

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PRINIVIL, 5 mg, tabletki
PRINIVIL, 10 mg, tabletki
PRINIVIL, 20 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 5 mg, 10 mg lub 20 mg lizynoprylu (*Lisinoprilum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego i naczyniowo-nerkowego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Leczenie niewydolności serca w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i w określonych przypadkach z glikozydami naparstnicy.

Leczenie hemodynamicznie stabilnych pacjentów we wczesnej (24 h) fazie zawału serca w celu zapobiegania rozwojowi dysfunkcji lewej komory i niewydolności serca.

Leczenie pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem oraz współistniejącymi powikłaniami ze strony nerek z mikroalbuminurią.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ze względu na to, że pokarm nie wpływa na wchłanianie lizynoprylu z tabletek, lek można przyjmować niezależnie od posiłków.

Lizynopryl należy podawać raz na dobę, codziennie o tej samej porze.

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

Stosowanie u dzieci w wieku od 6 do 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 i 5 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała \geq 50 kg. Dawkę należy dostosować indywidualnie, do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 20 mg u pacjentów o masie ciała od 20 do < 50 kg i 40 mg u pacjentów o masie ciała \geq 50 kg. Nie przeprowadzono badań u dzieci z zastosowaniem dawek większych niż 0,61 mg/kg mc. (lub powyżej 40 mg) (patrz punkt 5.1).

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

Nadciśnienie samoistne u pacjentów nieprzyjmujących leków moczopędnych

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z nadciśnieniem samoistnym wynosi 10 mg. Zazwyczaj skuteczna dawka podtrzymująca wynosi od 20 mg do 40 mg podawane raz na dobę o tej samej porze. Wielkość dawki podtrzymującej należy dostosowywać do wartości ciśnienia tętniczego krwi mierzonego tuż przed podaniem kolejnej dawki. Działanie hipotensyjne leku może się zmniejszać w miarę zbliżania się do momentu przyjęcia następnej dawki, niezależnie od jej wielkości, ale jest to najczęściej obserwowane w przypadku dawki 10 mg. U niektórych pacjentów oczekiwane zmniejszenie ciśnienia tętniczego występuje po dwóch do czterech tygodni leczenia dawkami podtrzymującymi.

Maksymalna dawka stosowana w długotrwałych kontrolowanych badaniach klinicznych wynosiła 80 mg na dobę, ale jej stosowanie nie powodowało zwiększenia skuteczności leczenia.

Leczenie należy rozpocząć od podawania mniejszej dawki u pacjentów:

- z niewydolnością nerek (patrz tabela: Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością 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.

Nadciśnienie samoistne u pacjentów przyjmujących leki moczopędne

Na początku leczenia lizynoprylem może wystąpić objawowe niedociśnienie, które częściej występuje u pacjentów przyjmujących leki moczopędne. Produkt leczniczy PRINIVIL należy wówczas stosować ostrożnie, gdyż istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej lub czynności nerek. Na 2-3 dni przed rozpoczęciem leczenia lizynoprylem należy przerwać stosowanie leku moczopędnego (patrz punkt 4.4).

Jeśli leczenie lizynoprylem w monoterapii jest nieskuteczne, można rozpocząć podawanie leku moczopędnego (najczęściej hydrochlorotiazydu w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej 12,5 mg). U pacjentów z nadciśnieniem, 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 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.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, zwłaszcza z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia krwi po podaniu lizynoprylu. Może wystąpić zaburzenie czynności, a także niewydolność nerek. Dlatego zaleca się podanie mniejszej jednorazowej dawki początkowej wynoszącej 2,5 mg lub 5 mg. Później dawkę dobową można stopniowo zwiększać dostosowując ją do wartości ciśnienia tętniczego.

Niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca początkowa jednorazowa dawka dobowa podawana rano wynosi 2,5 mg. Dobowe dawki podtrzymujące zwykle wynoszą od 5 mg do 20 mg podawane jednorazowo.

W badaniach klinicznych pacjentów, u których konieczne było silniejsze działanie leku, dawki zwiększano co 4 tygodnie. 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 glikozydami naparstnicy.

U pacjentów, u których ryzyko wystąpienia niedociśnienia objawowego jest zwiększone, np. u pacjentów z hiponatremią, hipowolemią lub leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych, 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. U pacjentów z niskim skurczowym ciśnieniem tętniczym (< 100 mmHg), dawkę początkową należy podać pod ścisłą kontrolą lekarską. 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.

Dostosowanie dawki u pacjentów z niewydolnością serca, zaburzeniami czynności nerek lub hiponatremią

U pacjentów z niewydolnością serca i z hiponatremią (stężenie sodu w surowicy mniejsze niż 130 mEq/l) lub umiarkowanym czy też ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy > 3 mg/dl) należy zastosować małe dawki początkowe wynoszące 2,5 mg dobę podawane pod ścisłym nadzorem lekarskim. (Patrz punkt 4.4 i 4.5).

Wczesna faza zawału serca

U wydolnych hemodynamicznie pacjentów leczenie lizynoprylem należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od wystąpienia zawału serca. Pierwsza, jednorazowa, dobową dawkę lizynoprylu wynosi 5 mg podawane doustnie. Po kolejnych 24 godzinach od pierwszej dawki należy podać 5 mg, a po 48 godzinach dawkę 10 mg. Następnie należy kontynuować podawanie lizynoprylu w dawce 10 mg raz na dobę przez 6 tygodni. W skojarzeniu z lizynoprylem należy podawać (jeśli nie ma przeciwwskazań do ich stosowania u danego pacjenta) leki zwykle stosowane w zawałe serca: przeciwzakrzepowe, zapobiegające agregacji płytek, beta-adrenolityczne. Pacjenci z niskim ciśnieniem skurczowym krwi (≤ 120 mmHg) powinni na początku leczenia lub przez 3 pierwsze dni od wystąpienia zawału otrzymywać mniejszą dawkę dobową lizynoprylu, wynoszącą 2,5 mg (patrz punkt 4.4).

W przypadku, gdy w czasie 6 tygodni podawania lizynoprylu wystąpi niedociśnienie (ciśnienie skurczowe mniejsze niż lub równe 100 mmHg), jednorazową dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć do 5 mg lub 2,5 mg na dobę.

Jeśli wystąpi długotrwałe i nasilone niedociśnienie (ciśnienie skurczowe mniejsze niż 90 mmHg występujące dłużej niż 1 godzinę) produkt leczniczy PRINIVIL należy odstawić.

Leczenie dawkami podtrzymującymi trwa 6 tygodni. U pacjentów, u których wystąpią objawy niewydolności serca, należy kontynuować leczenie produktem leczniczym PRINIVIL stosując dawkowanie jak w niewydolności serca (patrz punkt 4.2). PRINIVIL można stosować w skojarzeniu z nitrogliceryną podawaną dożylnie lub przezskórną.

Dostosowanie dawki 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) leczenie lizynoprylem należy rozpoczynać z dużą ostrożnością.

Nie ustalono zasad dawkowania lizynoprylu u pacjentów z ostrym zawałem serca i współwystępującą ciężką niewydolnością nerek.

Nefropatia cukrzycowa

U pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą insulinozależną (typu 2), jednorazowa, początkowa dobową dawką produktu leczniczego PRINIVIL, zazwyczaj wynosi 10 mg. Natomiast wielkość podtrzymującej dawki dobowej należy tak ustalić, aby obniżyć rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji siedzącej do wartości zalecanych obecnie u tych pacjentów.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Ponieważ lizynopryl jest wydalany z moczem, u pacjentów z niewydolnością nerek wielkość dawki dobowej należy dostosować do wartości klirensu kreatyniny (tabela poniżej). Wielkość dawki podtrzymującej i (lub) przerwy między dawkami należy dostosować do wartości ciśnienia tętniczego.

Dawki początkowe produktu leczniczego PRINIVIL u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek	
Klirens kreatyniny [ml/min]	Początkowa dawka dobową [mg]
$\leq 70 > 30$	5 – 10
$\leq 30 \geq 10$	2,5 – 5
< 10 (także pacjenci poddawani dializie)*	2,5

*Patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Pacjenci poddawani hemodializie.

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

Lizynopryl jest eliminowany z osocza krwi w czasie hemodializy. Pacjentom poddawany dializie należy podać odpowiednią dawkę dobową lizynoprylu po zabiegu dializy (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u dzieci

Doświadczenie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku powyżej 6 lat z nadciśnieniem tętniczym jest ograniczone, lecz nie ma doświadczenia dotyczącego 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 u dzieci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 5.2).

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Działanie lizynoprylu podawanego w takich samych dawkach pacjentom w podeszłym wieku i młodszym jest bardzo podobne, ale wykazano, że u pacjentów w podeszłym wieku maksymalne stężenie lizynoprylu w surowicy krwi było około dwukrotnie większe niż u pacjentów młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku należy z dużą ostrożnością zwiększać dawki lizynoprylu.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na lizynopryl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- obrzęk naczynioruchowy spowodowany w przeszłości leczeniem inhibitorem konwertazy angiotensyny,
- wrodzony (idiopatyczny) obrzęk naczynioruchowy,
- ciąża, karmienie piersią,
- jednoczesne stosowanie produktu leczniczego PRINIVIL z produktami zawierającymi aliskiren

- jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1),
- stosowanie produktu leczniczego PRINIVIL w skojarzeniu z inhibitorem neprylizyny (np. sakubitryl). Nie należy podawać produktu leczniczego PRINIVIL w ciągu 36 godzin przed zastosowaniem lub po zastosowaniu produktu sakubitryl + walsartan, zawierającego inhibitor neprylizyny (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawowe niedociśnienie

Objawowe niedociśnienie występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przyjmujących lizynopryl prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia objawowego jest większe w przypadku zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej spowodowanej np.: stosowaniem leków moczopędnych, diety ubogo sodowej, dializ, biegunkami lub wymiotami (patrz także punkt 4.5 oraz 4.8). Objawowe niedociśnienie obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca, ze współistniejącą niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek. Niedociśnienie występowało najczęściej u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, przyjmujących duże dawki leków moczopędnych (np. 80 mg lub więcej furosemidu na dobę), hiponatremią lub czynnościowymi zaburzeniami nerek. W takich przypadkach należy często kontrolować wartości ciśnienia tętniczego krwi na początku stosowania leku i po każdej zmianie dawki lizynoprylu i (lub) leku moczopędnego.

Podobne środki ostrożności należy zastosować u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub ze zwężeniem tętnic zaopatrujących mózg, gdyż nadmierne obniżenie ciśnienia krwi może wywołać zawał mięśnia sercowego lub niedokrwienie mózgu.

Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć poziomo, z uniesionymi nogami i w razie potrzeby podać we wlewie dożylnym 0,9% roztwór chlorku sodu. Hipotonia przemijająca po zwiększeniu objętości krwi krążącej nie wymaga odstawienia lizynoprylu.

Po podaniu lizynoprylu pacjentom z zastoinową niewydolnością serca i prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi może wystąpić obniżenie ciśnienia tętniczego.

W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia należy zmniejszyć dawkę lub odstawić lizynopryl.

Zwężenie zastawki aortalnej i (lub) kardiomiopatia przerostowa

Inhibitory konwertazy angiotensyny, podobnie jak inne leki rozszerzające naczynia, należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu krwi z lewej komory.

Niedociśnienie u pacjentów we wczesnej fazie zawału serca

Nie należy rozpoczynać leczenia lizynoprylem pacjentów we wczesnym okresie zawału serca, u których występuje zwiększone ryzyko ostrych zaburzeń hemodynamicznych wywołanych stosowaniem leków rozszerzających naczynia krwionośne. Dotyczy to pacjentów z objawami wstrząsu kardiogenego oraz tych, u których skurczowe ciśnienie tętnicze nie jest większe niż 100 mmHg. Pacjentom, u których w pierwszych trzech dniach od wystąpienia zawału serca ciśnienie skurczowe krwi nie jest większe niż 120 mmHg należy podawać mniejszą jednorazową dawkę lizynoprylu, wynoszącą 2,5 mg na dobę.

Dobowe dawki podtrzymujące u tych pacjentów należy zmniejszyć do 5 mg, a w przypadku, gdy ciśnienie skurczowe krwi nie jest większe niż 100 mmHg, należy podawać 2,5 mg lizynoprylu na dobę. W przypadku nasilonego i długotrwałego niedociśnienia - skurczowe ciśnienie tętnicze mniejsze niż 90 mmHg występujące dłużej niż 1 godzinę – lizynopryl należy odstawić.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i ciężką niewydolnością serca, zahamowanie aktywności

układu regulacyjnego renina-angiotensyna-aldosteron spowodowane podawaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny może nasilić te zaburzenia. W takich przypadkach występowała zmniejszona diureza i narastające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, które zwykle przemijały bez leczenia po odstawieniu lizynoprylu. Występowała również, zwykle przemijająca, ostra niewydolność nerek.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy doprowadzającej krew do jedynej nerki, leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, przemijające po odstawieniu lizynoprylu. Zwiększenie stężeń mocznika i kreatyniny zwykle występuje u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem samoistnym następowało umiarkowane zwiększenie stężeń mocznika i kreatyniny w surowicy, które najczęściej przemijało bez leczenia po odstawieniu lizynoprylu. Opisane zaburzenia występowały częściej u pacjentów, którym jednocześnie podawano lek moczopędny, lub u których przed leczeniem lizynoprylem występowały zaburzenia czynności nerek. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lub odstawić lek moczopędny i (lub) lizynopryl.

Neutropenia, agranulocytoza

U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny opisywano neutropenię lub agranulocytozę, które częściej występowały u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub chorobami naczyń z grupy kolagenoz.

Wystąpienie gorączki, bólu gardła, lub powiększenie węzłów chłonnych u pacjentów leczonych lizynoprylem może być spowodowane leukopenią. Należy odpowiednio często oceniać obraz morfologii krwi.

Reakcje nadwrażliwości, obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych lizynoprylem lub innymi inhibitorami konwertazy angiotensyny, obserwowano rzadko obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni, i (lub) krtani. Obrzęk może wystąpić w każdym okresie leczenia. Należy wówczas natychmiast odstawić lizynopryl i zastosować leczenie w szpitalu do czasu całkowitego ustąpienia objawów, ale nie krócej niż przez 12–24 godziny.

Nawet w przypadkach, gdy stwierdza się jedynie obrzęk języka bez objawów niewydolności oddechowej, może być konieczna dłuższa obserwacja pacjenta, ponieważ zastosowanie leków przeciwhistaminowych i glikokortykosteroidów może nie wystarczyć. Zgłaszano bardzo rzadko przypadki zgonów z powodu obrzęku naczynioruchowego z towarzyszącym obrzękiem krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani istnieje prawdopodobieństwo niedrożności dróg oddechowych, zwłaszcza jeśli przebyli w przeszłości operację dróg oddechowych. Należy niezwłocznie zastosować leczenie polegające na podskórnym podaniu od 0,3 ml do 0,5 ml adrenaliny w stężeniu 1:1000 w celu zapewnienia drożności dróg oddechowych. Stwierdzono, że u pacjentów rasy czarnej leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny obrzęk naczynioruchowy występuje częściej.

U pacjentów, u których kiedykolwiek w przeszłości wystąpił obrzęk naczynioruchowy niezwiązany ze stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny, występuje zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (patrz także punkt 4.3).

U pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone inhibitorem konwertazy angiotensyny i inhibitorem mTOR (*ang. mTOR, mammalian target of rapamycin*) (np. temsyrolimus, syrolimus, ewerolimus) może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego.

U pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone inhibitorem konwertazy angiotensyny i inhibitorem neprylizyny może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.5).

U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny i poddawanych zabiegowi aferezy lipoprotein o małej gęstości z zastosowaniem siarczanu dekstranu, rzadko występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Po tymczasowym odstawieniu inhibitora konwertazy angiotensyny przed każdym zabiegiem aferezy reakcje rzekomoanafilaktyczne nie występowały.

Żółtaczką cholestatyczną, piorunujące zapalenie wątroby

U pacjentów przyjmujących inhibitory konwertazy angiotensyny może sporadycznie wystąpić zespół zaburzeń rozpoczynających się żółtaczką cholestatyczną, po której występuje zagrażające życiu piorunujące zapalenie wątroby. Patomechanizm zespołu jest nieznan. W przypadku wystąpienia żółtaczki lub zwiększonej aktywności aminotranferaz wątroby należy odstawić produkt leczniczy PRINIVIL i kontrolować czynność wątroby do czasu ustąpienia zaburzeń.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas odczulania jadem owadów błonkoskrzydłych

Sporadycznie u pacjentów otrzymujących inhibitory konwertazy angiotensyny i jednocześnie odczulanych jadem owadów błonkoskrzydłych mogą wystąpić zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Opisano dwa przypadki, w których po tymczasowym odstawieniu inhibitora konwertazy angiotensyny reakcje rzekomoanafilaktyczne nie wystąpiły, ale pojawiły się ponownie po nieumyślnym podaniu leku z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Pacjenci poddawani hemodializoterapii

Występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych opisywano u pacjentów leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny poddawanych jednocześnie hemodializom z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności (np. AN69). U pacjentów tych należy zastosować inny typ błon dializacyjnych lub odpowiednio wcześniej odstawić inhibitor konwertazy angiotensyny i zastosować inne leczenie.

Hiperkaliemia

Do czynników ryzyka rozwoju hiperkaliemii zalicza się niewydolność nerek, cukrzycę i jednoczesne przyjmowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktonu, eplerenonu, triamterenu czy amiloridu), suplementów potasu czy substytutów soli zawierających potas.

Przyjmowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas czy substytutów soli zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, może prowadzić do istotnego podwyższenia stężenia potasu w surowicy krwi. Hiperkaliemia może być przyczyną poważnych, czasami zagrażających życiu, zaburzeń rytmu serca.

W przypadku, gdy zastosowanie produktu leczniczego PRINIVIL jednocześnie z którymkolwiek z wymienionych wyżej produktów uznane zostanie za właściwe, należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi.

Hipoglikemia

Pacjentów z cukrzycą przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę, którzy rozpoczęli leczenie inhibitorem ACE, należy poinformować o konieczności ścisłej kontroli pod kątem występowania hipoglikemii, zwłaszcza w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu stosowania skojarzonego leczenia.

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny może wystąpić suchy, nasilający się w nocy przewlekły kaszel, który ustępuje po odstawieniu leku. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy brać pod uwagę kaszel wywołany stosowaniem inhibitora konwertazy angiotensyny (patrz także punkt 4.8).

Zabiegi chirurgiczne i znieczulenie ogólne

Lizynopryl poprzez zahamowanie syntezy angiotensyny II i kompensacyjne uwolnienie reniny zaburza czynność układu regulacyjnego renina-angiotensyna-aldosteron, co u pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu lub rozległym zabiegom chirurgicznym zwiększa ryzyko

wystąpienia niedociśnienia. Niedociśnienie należy leczyć i zapobiegać jej wystąpieniu zwiększając objętość krwi krążącej.

Stężenie potasu w surowicy

W badaniach klinicznych stężenie potasu zwykle było prawidłowe, jednak w niektórych przypadkach wystąpiła hiperkaliemia (stężenie potasu w surowicy większe niż 5,7 mEq/L).

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia i niewydolności serca hiperkaliemia była przyczyną odstawienia lizynoprylu u 0,1% pacjentów z nadciśnieniem oraz u 0,6% leczonych z powodu zastoinowej niewydolności serca. Do czynników ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą: niewydolność nerek, cukrzyca, jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktonu, eplerenonu, triamterenu lub amiloridu), podawanie suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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

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

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

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie stwierdzono zależności między wiekiem, skutecznością działania i bezpieczeństwem stosowania lizynoprylu. Jeżeli u pacjentów w podeszłym wieku występują zaburzenia czynności nerek, należy dostosować dawkę początkową produktu leczniczego PRINIVIL do klirensu kreatyniny (patrz tabela w punkcie 4.2).

Dawki podtrzymujące należy dostosować do wartości ciśnienia tętniczego.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku powyżej 6 lat z nadciśnieniem tętniczym jest ograniczone, lecz nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania w innych wskazaniach (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pokarm: obecność pokarmu nie wpływa na biodostępność lizynoprylu.

Leki moczopędne: jednoczesne stosowanie lizynoprylu i leków moczopędnych powoduje nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego (patrz także punkt 4.4 oraz 4.2).

Sól kuchenna: nadmierne spożycie soli może osłabić przeciwnadciśnieniowe działanie lizynoprylu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym także selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory COX-2), mogą spowodować osłabienie działania leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych. Z tego względu NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2, mogą osłabiać działanie hipotensyjne antagonistów receptora angiotensyny II lub inhibitorów ACE. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. u pacjentów w podeszłym wieku lub

osób, u których stwierdza się zmniejszenie objętości płynów ustrojowych, w tym leczonych lekami moczopędnymi) przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym również selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2, jednoczesne podawanie antagonistów receptora angiotensyny II lub inhibitorów konwertazy angiotensyny może powodować nasilenie zaburzeń czynności nerek, w tym prawdopodobną ostrą niewydolność nerek. Wpływ ten jest zwykle odwracalny. Dlatego też, należy zachować ostrożność, stosując leczenie skojarzone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron

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

Inne produkty lecznicze

Sole litu: lizynopryl może spowalniać wydalanie litu. Dlatego jeśli konieczne jest podawanie soli litu, należy regularnie kontrolować stężenie litu w surowicy i w razie potrzeby zmniejszyć jego dawkę.

Leki zawierające potas i leki moczopędne oszczędzające potas: (Patrz także punkt 4.4) Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Jeżeli jednoczesne stosowanie lizynoprylu i któregośkolwiek z wymienionych powyżej leków jest konieczne, należy zachować ostrożność, i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Podawanie lizynoprylu jednocześnie z lekiem moczopędnym powodującym utratę potasu może zapobiegać hipokaliemii wywołanej stosowaniem leku moczopędnego.

Leki immunosupresyjne: (leki cytotoksyczne, glikokortykosteroidy działające ogólnoustrojowo) zwiększają ryzyko wystąpienia leukopenii.

Środki stosowane w znieczuleniu ogólnym: środki do znieczulenia ogólnego nasilają działanie przeciwnadciśnieniowe lizynoprylu. Może wystąpić niedociśnienie.

Stosując lizynopryl jednocześnie z azotanami, nie stwierdzono istotnych niekorzystnych objawów interakcji klinicznych. Podczas stosowania lizynoprylu jednocześnie z propranololem, digoksyną lub hydrochlorotiazidem nie występowały istotne interakcje farmakokinetyczne.

Leki przeciwcukrzycowe

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na to, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulin, doustnych leków przeciwcukrzycowych) może spowodować nasilenie działania hipoglikemizującego i wiązać się z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Wydaje się, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego zjawiska jest większe w okresie pierwszych kilku tygodni leczenia skojarzonego, a także u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. W przypadku pacjentów z cukrzycą przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę należy ściśle monitorować kontrolę glikemii pod kątem występowania hipoglikemii, szczególnie w pierwszym miesiącu leczenia inhibitorem ACE.

Sole złota

Rzadko zgłaszano występowanie reakcji z objawami jak po podaniu azotanów (zaczernienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie) u pacjentów leczonych solami złota w iniekcjach (sodu aurotiojabłczan) jednocześnie z inhibitorem ACE, w tym także lizynoprylem.

Inhibitory mTOR (ang. mTOR, mammalian target of rapamycin)

U pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitor mTOR (np. temsyrolimus, syrolimus, ewerolimus)

może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Inhibitory neprylizyny

U pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitor neprylizyny (np. sakubitryl) może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu leczniczego PRINIVIL nie należy podawać kobietom w okresie ciąży, zaś u kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badanie w kierunku ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące produkt leczniczy PRINIVIL powinny stosować skuteczną antykoncepcję. Jeżeli w czasie leczenia okaże się, że pacjentka jest w ciąży, należy odstawić lek i zmienić sposób leczenia. Nie zaleca się stosowania lizynoprylu w okresie ciąży. W przypadku jej stwierdzenia należy natychmiast przerwać stosowanie lizynoprylu.

Na podstawie wyników opublikowanego retrospektywnego badania epidemiologicznego stwierdzono że u niemowląt, których matki przyjmowały inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży, ryzyko wystąpienia poważnych wrodzonych wad rozwojowych jest większe niż u dzieci, których matki w pierwszym trymestrze ciąży nie stosowały inhibitorów ACE. Liczba przypadków wad wrodzonych jest niewielka, a wyniki tego badania jak dotąd nie zostały powtórzone.

Inhibitory konwertazy angiotensyny podawane w drugim lub trzecim trymestrze ciąży mogą powodować zaburzenia rozwoju i śmierć płodów lub noworodków. Stosowanie leków z tej grupy było związane z występowaniem u płodów lub u noworodków hipotonii, niewydolności nerek, hiperkaliemii i (lub) hipoplazji kości czaszki u noworodków. Występujące u matki małowodzie, będące prawdopodobnie objawem upośledzenia czynności nerek u płodu, może powodować przykurcze kończyn, deformacje twarzoczaszki i niedorozwój płuc.

Narażenie na inhibitory konwertazy angiotensyny w pierwszym trymestrze ciąży nie powodowało wyżej wymienionych zaburzeń, jednak może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych.

W rzadkich przypadkach, w których istnieje konieczność leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny w okresie ciąży, należy wykonywać seryjne badania ultrasonograficzne w celu oceny ilości płynu owodniowego. W przypadku wykrycia małowodzia, należy przerwać leczenie produktem leczniczym PRINIVIL, chyba że leczenie ratuje życie matce. Pacjentki i lekarze powinni być świadomi, że małowodzie może nastąpić już po wystąpieniu nieodwracalnych uszkodzeń płodu.

Noworodki, których matki przyjmowały produkt leczniczy PRINIVIL, należy uważnie obserwować z powodu ryzyka wystąpienia niedociśnienia, skąpomoczu i hiperkaliemii. Lizynopryl, który przenika przez łożysko, jest usuwany z krążenia noworodka podczas dializy otrzewnowej, co daje pewne korzyści kliniczne. Teoretycznie, może też być usunięty z organizmu podczas transfuzji wymiennej.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy lizynopryl przenika do mleka ludzkiego. Produktu leczniczego PRINIVIL nie należy stosować w okresie karmienia piersią. Jeżeli leczenie takie jest konieczne, kobieta powinna zrezygnować z karmienia dziecka piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przyjmowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, podobnie jak innych leków przeciwnadciśnieniowych, może wywołać niedociśnienie objawiające się np.: zawrotami głowy, zaburzeniami widzenia, omdleniami, które zaburzają sprawność psychofizyczną. Działanie takie zwykle jest nasilone na początku leczenia i po spożyciu alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane i zgłoszone podczas leczenia produktem leczniczym PRINIVIL oraz innymi inhibitorami ACE, które 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, małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza (patrz punkt 4.4), niedokrwistość hemolityczna, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, choroby autoimmunologiczne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: hipoglikemia

Częstość nieznana: dna

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne

Często: zawroty głowy, ból głowy

Niezbyt często: zaburzenia nastroju, parestezja, zawroty głowy, zaburzenia smaku, zaburzenia snu

Rzadko: dezorientacja

Częstość nieznana: obniżone libido, depresja, senność, udar

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe

Często: objawy ortostatyczne (w tym niedociśnienie)

Niezbyt często: zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego obniżenia ciśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4), kołatanie serca, tachykardia, objaw Raynauda

Częstość nieznana: dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel

Niezbyt często: zapalenie błony śluzowej nosa

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli, zapalenie zatok

Częstość nieznana: uczucie duszności, nacieki w płucach, zapalenie krtani, zapalenie oskrzeli, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból gardła

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, wymioty

Niezbyt często: nudności, ból brzucha i niestrawność

Rzadko: suchość błony śluzowej jamy ustnej

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki, obrzęk naczynioruchowy jelit, zapalenie wątroby (wątrobowokomórkowe lub cholestatyczne), żółtaczką i niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4)

Częstość nieznana: anoreksja, zaparcie, wzdęcie

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka, świąd

Rzadko: nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy: obrzęk twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4), pokrzywka, łysienie

Bardzo rzadko: nadmierna potliwość, pęcherzyca, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa i Johnsona, rumień wielopostaciowy

Częstość nieznana: nadwrażliwość na światło, chłoniak rzekomy skóry

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zaburzenia czynności nerek

Rzadko: mocznica, ostra niewydolność nerek
Bardzo rzadko: skąpomocz lub bezmocz
Częstość nieznana: zakażenie dróg moczowych

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: impotencja
Rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: zmęczenie, osłabienie
Bardzo rzadko: ciężki ból brzucha
Częstość nieznana: ból w klatce piersiowej, zaczerwienienie, omdlenie

Zaburzenia endokrynologiczne

Częstość nieznana: zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: niewyraźne widzenie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: ból pleców, ból stawów, kurcze mięśni, ból barku

Badania diagnostyczne

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

Zgłaszano zespół obejmujący jedno lub więcej z następujących objawów: gorączkę, zapalenie naczyń, ból mięśni, ból lub zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), zwiększenie szybkości opadania krwinek czerwonych (OB), eozynofilię i leukocytozę, wysypkę, nadwrażliwość na światło lub inne objawy skórne.

Dane z badań klinicznych dotyczące bezpieczeństwa stosowania wskazują, że u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym lizynopryl jest na ogół dobrze tolerowany, a profil bezpieczeństwa w tej grupie wiekowej jest porównywalny do obserwowanego u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i spowodowane tym zaburzenia. W przypadku wystąpienia należy podać we wlewie dożylnym 0,9% roztwór chlorku sodu. Korzystne może być zastosowanie angiotensyny II. Lizynopryl można usunąć z krwi za pomocą hemodializy (patrz także punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, Pacjenci poddawani hemodializie).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny; kod ATC: C09AA03

Lizynopryl jest syntetycznym związkiem peptydowym stosowanym doustnie, który hamuje aktywność konwertazy angiotensyny u ludzi i zwierząt. Konwertaza angiotensyny jest enzymem przekształcającym angiotensynę I w angiotensynę II, która działa silnie naczynioskurczowo i zwiększa ciśnienie tętnicze krwi. Angiotensyna II zwiększa także wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy. Hamowanie aktywności konwertazy angiotensyny powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu krwi i zmniejszenie wydzielania aldosteronu, co może być przyczyną niewielkiego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i prawidłową czynnością nerek leczonych wyłącznie lizynoprylem przez 24 tygodnie, średnie zwiększenie stężenia potasu w surowicy było mniejsze niż 0,1 mEq/l. Jednak u około 10% pacjentów stwierdzono zwiększenie stężenia potasu w surowicy o ponad 0,5 mEq/l, zaś u prawie 6% - zmniejszenie o ponad 0,5 mEq/l, w porównaniu z wartościami prawidłowymi (normokaliemia). U pacjentów leczonych lizynoprylem w skojarzeniu z lekiem moczopędnym z grupy tiazydów nie stwierdzano istotnych zmian stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Podawanie lizynoprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powodowało zmniejszenie ciśnienia tętniczego mierzonego w pozycji leżącej i stojącej, bez odruchowej tachykardii. Zazwyczaj nie występowało niedociśnienie ortostatyczne, ale może ono częściej występować u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) hiponatremią (patrz punkt 4.4).

U większości pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych działanie przeciwnadciśnieniowe rozpoczynało się po 1-2 godzinach od doustnego podania pojedynczej dawki lizynoprylu; maksymalne zmniejszenie ciśnienia krwi występowało po sześciu godzinach.

U niektórych pacjentów oczekiwane obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może wystąpić po dwóch tygodniach leczenia. Lek podawany w zalecanych dawkach raz na dobę działa przeciwnadciśnieniowo przez 24 godziny. Produkt leczniczy PRINIVIL jest także skuteczny w czasie długotrwałego leczenia. Nagłe odstawienie lizynoprylu nie powodowało gwałtownego zwiększenia ciśnienia krwi i istotnego zwiększenia ciśnienia powyżej wartości występujących przed leczeniem. Badania hemodynamiczne przeprowadzone u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym wykazały, że zmniejszenie ciśnienia krwi było spowodowane zmniejszeniem oporu przepływu krwi przez tętnice obwodowe, któremu niekiedy towarzyszyły niewielkie zmiany objętości wyrzutowej serca lub częstości rytmu serca. W badaniu klinicznym pacjentów z nadciśnieniem, których leczono lizynoprylem, wystąpiło zwiększenie przepływu krwi przez nerki bez zmian wartości przesączania kłębuszkowego.

Lizynopryl podawany w zwykle stosowanych jednorazowych dawkach dobowych wynoszących od 20 mg do 80 mg działał równie skutecznie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku (65 lat lub starszych) oraz u młodszych pacjentów. W badaniach klinicznych wiek pacjentów nie wpływał na bezpieczeństwo stosowania lizynoprylu.

W badaniu klinicznym z udziałem 115 dzieci w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym, pacjenci o masie ciała mniejszej niż 50 kg otrzymywali lizynopryl w dawce 0,625 mg, 2,5 mg lub 20 mg raz na dobę, a pacjenci o masie ciała 50 kg lub większej otrzymywali lizynopryl w dawce 1,25 mg, 5 mg lub 40 mg raz na dobę. Pod koniec 2 tygodnia lizynopryl podawany raz na dobę obniżył ciśnienie tętnicze w sposób zależny od dawki, ze stałą skutecznością przeciwnadciśnieniową potwierdzoną dla dawek większych niż 1,25 mg.

Wpływ ten został potwierdzony w fazie odstawiania produktu leczniczego, w której ciśnienie rozkurczowe u pacjentów włączonych losowo do grupy placebo zwiększyło się o około 9 mmHg więcej niż u pacjentów włączonych losowo do grupy otrzymującej średnie i duże dawki lizynoprylu. Zależne od dawki działanie przeciwnadciśnieniowe lizynoprylu było stałe w wielu podgrupach

demograficznych utworzonych na podstawie wieku, stadium w skali Tannera, płci i rasy.

Wykazano, że lizynopryl był dobrze tolerowany i zmniejszał ciśnienie krwi u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z niewydolnością serca leczonych glikozydami naparstnicy i lekami moczopędnymi stosowanie lizynoprylu powodowało zmniejszenie oporu przepływu przez tętnice obwodowe i obniżenie ciśnienia krwi. Stwierdzono zwiększenie frakcji wyrzutowej i rzutu serca bez odruchowej tachykardii, zmniejszenie ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych, zwiększenie tolerancji wysiłkowej oraz zmniejszenie nasilenia niewydolności serca według kryteriów *New York Heart Association*. Wymienione działania lizynoprylu występowały w czasie długotrwałego stosowania. Lizynopryl podawany pacjentom z niewydolnością serca w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej od 5 mg do 20 mg był skuteczny i dobrze tolerowany przez pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów młodszych.

Badanie GISSI-3 (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico*) było wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem klinicznym, w którym brało udział 19 394 pacjentów z zawałem serca w fazie ostrej, leczonych w oddziałach kardiologicznych. Celem badania było określenie skutków krótkotrwałego (6 tygodni) leczenia lizynoprylem, azotanami, ich mieszaniną, lub brakiem takiego leczenia, na przeżywalność w ciągu 6 tygodni oraz na przeżywalność i występowanie znacznego upośledzenia czynności serca w okresie 6 miesięcy od wystąpienia zawału serca. Pacjenci z ostrym zawałem serca i wydolni hemodynamicznie (bez cech wstrząsu kardiogenego) byli w pierwszych 24 godzinach od wystąpienia zawału przydzielani losowo wg schematu czynnikowego 2 x 2 do jednej z czterech grup, które różniły się sposobem leczenia. Leczenie pacjentów w wszystkich grupach trwało 6 tygodni, ale pacjenci z grupy 1. otrzymywali tylko lizynopryl (n=4811), z grupy 2. otrzymywali tylko azotany (n=4869), z grupy 3. otrzymywali lizynopryl i azotany (n=4841).

Grupa 4. była grupą kontrolną, do której należało 4843 pacjentów leczonych w sposób zwykle stosowany w zawałe serca (stosowano leki fibrynolityczne u 72%, przeciwwagregacyjne u 84%, beta-adrenolityczne u 32% pacjentów).

Protokół badania wykluczał udział w badaniu pacjentów z niedociśnieniem (ciśnienie skurczowe ≤ 100 mmHg), ciężką niewydolnością serca, wstrząsem kardiogenym oraz z zaburzeniem czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl i (lub) białkomocz > 500 mg/24 godz.). Podawane dawki lizynoprylu były dostosowywane do wartości ciśnienia tętniczego pacjenta (patrz punkt 4.2).

Leczenie trwało 6 tygodni, z wyjątkiem sytuacji, gdy istniały wskazania do jego kontynuacji. Najważniejszymi celami badania były: określenie śmiertelności całkowitej w ciągu 6 tygodni leczenia oraz podsumowanie wyników leczenia w okresie 6 miesięcy: liczby zgonów, liczby pacjentów z późną (w 4. dobie) niewydolnością serca lub znacznym uszkodzeniem lewej komory zdefiniowanym jako frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$ lub wskaźnik akineza/dyskineza $\geq 45\%$. U pacjentów otrzymujących przez 6 tygodni tylko lizynopryl (grupa 1.) lub lizynopryl w połączeniu z azotanami (grupa 3.) – obie grupy = 9646, występowało o 11% mniejsze ryzyko zgonu [2p (dwustronne) = 0,04] niż u pacjentów nieleczonych lizynoprylem (należących do grupy 2. i 4., obie grupy = 9672), odpowiednio 6,4% i 7,2%.

Liczne odstępstwa od protokołu wykluczają możliwość formułowania wniosków dotyczących drugiego z pierwszoplanowych celów badania.

U pacjentów z ostrym zawałem serca leczonych lizynoprylem częściej niż w grupie kontrolnej (odpowiednio o 9% i 3,7%) występowała długotrwała hipotonia (ciśnienie skurczowe < 90 mmHg trwające dłużej niż 1 godzinę) i zaburzenia czynności nerek (odpowiednio 2,4% i 1,1%) w okresie pobytu w szpitalu i po 6 tygodniach (wzrost stężenia kreatyniny powyżej 3 mg/dl lub podwojenie albo więcej niż podwojenie wartości stężeń kreatyniny w porównaniu do występujących przed leczeniem).

Konwertaza angiotensyny występuje także w śródbłonku naczyń. Stwierdzona zwiększona aktywność tego enzymu u pacjentów z cukrzycą powoduje zwiększenie wytwarzania angiotensyny II i nasilenie rozkładu rozszerzającej naczynia krwionośne bradykininy, co zwiększa zaburzenia czynności śródbłonka wywołane przez hiperglikemię. Inhibitory konwertazy angiotensyny (także lizynopryl) hamują wytwarzanie angiotensyny II i rozkład bradykininy, zapobiegając nasileniu zaburzeń czynności śródbłonka. Wpływ lizynoprylu na współczynnik wydalania albumin w moczu i progresję retinopatii u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem jest związany z działaniem przeciwnadciśnieniowym i bezpośrednim działaniem na śródbłonki naczyń nerek oraz siatkówki. Leczenie lizynoprylem pacjentów z cukrzycą nie powoduje zwiększenia częstości występowania stanów hipoglikemicznych i nie wpływa na działanie leków przeciwcukrzycowych, czego dowodem jest brak wpływu na stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}).

Podwójna blokada układu RAA

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

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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. Badaniami klinicznymi stwierdzono, że około 25% przyjętej doustnie dawki lizynoprylu wchłania się z przewodu pokarmowego, przy czym na wchłanianie leku nie ma wpływu obecność pokarmu.

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 lizynoprylu 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 podawano przez 7 dni pojedynczą dawkę dobową lizynoprylu wynoszącą 5 mg: 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 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 wystąpienia maksymalnego stężenia i niekiedy wydłużenie czasu, po którym w surowicy występowały stężenia stacjonarne leku (patrz punkt 4.2).

Dzieci

Profil farmakokinetyczny lizynoprylu badano u 29 dzieci w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym, z GFR większym niż 30 ml/min/1,73 m². Po podaniu dawek od 0,1 do 0,2 mg/kg maksymalne stężenie lizynoprylu w osoczu w stanie stacjonarnym wystąpiło po 6 godzinach, a stopień wchłaniania, oceniony na podstawie odzysku z moczu wyniósł około 28%. Wartości te są podobne do wyników uzyskanych wcześniej u dorosłych.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania u szczurów wykazały, że lizynopryl w niewielkich ilościach przenika przez barierę krew – mózg. Podawanie szczurom wielokrotnych dawek lizynoprylu nie powodowało kumulacji leku w tkankach organizmu.

W badaniach u myszy i szczurów wartość LD₅₀ po podaniu doustnym lizynoprylu była większa niż 20 g/kg mc. Po podaniu lizynoprylu znakowanego ¹⁴C stwierdzono występowanie aktywności promieniotwórczej w mleku karmiących samic szczura. Po podaniu znakowanego leku ciężarnym samicom szczura stwierdzono występowanie aktywności promieniotwórczej w łożysku, ale nie stwierdzono jej w płodach. Stwierdzono dużą rozpiętość pomiędzy dawkami leczniczymi dla pacjentów i dawkami toksycznymi dla zwierząt. Stosunek nietoksycznej dawki dla psów (5 mg/kg mc. na dobę) do jednorazowej dawki dobowej zalecanej dla ludzi wynoszącej 40 mg na dobę był większy od 6. (pies jest gatunkiem wrażliwym na działanie inhibitorów konwertazy). Główne objawy działania toksycznego na psy były spowodowane zaburzeniem czynności nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny w surowicy), któremu niekiedy towarzyszyła degeneracja kanalików nerkowych. Degeneracja kanalików nerkowych nie występowała u szczurów, mimo zwiększenia w surowicy stężeń azotu mocznikowego. Zaburzenia czynności nerek prawdopodobnie były spowodowane azotemią przednerkową zależną od działania farmakologicznego lizynoprylu na nerkę. Podawanie wlewów dożylnych 0,9% roztworu soli osłabiało lub zapobiegało wystąpieniu opisanych powyżej działań toksycznych lizynoprylu u szczurów oraz psów, co także potwierdza, że toksyczność jest związana z mechanizmem działania leku.

Nie ma dowodów dotyczących rakotwórczego działania lizynoprylu podawanego przez 105 tygodni szczurom płci męskiej i żeńskiej w dawkach do 90 mg/kg mc. na dobę (dawki około 110 razy większe od zalecanych dawek dobowych u ludzi).

Nie stwierdzono działania mutagennego lizynoprylu na drobnoustroje w teście Ames z pobudzeniem metabolicznym lub bez.

Lizynopryl nie wykazywał działania teratogennego u myszy, którym podawano lek od 6. do 15. dnia ciąży w dawkach do 1000 mg/kg mc. na dobę (dawki 1200 razy większe od zalecanych u ludzi). Nie stwierdzono działania fetotoksycznego ani teratogennego u szczurów, którym podawano lizynopryl w dawkach do 300 mg/kg mc. na dobę (dawki 375 razy większe od zalecanych u ludzi) od 6. do 17. dnia ciąży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Prinivil 5 mg

Mannitol, wapnia wodorofosforan jednowodny, skrobia kukurydziana, skrobia żelowana, magnezu stearynian.

Prinivil 10 mg

Mannitol, wapnia wodorofosforan jednowodny, skrobia kukurydziana, skrobia żelowana, magnezu stearynian, żelaza tlenek żółty.

Prinivil 20 mg

Mannitol, wapnia wodorofosforan jednowodny, skrobia kukurydziana, skrobia żelowana, magnezu stearynian, żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czerwony.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Al w tekturowym pudełku.

28 szt. – 2 blistry po 14 szt.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4864, 4865, 4866

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 marca 1995 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 października 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/06/2018