

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lisinopril Aurovitas, 10 mg, tabletki

Lisinopril Aurovitas, 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lisinopril Aurovitas, 10 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 10 mg lizynoprylu (*Lisinoprilum*) w postaci lizynoprylu dwuwodnego.

Lisinopril Aurovitas, 20 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 20 mg lizynoprylu (*Lisinoprilum*) w postaci lizynoprylu dwuwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Lisinopril Aurovitas, 10 mg, tabletki

Lisinopril Aurovitas 10 mg to jasnożółte, okrągłe (o średnicy 6 mm), obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki, z wytłoczoną literą „L” po jednej stronie, a po drugiej stronie liczbą „10”.

Lisinopril Aurovitas, 20 mg, tabletki

Lisinopril Aurovitas 20 mg to jasnożółte, w kształcie kapsułki, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki, z wytłoczoną literą „L” po jednej stronie i liczbą „20” po drugiej stronie. Rozmiar tabletki to 10 mm x 5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

Niewydolność serca

Leczenie objawowej niewydolności serca.

Ostry zawał mięśnia sercowego

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

Nerkowe powikłania cukrzycy

Leczenie choroby nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z rozpoczynającą się nefropatią (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Nadciśnienie tętnicze

Lizynopryl może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwnadciśnieniowymi z innych grup (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Dawka początkowa

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zazwyczaj zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg. U pacjentów z wysoką aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, niedoborem soli i (lub) zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej, niewyrównaną niewydolnością serca lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U tych pacjentów zalecana jest dawka początkowa 2,5 do 5 mg, a leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą lekarską. W przypadku zaburzeń czynności nerek wymagana jest mniejsza dawka początkowa (patrz tabela 1 poniżej).

Dawka podtrzymująca

Zazwyczaj stosowana skuteczna dawka podtrzymująca wynosi 20 mg, podawana jeden raz na dobę. Na ogół, jeśli pożądany skutek nie został osiągnięty poprzez podawanie określonej dawki w okresie 2 do 4 tygodni, dawkę można wówczas zwiększyć. Maksymalna dawka stosowana w długotrwałych, kontrolowanych badaniach klinicznych to 80 mg na dobę.

Pacjenci otrzymujący leki moczopędne

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

Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności nerek

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

Tabela 1 Dostosowanie dawki w zaburzeniach czynności nerek

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

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

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

Dzieci i młodzież w wieku 6-16 lat z nadciśnieniem tętniczym

Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała od 20 do < 50 kg oraz 5 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała \geq 50 kg. Dawkę należy dostosować indywidualnie,

do dawki maksymalnej wynoszącej 20 mg na dobę u pacjentów o masie ciała od 20 do < 50 kg oraz 40 mg u pacjentów o masie ciała \geq 50 kg. U dzieci i młodzieży nie badano dawek większych niż 0,61 mg/kg (lub powyżej 40 mg) (patrz punkt 5.1).

U dzieci z zaburzoną czynnością nerek należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej lub wydłużenie odstępu pomiędzy dawkami.

Niewydolność serca

U pacjentów z objawową niewydolnością serca lizynopryl należy stosować jako leczenie dodatkowe z lekami moczopędnymi oraz, jeżeli to konieczne, z preparatami naporstnicy lub beta-adrenolitykami. Leczenie lizynoprylem można rozpoczynać od dawki początkowej wynoszącej 2,5 mg raz na dobę, którą należy podawać pod kontrolą lekarską w celu ustalenia początkowego wpływu na wartość ciśnienia tętniczego. Dawkę lizynoprylu należy zwiększać:

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

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

Ostry zawał mięśnia sercowego

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

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

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

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

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

Dawka podtrzymująca

Dawka podtrzymująca wynosi 10 mg raz na dobę. Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe mniejsze bądź równe 100 mmHg), można zastosować dawkę podtrzymującą wynoszącą 5 mg, którą można czasowo zmniejszyć do 2,5 mg, w razie konieczności. W przypadku utrzymywania się niedociśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe krwi poniżej 90 mmHg utrzymujące się dłużej niż godzinę) lizynopryl należy odstawić. Leczenie należy kontynuować przez 6 tygodni, a następnie ponownie ocenić stan pacjenta. U pacjentów, u których wystąpią objawy niewydolności serca należy kontynuować stosowanie lizynoprylu (patrz punkt 4.2).

Nerkowe powikłania cukrzycy

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z rozpoczynającą się nefropatią, dawka wynosi 10 mg lizynoprylu raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do 20 mg raz na dobę, jeżeli jest to konieczne w celu osiągnięcia wartości ciśnienia rozkurczowego w pozycji siedzącej poniżej 90 mmHg.

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

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku > 6 lat z nadciśnieniem tętniczym jest ograniczone, brak natomiast danych dotyczących stosowania w innych wskazaniach (patrz punkt 5.1). Nie zaleca się stosowania lizynoprylu u dzieci we wskazaniach innych niż nadciśnienie tętnicze. Nie zaleca się stosowania lizynoprylu u dzieci w wieku poniżej 6 lat lub z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

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

Pacjenci po przeszczepieniu nerki

Brak doświadczeń dotyczących stosowania lizynoprylu u pacjentów po niedawnym przeszczepieniu nerki. Dlatego nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Lisinopril Aurovitas.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Lisinopril Aurovitas należy stosować doustnie w postaci pojedynczej dawki dobowej. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych raz na dobę, produkt leczniczy Lisinopril Aurovitas należy przyjmować codziennie o tej samej porze. Pokarm nie wpływa na wchłanianie tabletek produktu leczniczego Lisinopril Aurovitas.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE).
- Występowanie w wywiadzie obrzęku naczynioruchowego w związku ze stosowaniem inhibitora ACE.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lisinopril Aurovitas z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z terapią sakubitrylem/walsartanem. Nie wolno rozpoczynać leczenia lizynoprylem wcześniej niż 36 godzin od podania ostatniej dawki sakubitrylu/walsartanu (patrz również punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie tętnicze objawowe

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko. U pacjentów z nadciśnieniem, otrzymujących lizynopryl, prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia tętniczego jest większe w przypadku zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej, np. w wyniku leczenia moczopędnego, diety z ograniczeniem soli, dializoterapii, biegunki lub wymiotów albo w przypadku ciężkiego nadciśnienia tętniczego reninozależnego (patrz punkt 4.5 i punkt 4.8). Obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze u pacjentów z niewydolnością serca, z współistniejącą niewydolnością nerek lub bez niej. Największe prawdopodobieństwo dotyczy pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, co odzwierciedla stosowanie dużych dawek diuretyków pętlowych, hiponatremia lub zaburzenia czynności nerek. U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia niedociśnienia objawowego należy ściśle monitorować rozpoczęcie

leczenia i dostosowanie dawki. Podobne zalecenia odnoszą się także do pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub chorobami naczyniowo-mózgowymi, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy.

W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach i, w razie konieczności, podać sól fizjologiczną we wlewie dożylnym. Przemijające niedociśnienie tętnicze nie stanowi przeciwwskazania do stosowania kolejnych dawek, które zazwyczaj można podawać bez zaburzeń po zwiększeniu ciśnienia tętniczego na skutek uzupełnienia objętości wewnątrznaczyniowej.

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

Niedociśnienie tętnicze w przebiegu ostrego zawału mięśnia sercowego

Nie rozpoczynać leczenia lizynoprylem u pacjentów z ostrym zawałem serca, jeżeli istnieje niebezpieczeństwo dalszego, ciężkiego pogorszenia stanu hemodynamicznego po zastosowaniu leku rozszerzającego naczynia. Do tej grupy zalicza się pacjentów z ciśnieniem skurczowym wynoszącym 100 mmHg lub mniej lub pacjentów we wstrząsie kardiogenym. W czasie pierwszych 3 dób od wystąpienia zawału dawkę należy zmniejszyć, jeśli ciśnienie skurczowe wynosi 120 mmHg lub mniej. Jeżeli ciśnienie skurczowe wynosi 100 mmHg lub mniej dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć do 5 mg lub czasowo do 2,5 mg. Jeżeli niedociśnienie tętnicze się utrzymuje (ciśnienie skurczowe krwi poniżej 90 mmHg utrzymujące się dłużej niż godzinę) należy odstawić lizynopryl.

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej/kardiomiopatia przerostowa

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

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 80 ml/min), dawkowanie początkowe lizynoprylu należy dostosować na podstawie klirensu kreatyniny (patrz Tabela 1 w punkcie 4.2), a następnie w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Regularne kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny u tych pacjentów jest częścią praktyki lekarskiej.

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

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

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

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

Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy

W rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) całej krtani, u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym lizynoprylem. Powyższe objawy mogą wystąpić w dowolnym momencie leczenia. W takich przypadkach lizynopryl należy natychmiast odstawić, wdrożyć odpowiednie leczenie i monitorować pacjenta, aby potwierdzić całkowite ustąpienie objawów przed wypisaniem. Nawet w przypadkach, kiedy występuje tylko obrzęk języka, bez zaburzeń oddychania, pacjenci mogą wymagać przedłużonej obserwacji, ponieważ leczenie lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami może nie być wystarczające.

Bardzo rzadko opisywano przypadki zakończone zgonem spowodowane obrzękiem naczynioruchowym krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani istnieje prawdopodobieństwo niedrożności dróg oddechowych, szczególnie u osób po przebytych zabiegu na drogach oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast zastosować leczenie doraźne, takie jak podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostać pod ścisłą kontrolą lekarza do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

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

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z sakubitrylem/walsartanem jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Leczenia sakubitrylem/walsartanem nie rozpoczynać wcześniej niż 36 godzin po podaniu ostatniej dawki lizynoprylu. Leczenia lizynoprylem nie rozpoczynać wcześniej niż 36 godzin po podaniu ostatniej dawki sakubitrylu/walsartanu (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsirolimus) i wildagliptyną może prowadzić do zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsirolimus) i wildagliptyny u pacjenta już przyjmującego inhibitor ACE.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów dializowanych

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

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL) z siarczanem dekstranu rzadko występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcjom tym można zapobiec odstawiając czasowo inhibitor ACE przed każdą aferezą.

Leczenie odczulające

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadłem owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów udało się uniknąć wystąpienia opisywanych reakcji, gdy tymczasowo odstawiono inhibitory ACE, ale nawracały one, gdy przypadkowo ponownie zastosowano produkt leczniczy.

Niewydolność wątroby

Bardzo rzadko przyjmowanie inhibitorów ACE było związane z zespołem rozpoczynającym się żółtaczką zastoinową, przechodzącym w piorunującą martwicę wątroby i prowadzącym (czasem) do zgonu.

Mechanizm powstawania tego zespołu nie został poznany. U pacjentów przyjmujących lizynopryl, u których wystąpiła żółtaczka lub odnotowano znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie lizynoprylu i zastosować odpowiednie postępowanie.

Neutropenia/Agranulocytoza

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

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Dlatego nie zaleca się podwójnej blokady układu RAA poprzez jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, należy ją stosować wyłącznie pod nadzorem specjalisty ze bardzo dokładną kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów oraz ciśnienia tętniczego.

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

Rasa

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

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, lizynopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie wskutek większej częstości występowania niskiej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

W trakcie leczenia inhibitorami ACE zgłaszano występowanie kaszlu. Charakterystyczny jest suchy, uporczywy kaszel, który ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel związany z przyjmowaniem inhibitorów ACE powinien być brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Zabiegi chirurgiczne/Znieczulenie

U pacjentów poddanych dużym zabiegom chirurgicznym lub w trakcie znieczulenia środkami o właściwościach hipotensyjnych, lizynopryl może hamować powstawanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Jeżeli wystąpi niedociśnienie, które jest przypuszczalnie wynikiem takiego działania, można je wyrównać zwiększając objętość wewnątrznaczyniową.

Hiperkaliemia

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Efekt zwykle nie jest znaczący 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 kuchennej), leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), inne leki związane ze zwiększeniem stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, (trimetoprym lub ko-trimoksazol, znany również jako trimetoprym/sulfametoksazol), a zwłaszcza antagoniści aldosteronu lub antagoniści receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas i antagonistów receptora angiotensyny należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą

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

Lit

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

Ciąża

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty przeciwnadciśnieniowe

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

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

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z sakubitrylem/walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa to ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne leczenie inhibitorami ACE z inhibitorami ssaczego celu rapamycyny (mTOR) (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) lub inhibitorami obojętnej endopeptydazy (ang. *neutral endopeptidase*, NEP) (np. racekadotryl), wildagliptyną lub tkankowym aktywatorem plazminogenu może zwiększać ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne

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

Pacjenci otrzymujący leki moczopędne, szczególnie ci, którym niedawno zalecono stosowanie leków moczopędnych, mogą doświadczyć nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego w trakcie

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

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

Chociaż stężenie potasu w surowicy zwykle pozostaje w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych lizynoprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas, szczególnie w przypadku zaburzeń czynności nerek, mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność, gdy lizynopryl jest podawany jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jako diuretyk oszczędzający potas, taki jak amilorid. Dlatego nie zaleca się łączenia lizynoprylu z wyżej wymienionymi lekami. Jeśli wskazane jest jednoczesne stosowanie, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Jeśli lizynopryl jest podawany z lekiem moczopędnym powodującym utratę potasu, hipokaliemia wywołana przez leki moczopędne może ulec złagodzeniu.

Cyklosporyna

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

Heparyna

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

Lit

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

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

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

Sole złota

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

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/Leki przeciwpsychotyczne/Leki znieczulające

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

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe

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

Kotrimoksazol (trimetoprym + sulfametoksazol)

U pacjentów przyjmujących jednocześnie kotrimoksazol (trimetoprym + sulfametoksazol) może wystąpić zwiększone ryzyko hiperkaliemii (patrz punkt 4.4).

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w 2. i 3. trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

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

Stwierdzono, że narażenie na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży u ludzi powoduje toksyczne działanie na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeżeli narażenie na inhibitor ACE miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultrasonograficzną kontrolę czynności nerek i czaszki.

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

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia lizynoprylem i innymi inhibitorami ACE obserwowano i zgłaszano następujące działania niepożądane z podaną częstością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość 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 endokrynologiczne

Rzadko: zespół nieprawidłowego 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 mięśnia sercowego lub udar mózgu, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup ryzyka (patrz punkt 4.4), kołatanie serca, tachykardia, objaw Raynauda

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel

Niezbyt często: zapalenie błony śluzowej nosa

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli, zapalenie zatok, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych/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 zmęczenia, 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

Objawy

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

Leczenie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory konwertazy angiotensyny ACE; kod ATC: C09AA03

Mechanizm działania

Lizynopryl jest inhibitorem peptydylo-dipeptydazy. Hamuje aktywność enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), który katalizuje przekształcenie angiotensyny I do peptydu zwężającego naczynia krwionośne – angiotensyny II. Angiotensyna II pobudza także wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy. Hamowanie ACE skutkuje zmniejszeniem stężenia angiotensyny II, co powoduje zmniejszenie działania naczynio-skurczowego i zmniejszenie wydzielania aldosteronu. To ostatnie działanie może wywoływać zwiększenie stężenia potasu w surowicy.

Działanie farmakodynamiczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

powodowało zwiększenie częstości występowania niedociśnienia tętniczego i zaburzeń czynności nerek, jednak nie wiązało się to z proporcjonalnym zwiększeniem śmiertelności.

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

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

Leki działające na układ renina-angiotensyna (RA)

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

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

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) sercowo-naczyniowe oraz śmiertelność, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w działaniu farmakodynamicznym, przytoczone wyniki dotyczą również innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

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

Dzieci i młodzież

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Eliminacja

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Niewydolność serca

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

Dzieci i młodzież

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan
Skrobia kukurydziana
Mannitol
Skrobia żelowana, kukurydziana
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki Lisinopril Aurovitas pakowane są w blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 14, 28, 56 i 84 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg - pozwolenie nr:

20 mg - pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO