u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą insulinoniezależną oraz rozpoczynającą się nefropatią cukrzycową w celu zmniejszenia wydalania białka (albuminy)

z moczem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy podawany jest doustnie. Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków, w pojedynczej dawce dobowej. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych jeden raz na dobę, LisiHEXAL należy przyjmować każdego dnia o tej samej porze.

Nadciśnienie tętnicze

- Pacjenci, którzy nie otrzymują leków moczopędnych

Dawka początkowa wynosi 2,5 mg jeden raz na dobę. Jeśli po upływie 2 do 4 tygodni nie uzyska się pożądanego działania leczniczego, dawkę produktu można zwiększyć. Dawka skuteczna mieści się na ogół w zakresie 10 do 20 mg na dobę. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 40 mg, podawana jednorazowo. Ewentualne zwiększenie dawki leku należy ustalać w oparciu o pomiar ciśnienia tętniczego krwi bezpośrednio przed podaniem następnej dawki.

- Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat

Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała od 20 do <50 kg i 5 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała ≥ 50 kg. Dawkę należy dostosowywać indywidualnie aż do maksymalnej dawki dobowej, która wynosi 20 mg u pacjentów o masie ciała od 20 do <50 kg i 40 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 50 kg. U dzieci i młodzieży nie badano stosowania dawek większych niż 0,61 mg/kg mc. (lub większych niż 40 mg), patrz punkt 5.1.

U dzieci z zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej lub wydłużenie odstępów między dawkami.

- Pacjenci otrzymujący leki moczopędne

Na początku leczenia lizynoprylem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, które częściej występuje u pacjentów przyjmujących leki moczopędne. Jeśli to możliwe, 2 lub 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem LisiHEXAL należy odstawić lek moczopędny lub zmniejszyć jego dawkę (patrz punkt 4.4).

Jeśli leczenie lizynoprylem w monoterapii jest nieskuteczne, można rozpocząć podawanie leku moczopędnego (najczęściej hydrochlorotiazyd w jednorazowej dawce dobowej 12,5 mg).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których przed rozpoczęciem leczenia lizynoprylem nie można odstawić leku moczopędnego, podawanie lizynoprylu należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarza od podania mniejszej jednorazowej dobowej dawki początkowej, wynoszącej 2,5 mg lub 5 mg. W takim przypadku należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi do czasu wystąpienia oczekiwanego obniżenia ciśnienia i dodatkowo przez jedną godzinę. Wielkość dawki podtrzymującej należy dostosować do wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Mniejszą dawkę leku należy zastosować u pacjentów:

- z niewydolnością nerek (patrz tabela: Dawkowanie w niewydolności nerek),
- u których nie można przerwać stosowania leków moczopędnych,
- z zaburzeniami równowagi wodno-elektrolitowej, bez względu na przyczynę ich wystąpienia.
Przed zastosowaniem leku należy uzupełnić niedobory płynów ustrojowych i wyrównać zaburzenia składu elektrolitów w surowicy (patrz punkt 4.4.).
- z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym.

Zastoinowa niewydolność krążenia

Dawkowanie początkowe

Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg na dobę i może być zwiększana w razie konieczności. Leczenie zastoinowej niewydolności krążenia lizynoprylem należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych pod ścisłą kontrolą lekarską. Dotyczy to również pacjentów z grup zwiększonego ryzyka (leczonych dużymi dawkami pętlowych leków moczopędnych (np. >80 mg furosemidu na dobę) lub kilkoma lekami moczopędnymi jednocześnie, pacjentów z hipowolemią, hiponatremią (stężenie sodu w surowicy <130 mEq/l) lub skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi <90 mmHg, pacjentów otrzymujących duże dawki leków rozszerzających naczynia, pacjentów ze stężeniem kreatyniny

w surowicy 1,7 mg/dl ($>150 \mu\text{mol/l}$) oraz osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat).

U pacjentów, u których ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego jest zwiększone, konieczne jest wyrównanie zaburzeń przed rozpoczęciem podawania lizynoprylu i, jeśli to możliwe, zmniejszenie dawki leku moczopędnego. Należy kontrolować wpływ pierwszej dawki lizynoprylu na ciśnienie tętnicze oraz zastosować małe dawki początkowe (2,5 mg na dobę), podawane pod ścisłym nadzorem lekarskim. Największe obniżenie ciśnienia krwi występuje w przybliżeniu po 6-8 godzinach od podania dawki początkowej. Kontrolę czynności układu krążenia, szczególnie ciśnienia tętniczego, należy kontynuować do czasu stabilizacji wartości ciśnienia krwi.

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi i czynność nerek, gdyż opisywano przypadki ciężkiej hipotonii i (rzadziej) wynikającej z niej niewydolności nerek podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny. Wystąpienie hipotonii po podaniu początkowej dawki lizynoprylu nie wyklucza możliwości późniejszego, ostrożnego zwiększenia dawki leku po skutecznym wyrównaniu niedociśnienia.

Dawkowanie w leczeniu podtrzymującym

Dawkę początkową należy zwiększać stopniowo w zależności od reakcji pacjenta na leczenie do uzyskania najczęściej stosowanej dawki podtrzymującej (od 5 do 20 mg). W badaniach klinicznych dawki były zwiększane co 4 tygodnie. Dobowe dawki podtrzymujące wynoszą zwykle od 5 mg do 20 mg podawane jednorazowo. Nie należy zwiększać kolejnych dawek lizynoprylu o więcej niż 10 mg. Wielkość dawki należy dostosowywać do skuteczności działania leku, oceniając nasilenie objawów niewydolności serca. Lizynopryl można stosować w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i preparatami naparstnicy.

Ostry zawał mięśnia sercowego

Leczenie lizynoprylem można rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów zawału. Początkowo należy podać 5 mg, po 24 godzinach kolejne 5 mg, po upływie 48 godzin 10 mg, a następnie utrzymywać dawkę 10 mg jeden raz na dobę. Pacjenci z ciśnieniem skurczowym 120 mmHg lub mniejszym powinni otrzymać mniejszą dawkę lizynoprylu, tj. 2,5 mg (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego (utrzymujące się ponad 1 godzinę ciśnienie skurczowe $<90 \text{ mmHg}$), produkt należy odstawić.

Leczenie należy prowadzić przez 6 tygodni. Korzyść z leczenia jest prawdopodobnie największa u pacjentów z rozległym zawałem serca i objawami niewydolności lewej komory serca. Pacjenci, u których nasilają się objawy niewydolności serca, powinni kontynuować leczenie lizynoprylem, stosując dawkowanie, jak w niewydolności serca.

Lizynopryl można podawać w skojarzeniu z nitrogliceryną podawaną dożylnie lub przezskórną oraz w skojarzeniu z lekami zwykle stosowanymi w zawale serca (jeśli nie ma przeciwwskazań do ich stosowania u danego pacjenta): lekami przeciwzakrzepowymi, zapobiegającymi agregacji płytek, beta-adrenolitycznymi.

Dawkowanie u pacjentów z ostrym zawałem serca i zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ostrym zawałem serca i zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi większe niż 2 mg/dl [$177 \mu\text{mol/l}$]) leczenie lizynoprylem należy rozpoczynać ostrożnie. Nie ustalono zasad dawkowania lizynoprylu u pacjentów z ostrym zawałem serca i współwystępującą ciężką niewydolnością nerek.

Mikroalbuminuria w przebiegu nefropatii cukrzycowej

Dawka początkowa wynosi 2,5 mg lizynoprylu na dobę. U chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą insulinozależną zwykle stosuje się 10 mg na dobę. Dawka dobową może być zwiększona do 20 mg w celu osiągnięcia ciśnienia rozkurczowego $<75 \text{ mmHg}$.

U chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą insulinoniezależną zwykle stosuje się 10 mg na dobę. W razie konieczności dawkę dobową można zwiększyć do 20 mg w celu osiągnięcia ciśnienia rozkurczowego $<90 \text{ mmHg}$.

Niewydolność nerek

Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością nerek. Pacjenci poddawani dializie mogą otrzymywać zwykłą dawkę lizynoprylu w dniach wykonywania dializy. W dniach bez dializy dawkowanie powinno być ustalane w zależności od ciśnienia tętniczego krwi. Wielkość dawki

podtrzymującej i (lub) odstępu między dawkami należy dostosować do wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Dawki początkowe lizynoprylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek	
Klirens kreatyniny Cr_{cl} [ml/min]	Początkowa dawka dobową [mg]
$30 < Cr_{cl} \leq 80$	5-10
$10 \leq Cr_{cl} \leq 30$	2,5-5
<10 (także pacjenci poddawani dializoterapii)*	2,5

* Patrz punkt 4.4.

Maksymalna dobową dawką podtrzymująca lizynoprylu u pacjentów z niewydolnością nerek wynosi 40 mg.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku powyżej 6 lat z nadciśnieniem tętniczym, ale brak danych dotyczących innych wskazań (patrz punkt 5.1).

Nie zaleca się stosowania lizynoprylu u dzieci w innych wskazaniach niż nadciśnienie tętnicze.

Nie zaleca się stosowania lizynoprylu u dzieci w wieku poniżej 6 lat lub u dzieci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), patrz punkt 5.2.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na lizynopryl, na inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, który wystąpił podczas wcześniejszego leczenia inhibitorami ACE.

Dziedziczny lub samoistny obrzęk naczynioruchowy.

Ciąża (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub z zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$), patrz punkty 4.5 i 5.1.

Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać leczenia lizynoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz także punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawowe niedociśnienie tętnicze

Objawowe niedociśnienie tętnicze rzadko obserwuje się u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia u pacjentów otrzymujących lizynopryl jest większe w przypadku zmniejszonej objętości płynów na skutek np. leczenia moczopędnego, diety z ograniczeniem soli, dializy, biegunki lub wymiotów, bądź jeśli pacjent ma ciężkie nadciśnienie zależne od reniny (patrz punkty 4.5 i 4.8). Objawowe niedociśnienie tętnicze obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca i niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek. Największe prawdopodobieństwo jego wystąpienia istnieje u pacjentów z wyższym stopniem niewydolności serca, wymagających stosowania dużych dawek pętlowych leków moczopędnych, z hiponatremią lub czynnościowymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego rozpoczynanie leczenia i dostosowanie dawki powinny odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarską. Podobne uwagi dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których ciężkie niedociśnienie tętnicze może prowadzić do zawału

mięśnia sercowego lub udaru.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć na plecach i, w razie konieczności, podać dożylnie 0,9% roztwór chlorku sodowego. Przemijające niedociśnienie nie stanowi przeciwwskazania do dalszego podawania leku, które można ponownie rozpocząć po przywróceniu efektywnej objętości krwi krążącej i normalizacji ciśnienia tętniczego krwi.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca i prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi lizynopryl może spowodować dodatkowe zmniejszenie ciśnienia tętniczego. Działanie to można przewidzieć i zwykle nie jest ono przyczyną przerwania leczenia. Jeśli wystąpią objawy hipotonii, może być konieczne zmniejszenie dawki lub odstawienie lizynoprylu.

Niedociśnienie tętnicze w ostrym zawałe serca

Leczenia lizynoprylem nie należy rozpoczynać u pacjentów z ostrym zawałem serca, u których występuje zwiększone ryzyko dalszego poważnego pogorszenia parametrów hemodynamicznych po podaniu leku rozszerzającego naczynia krwionośne. Dotyczy to pacjentów z ciśnieniem skurczowym 100 mmHg lub mniejszym oraz pacjentów w stanie wstrząsu kardiogenego. W ciągu pierwszych 3 dni leczenia po zawałe serca dawkę produktu należy zmniejszyć, jeżeli ciśnienie skurczowe jest mniejsze lub równe 120 mmHg. Jeżeli ciśnienie tętnicze skurczowe wynosi 100 mmHg lub mniej, dawka podtrzymująca powinna wynosić 5 mg lub przejściowo 2,5 mg. W przypadku utrzymującej się hipotonii (ciśnienie skurczowe mniejsze niż 90 mmHg przez ponad 1 godzinę), lizynopryl należy odstawić.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej/kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak inne inhibitory ACE, lizynopryl należy podawać ostrożnie pacjentom ze zwężeniem zastawki mitralnej i utrudnionym odpływem z lewej komory serca, jak przy zwężeniu zastawki aorty lub kardiomiopatii przerostowej.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny <80 ml/min) początkową dawkę lizynoprylu należy dostosować do klirensu kreatyniny pacjenta (patrz tabela w punkcie 4.2), a następnie do reakcji pacjenta na leczenie. Należy rutynowo kontrolować stężenie potasu i kreatyniny u tych pacjentów.

Należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE (w tym lizynoprylu) lub antagonistów receptora angiotensyny z aliskirenem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min), patrz punkt 4.5 „Podwójna blokada układu renina-angiotensyna przez inhibitory ACE, antagonistów receptora angiotensyny lub aliskiren”.

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

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy jedynej nerki, leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zwykle przemijające po odstawieniu leku. Zmiany te są szczególnie prawdopodobne u pacjentów z niewydolnością nerek. Przy współistniejącym nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. Leczenie tych pacjentów należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską, od małych dawek, które należy ostrożnie zwiększać. Ponieważ stosowanie leków moczopędnych może przyczyniać się do występowania wymienionych działań niepożądanych, leki te należy odstawić i kontrolować czynność nerek w pierwszych tygodniach leczenia lizynoprylem.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, bez istniejącej wcześniej, jawnej choroby nerek, może dochodzić do niewielkiego i przemijającego zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania lizynoprylu i leku moczopędnego. Prawdopodobieństwo wystąpienia takich zaburzeń jest większe u pacjentów z istniejącymi wcześniej

zaburzeniami czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) lizynoprylu.

W przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego leczenia lizynoprylem nie należy rozpoczynać u pacjentów z udokumentowanymi zaburzeniami czynności nerek, tzn. ze stężeniem kreatyniny większym niż 2,0 mg/dl (177 mikromol/l) i (lub) białkomoczem przekraczającym 500 mg/dobę. Jeżeli zaburzenia czynności nerek wystąpią podczas leczenia lizynoprylem (stężenie kreatyniny w surowicy jest większe niż 2,9 mg/dl [265 mikromol/l] lub zwiększy się dwukrotnie w stosunku do wartości sprzed leczenia), lekarz powinien rozważyć odstawienie lizynoprylu.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dowodzono, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i zaburzeń czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek). Z tego względu nie zaleca się podwójnej blokady układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest bezwzględnie konieczne, leczenie takie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty, z częstą i ścisłą kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego.

Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

W związku z leczeniem inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym lizynoprylem, rzadko opisywano wystąpienie obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani. Obrzęk może wystąpić w dowolnym czasie leczenia. W takich przypadkach stosowanie lizynoprylu należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednie leczenie oraz monitorowanie pacjenta w celu upewnienia się przed wypisaniem pacjenta do domu, że objawy ustąpiły. Nawet gdy obrzęk ogranicza się do języka (nie obejmując układu oddechowego) może być konieczna dłuższa obserwacja pacjenta, gdyż leczenie produktami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami może nie być wystarczające.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki lizynoprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia lizynoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Bardzo rzadko opisywano zgony spowodowane obrzękiem naczynioruchowym krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem obejmującym język, głośnię lub krtani może wystąpić niedrożność dróg oddechowych, zwłaszcza w przypadku wcześniejszego zabiegu chirurgicznego w obrębie dróg oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast zastosować leczenie doraźne. Może ono polegać na podaniu adrenaliny i (lub) mechanicznym utrzymaniu drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą obserwacją lekarską do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej powodują wystąpienie obrzęku naczynioruchowego u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z pacjentami innych ras.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym niezwiązanym z działaniem inhibitorów ACE w wywiadzie, ryzyko wystąpienia tego powikłania w trakcie leczenia inhibitorem ACE może być większe (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami kinazy mTOR (tj. syrolimus, everolimus, temsyrolimus)

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, everolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku

naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną u pacjentów przyjmujących inhibitor ACE.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów poddawanych hemodializie

U pacjentów dializowanych przy użyciu błon wysokoprzepływowch (np. AN69), leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, opisywano występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć użycie błon dializacyjnych innego typu albo zastosowanie leku przeciwnadciśnieniowego z innej klasy.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) z siarczanem dekstranu dochodziło do groźnych dla życia reakcji rzekomoanafilaktycznych. Reakcji tych można uniknąć, wstrzymując czasowo leczenie inhibitorem ACE przed każdą aferezą.

Odczulanie

U pacjentów otrzymujących inhibitory konwertazy angiotensyny podczas leczenia odczulającego (np. z zastosowaniem jadu owadów błonkoskrzydłych) występowały uporczywe reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcjom takim zapobiegano przez czasowe odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny, ale występowały one ponownie w przypadku nieumyślnego powtórnego podania leku.

Niewydolność wątroby

Bardzo rzadko stosowanie inhibitorów ACE wiązało się z występowaniem zespołu chorobowego, który rozpoczyna się od żółtaczki cholestatycznej i postępuje do piorunującej martwicy wątroby i (niekiedy) do zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest znany. Pacjenci otrzymujący inhibitory ACE, u których wystąpi żółtaczka lub znacznie zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, powinni odstawić lizynopryl i pozostawać pod odpowiednią kontrolą lekarza.

Neutropenia/agranulocytoza

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE opisywano neutropenię lub agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość. Neutropenia rzadko występuje u pacjentów z prawidłową czynnością nerek bez innych czynników zaburzających. Neutropenia i agranulocytoza przemijają po odstawieniu inhibitora ACE. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania lizynoprylu u chorych na kolagenozę, pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, allopuryinol lub prokainamid, bądź w przypadku współistnienia tych czynników, zwłaszcza jeżeli wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek. U niektórych pacjentów z tej grupy rozwinęły się ciężkie zakażenia, które w niewielkiej liczbie przypadków nie reagowały na intensywne antybiotykoterapię. Jeśli lizynopryl stosowany jest w tej grupie pacjentów, zaleca się okresową kontrolę liczby krwinek białych, a pacjentów należy pouczyć, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia.

Rasa

Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Podobnie jak inne inhibitory ACE, lizynopryl może być mniej skuteczny w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej w porównaniu z osobami należącymi do innych ras, prawdopodobnie na skutek większego rozpowszechnienia małej aktywności reniny w populacji chorych na nadciśnienie należących do rasy czarnej.

Kaszel

W trakcie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny opisywano występowanie kaszlu (zwykle nieproduktywnego, uporczywego i ustępującego po odstawieniu leku). Kaszel spowodowany przyjmowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny powinien być brany pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym kaszlu.

Zabieg chirurgiczny/znieczulenie ogólne

U pacjentów poddawanych ciężkim zabiegom chirurgicznym lub w trakcie znieczulenia przy użyciu środków wywołujących niedociśnienie tętnicze, lizynopryl może hamować wytwarzanie angiotensyny II w odpowiedzi na kompensacyjne wydzielanie reniny. Niedociśnienie tętnicze spowodowane tym mechanizmem można skorygować przez zwiększenie objętości krwi krążącej.

Stężenie potasu w surowicy

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, hipoadosteronizmem i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli kuchennej), leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), heparynę, trimetoprym lub kotrimoksazol (będący skojarzeniem trimetoprymu i sulfametoksazolu), a zwłaszcza u pacjentów leczonych antagonistami aldosteronu lub antagonistami receptora angiotensyny II, może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas i antagonistów receptora angiotensyny II należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Cukrzyca

U chorych na cukrzycę leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy ściśle kontrolować wyrównanie glikemii w pierwszym miesiącu leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.5).

Lit

Jednoczesne stosowanie litu i lizynoprylu zasadniczo nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę, to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne stosowanie lizynoprylu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. z glicerolu triazotanem i innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne) może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dane z badań klinicznych wykazały, że podwójna blokada układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i pogorszenie czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek) niż po zastosowaniu jednego leku wpływającego na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE (w tym lizynoprylu) lub antagonistów receptora angiotensyny II z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą typu 2 (patrz punkt 4.3).

Leki moczopędne

Dodanie leku moczopędnego do schematu leczenia obejmującego lizynopryl powoduje zazwyczaj addytywny efekt przeciwnadciśnieniowy.

U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, zwłaszcza od niedawna, może sporadycznie wystąpić nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego po wprowadzeniu lizynoprylu. Możliwość wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego po podaniu lizynoprylu można zminimalizować, przerywając stosowanie diuretyku przed rozpoczęciem leczenia lizynoprylem (patrz punkty 4.4 i 4.2).

Leki zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas oraz inne produkty lecznicze, które mogą zwiększyć stężenie potasu w surowicy

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych lizynoprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając lizynopryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i kotrimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Dlatego nie zaleca się leczenia skojarzonego lizynoprylem i wymienionymi wyżej lekami. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Cyklosporyna

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

Heparyna

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

Ryzyko hipokaliemii

Lizynopryl podawany jednocześnie z lekiem moczopędnym nieoszczędzającym potasu może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną stosowaniem leku moczopędnego.

Lit

W przypadku jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu i nasilenie jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie ciężkich leków moczopędnych może zwiększyć ryzyko toksyczności litu oraz pogłębić toksyczność nasiloną już przez inhibitory ACE. Stosowanie lizynoprylu z litem nie jest zalecane, jednak w przypadku, gdy skojarzone stosowanie okaże się konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwzapalnych, inhibitory COX-2 i niewybiórcze NLPZ) może zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe. Jednoczesne stosowanie NLPZ i inhibitorów ACE może zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek, włącznie z ostrą niewydolnością nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Skutki tego działania są zwykle przemijające. Takie leczenie skojarzone należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawadniać i rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo w trakcie jego trwania.

Złoto

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE wstrzyknięcie produktu złota (np. aurotiojabłczanu sodu) częściej powodowało reakcje przypominające reakcję po podaniu azotanów (potencjalnie ciężkie objawy rozszerzenia naczyń krwionośnych, obejmujące nagłe zaczerwienienie skóry, nudności, zawroty głowy i niedociśnienie tętnicze).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/leki znieczulające

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

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą zmniejszać działanie hipotensyjne inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustnych leków hipoglikemizujących) może nasilać działanie obniżające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Prawdopodobieństwo jest większe w ciągu pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie z tkankowym aktywatorem plazminogenu (np. alteplaza) może zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie lizynoprylu w czasie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Inhibitory ACE stosowane w czasie ciąży mogą spowodować zachorowalność noworodka i śmierć płodu i noworodka. W światowym piśmiennictwie opisano kilkadziesiąt takich przypadków.

Stosowanie inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powodowało uszkodzenie płodu i noworodka, w tym niedociśnienie tętnicze, niedorozwój czaszki noworodka, bezmocz, odwracalną lub nieodwracalną niewydolność nerek oraz zgon.

Opisywano również przypadki małowodzia, prawdopodobnie na skutek zaburzeń czynności nerek płodu. Małowodzie to wiązało się z przykurczem kończyn płodu, zniekształceniem twarzoczaszki i niedorozwojem płuc. Istnieją również doniesienia o wcześniactwie, opóźnieniu rozwoju wewnątrzmacicznego i przetrwałym przewodzie tętniczym, chociaż nie wyjaśniono ich związku przyczynowego z narażeniem na inhibitor ACE. Ponadto stosowanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych.

W razie stwierdzenia ciąży należy tak szybko, jak to możliwe przerwać leczenie inhibitorem ACE i systematycznie monitorować rozwój płodu. Nie należy stosować inhibitorów ACE (w tym lizynoprylu) u kobiet planujących ciążę. Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o możliwym ryzyku, a inhibitory ACE (w tym lizynopryl) stosować u nich po uważnym, indywidualnym rozpatrzeniu ryzyka i korzyści z leczenia.

Karmienie piersią

Ponieważ nie wiadomo, czy lizynopryl przenika do mleka kobiecego, nie zaleca się jego podawania kobietom karmiącym piersią. Preferowane są u nich inne leki o lepiej poznanym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, zwłaszcza jeśli dziecko jest noworodkiem lub wcześniakiem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn należy brać pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane i zgłaszane podczas leczenia lizynoprylem i innymi inhibitorami ACE występowały z następującą częstością:
bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu
Bardzo rzadko: zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza (patrz punkt 4.4), niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia, choroby autoimmunologiczne

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne

Zaburzenia endokrynologiczne

Rzadko: zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: hipoglikemia

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne

Często: zawroty głowy, bóle głowy
Niezbyt często: zmiany nastroju, parestezje, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omamy
Rzadko: splątanie, zaburzenia węchu
Częstość nieznana: objawy depresji, omdlenie

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe

Często: działanie ortostatyczne (w tym niedociśnienie ortostatyczne)
Niezbyt często: zawał serca lub udar mózgu, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup ryzyka (patrz punkt 4.4), kołatanie serca, tachykardia, zjawisko Raynauda

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel
Niezbyt często: zapalenie błony śluzowej nosa
Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli, zapalenie zatok, alergiczne/eozynofilowe zapalenie płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, wymioty
Niezbyt często: nudności, ból brzucha, niestrawność
Rzadko: suchość błony śluzowej jamy ustnej
Bardzo rzadko: zapalenie trzustki, obrzęk naczynioruchowy jelit, zapalenie wątroby (wątrobowokomórkowe lub cholestatyczne), żółtaczkę i niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka, świąd
Rzadko: pokrzywka, łysienie, łuszczyca, nadwrażliwość i (lub) obrzęk naczynioruchowy: obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)
Bardzo rzadko: pocenie się, pęcherzyca, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, chłoniak rzekomy skóry

Opisano zespół chorobowy, który może obejmować jeden lub więcej spośród wymienionych objawów: gorączkę, zapalenie naczyń, bóle mięśni, bóle stawów i (lub) zapalenie stawów, dodatnie przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), zwiększony OB, eozynofilię i leukocytozę, wysypkę, nadwrażliwość na światło lub inne objawy skórne.

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: uczucie wyczerpania, osłabienie

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperkaliemia
Rzadko: zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, hiponatremia

Dane z badań klinicznych dotyczące bezpieczeństwa stosowania wskazują, że dzieci i młodzież z nadciśnieniem tętniczym zasadniczo dobrze tolerują leczenie lizynoprylem, a profil bezpieczeństwa w tej grupie wiekowej i u dorosłych jest porównywalny.

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

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować niedociśnienie tętnicze, wstrząs sercowo-naczyniowy, zaburzenia równowagi elektrolitowej, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, lęk i kaszel.

Zalecanym sposobem leczenia przedawkowania jest dożylnie podanie roztworu soli fizjologicznej. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji przeciwwstrząsowej. Jeśli leki te są dostępne, należy także rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie dożylnym i (lub) dożylnie podanie katecholamin. Jeśli zażycie leku nastąpiło niedawno, należy zastosować metody zmierzające do usunięcia lizynoprylu (np. wywołanie wymiotów, płukanie żołądka, podanie środków adsorbujących i siarczanu sodu). Lizynopryl można usunąć z krążenia ogólnego metodą hemodializy (patrz punkt 4.4). W przypadku bradykardii niepoddającej się leczeniu należy zastosować rozrusznik serca. Należy często kontrolować parametry życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny.
Kod ATC: C09AA03

Lizynopryl jest inhibitorem konwertazy angiotensyny. W warunkach *in vivo* obserwowano zależność między hamowaniem aktywności konwertazy angiotensyny w osoczu a stężeniem lizynoprylu w surowicy. Korzystne działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny w nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca wynika przede wszystkim z hamowania osoczowego układu renina-angiotensyna-aldosteron. Renina jest endogennym enzymem syntetyzowanym przez nerki i uwalnianym do krążenia, gdzie przekształca angiotensynogen do angiotensyny I, która jest względnie nieaktywnym decapeptydem. Angiotensyna I przekształcana jest następnie przez konwertazę angiotensyny (peptydyldipeptydazę) do angiotensyny II. Angiotensyna II jest silnym czynnikiem kurczącym naczynia krwionośne, który odpowiada za skurcz tętnic i zwiększone ciśnienie tętnicze krwi, a także pobudza nadnercza do wydzielania aldosteronu. Hamowanie konwertazy angiotensyny powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do osłabionego działania skurczowego na naczynia i zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Choć ten ostatni efekt jest niewielki, obok utraty sodu i płynów może spowodować nieznaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Przerwanie ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy angiotensyną II a wydzielaniem reniny powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza.

Inną funkcją konwertazy jest rozkład bradykininy (kininy peptydowej o silnym działaniu rozkurczowym na naczynia) do nieczynnych metabolitów. Hamowanie konwertazy angiotensyny powoduje zwiększenie aktywności układu kalikreinowo-kininowego w krążeniu ogólnoustrojowym oraz miejscowo, co przyczynia się do rozszerzenia naczyń na obwodzie poprzez aktywację układu prostaglandynowego. Możliwe, że ten mechanizm odgrywa rolę w działaniu hipotensyjnym inhibitorów konwertazy angiotensyny i odpowiada za powstanie niektórych działań niepożądanych.

Działanie w nadciśnieniu tętniczym

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lizynopryl powoduje zmniejszenie ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej bez kompensacyjnego przyspieszenia czynności serca. W badaniach hemodynamicznych lizynopryl powodował znaczące zmniejszenie oporu tętnic obwodowych. Na ogół nie obserwowano klinicznie istotnego działania na przepływ osocza przez nerki lub przesączanie kłębuszkowe. U większości pacjentów początek działania hipotensyjnego występuje po około 1 do 2 godzin po doustnym podaniu lizynoprylu, a maksymalne działanie obserwuje się zwykle po około 6 do 8 godzin. Maksymalne działanie hipotensyjne określonej dawki lizynoprylu występuje zazwyczaj po 3 do 4 tygodni. Przy zalecanej dawce dobowej efekt hipotensyjny utrzymuje się nawet podczas długotrwałego stosowania. Tymczasowe odstawienie lizynoprylu nie powoduje nagłego i nadmiernego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi.

Działanie w niewydolności serca

Badania hemodynamiczne prowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wskazują, że lizynopryl zmniejsza opór obwodowy i zwiększa pojemność żylną. Dzięki temu zmniejsza się obciążenie wstępne i następcze i zmniejsza się ciśnienie napełniania lewej komory. Ponadto podczas leczenia lizynoprylem zwiększa się rzut serca, wskaźnik wyrzutu i pojemność wysiłkowa.

Inne doświadczenia kliniczne

U pacjentów z ostrym zawałem serca i stabilną hemodynamiką krążenia lizynopryl może zapobiegać powstawaniu dysfunkcji lewej komory serca, zapobiegać lub hamować rozwój niewydolności krążenia oraz zwiększać przeżywalność, zwłaszcza, gdy jest stosowany w skojarzeniu z azotanami (badanie GISSI-III). W badaniu tym pacjenci, u których doszło do powstania ostrej niewydolności serca (klasa II lub III wg Killipa) w wyniku zawału, odnosili znacznie większe korzyści z leczenia lizynoprylem niż pacjenci bez tych powikłań (klasa I wg Killipa). Pacjenci zaliczani do klasy IV wg Killipa zostali wyłączeni z udziału w badaniu, dlatego brak jest danych dotyczących leczenia tej grupy.

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym uczestniczyło 115 pacjentów pediatrycznych (w wieku od 6 do 16 lat) z nadciśnieniem tętniczym, którym podawano raz na dobę lizynopryl. Pacjenci o masie ciała poniżej 50 kg otrzymywali 0,625 mg, 2,5 mg lub 20 mg, a pacjenci o masie ciała większej niż 50 mg 1,25 mg, 5 mg lub 40 mg. Pod koniec 2-tygodniowego stosowania lizynopryl podawany raz na dobę zmniejszał ciśnienie tętnicze w sposób zależny od dawki, a skuteczność przeciwnadciśnieniową wykazano dla dawek większych niż 1,25 mg.

Działanie to potwierdzono w fazie odstawiania leku, gdzie ciśnienie rozkurczowe u pacjentów z grupy placebo zwiększyło się o około 9 mmHg bardziej niż u pacjentów kontynuujących przyjmowanie lizynoprylu w średnich i dużych dawkach. Zależne od dawki działanie przeciwnadciśnieniowe lizynoprylu wykazano w różnych demograficznych podgrupach odnoszących się do wieku, dojrzałości wg skali Tannera, płci i rasy.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

W dwóch dużych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] i VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) oceniano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE i antagonisty receptora angiotensyny II.

W badaniu ONTARGET uczestniczyli pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową lub chorobą naczyniową mózgu w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2 i z potwierdzonymi uszkodzeniami narządowymi, zaś w badaniu VA NEPHRON-D pacjenci z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową. Badania nie wykazały znacząco korzystnego wpływu na nerki i (lub) układ sercowo-naczyniowy ani na śmiertelność pacjentów, ale ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia tętniczego było większe niż po zastosowaniu monoterapii. Ze względu na zbliżone właściwości farmakodynamiczne powyższe wyniki odnoszą się również do innych inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Badanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) miało na celu określenie korzyści z dodania aliskirenu do standardowej terapii inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, chorobą sercowo-naczyniową lub obiema chorobami. Badanie zakończono wcześniej ze względu na zwiększone ryzyko niepożądanego wyniku terapii. Zarówno liczba przypadków zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, jak i częstość ocenianych działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek) były większe w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach klinicznych maksymalne stężenie lizynoprylu w surowicy występowało w przybliżeniu po 6-8 godzinach od podania doustnego. Zmniejszanie stężenia leku w surowicy było wolniejsze w końcowej fazie, jednak nie stwierdzono kumulacji leku. Wydłużenie końcowej fazy eliminacji jest niezależne od dawki i prawdopodobnie jest spowodowane wysyceniem wiązań lizynoprylu z konwertazą angiotensyny. Lizynopryl nie wiąże się z innymi białkami osocza krwi.

Lizynopryl nie jest metabolizowany w organizmie i jest wydalany w postaci niezmienionej głównie przez nerki. W badaniach klinicznych wykazano, że około 25% przyjętej doustnie dawki lizynoprylu wchłania się z przewodu pokarmowego, przy czym obecność pokarmu nie ma wpływu na wchłanianie leku. Efektywny okres półtrwania lizynoprylu w fazie kumulacji po podaniu wielu dawek wynosi 12 godzin.

W badaniach z udziałem zdrowych osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat), którym podano pojedynczą dawkę lizynopryl wynoszącą 20 mg, stwierdzono większe stężenia leku w surowicy, niż u młodszych zdrowych osób dorosłych, którym podano lizynopryl w tej samej dawce. W innym badaniu pojedynczą dawkę dobową 5 mg lizynoprylu podawano przez 7 dni młodym, zdrowym ochotnikom, zdrowym ochotnikom w podeszłym wieku oraz pacjentom w podeszłym wieku z niewydolnością serca. Maksymalne stężenia lizynoprylu w surowicy oznaczane w 7. dniu badania były większe u zdrowych ochotników w podeszłym wieku niż u młodych, zdrowych ochotników,

a także większe niż stężenia występujące u pacjentów w podeszłym wieku z niewydolnością serca. U osób w podeszłym wieku stwierdzono także mniejszy niż u osób młodszych klirens nerkowy lizynoprylu, szczególnie w przypadku niewydolności serca.

Rozmieszczenie lizynoprylu w tkankach pacjentów z niewydolnością nerek było podobne, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jeśli wskaźnik przesączania kłębuszkowego nie przekraczał wartości 30 ml/min. Jeśli wskaźnik przesączania kłębuszkowego był mniejszy, stwierdzano zwiększenie maksymalnego i średniego stężenia lizynoprylu, spowolnienie osiągnięcia maksymalnego stężenia i niekiedy wydłużenie czasu, po którym uzyskiwano stężenia stacjonarne leku w surowicy.

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny lizynoprylu oceniano u 29 pacjentów pediatrycznych (w wieku od 6 do 16 lat) z nadciśnieniem tętniczym i z wartością GFR >30 ml/min/1,73m². Po podaniu dawek od 0,1 do 0,2 mg/kg mc. lizynopryl osiągał stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 6 godzin, a wchłanianie (na podstawie ilości oznaczonej w moczu) wynosiło około 28%. Wartości te były zbliżone do stwierdzonych wcześniej u dorosłych.

Wartości AUC i C_{max} u dzieci uczestniczących w tym badaniu były zgodne z wartościami notowanymi u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań ogólnej farmakologii, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny, jako klasa leków, mają niepożądany wpływ na późny rozwój płodowy, prowadzący do śmierci płodów i wystąpienia wad wrodzonych. Lek wpływa zwłaszcza na rozwój czaszki. Opisywano również działanie fetotoksyczne, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego i przetrwały przewód tętniczy. Uznaje się, że te zaburzenia rozwojowe są częściowo spowodowane bezpośrednim działaniem inhibitorów ACE na układ renina-angiotensyna płodu, a częściowo wynikiem niedokrwienia na skutek niedociśnienia u matki, zmniejszonego przepływu krwi przez łożysko i zmniejszonej podaży tlenu i substancji odżywczych do płodu.

Wiadomo, że lizynopryl przenika do mleka samic szczura w okresie laktacji. Nie zaleca się jego stosowania u kobiet karmiących piersią.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Mannitol
Skrobia kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Informacja dla chorych na cukrzyce

Jedna tabletkę zawiera mniej niż 0,01 WW.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
30 sztuk.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

LisiHEXAL 5	Pozwolenie nr 10133
LisiHEXAL 10	Pozwolenie nr 10134
LisiHEXAL 20	Pozwolenie nr 10135

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.12.2003 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.12.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.04.2022 r.