KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİLACE 10 mg tablet

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir tablette 10 mg lisinoprile eşdeğer 10,89 mg lisinopril dihidrat.

Yardımcı maddeler:
Mannitol (E421) 24,01 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.
Beyaz renkli, çentikli (Daha düşük dozdaki tedaviler, 10 mg çentikli tablet ikiye bölünerek alınabilir), düz yuvarlak tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon
Hipertansiyon tedavisi.

Kalp yetmezliği
Hipertansiyon tedavisi.

Akut miyokard infarktüsü
Bir akut miyokard infarktüsünü takiben 24 saat içerisinde hemodinamik olarak stabil hastaların kısa süreli (6 hafta) tedavisi.

Diyabetin renal komplikasyonları
Tip 2 diyabetli ve yeni başlamış nefropatisi olan hipertansif hastalarda renal hastalık tedavisi (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi
Doz hasta profiline ve kan basıncı yanıtına göre bireysel olarak düzenlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Hipertansiyon
Lisinopril monoterapi olarak ya da diğer antihipertansif ilaç sınıflarıyla kombinasyon halinde kullanılabilir. (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Başlangıç dozu

Hipertansiyonlu hastalarda, normal önerilen başlangıç dozu 10 mg'dır. Güçlü renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonuna (özellikle, renovasküler hipertansiyon, tuz ve/veya hacim deplesyonu, kardiyak dekompanzasyon ya da şiddetli hipertansiyon) sahip hastalarda ilk dozun ardından kan basıncı aşırı düşebilir. Bu tip hastalarda 2,5 ila 5 mg'lık bir başlangıç dozu önerilmekte olup, tedavi tıbbi gözetim altında başlatılmalıdır. Renal bozuklukta başlangıç dozunun daha düşük olması gereklidir (Bkz. Tablo 1).

İdame dozu

Normal etkili idame dozajı, günde tek doz olarak verilen 20 mg'dır. Genel olarak, istenen tedavi etkisi belirli bir doz düzeyinde 2 ila 4 haftalık bir dönemde elde edilemezse, doz daha da artırılabilir. Uzun süreli, kontrollü klinik çalışmalarda kullanılan maksimum doz günde 80 mg'dır.

Diüretik tedavisi gören hastalar

Lisinopril ile tedaviye başladıktan sonra semptomatik hipotansiyon ortaya çıkabilir. Bu durum, diüretiklerle tedavi görmekte olan hastalarda daha olasıdır. Bu nedenle, bu hastalarda hacim ve/veya tuz deplesyonu olabileceği için dikkatli olunması önerilir. Mümkün olduğunda diüretik lisinopril ile tedaviye başlamadan 2-3 gün önce kesilmelidir. Diüretik tedavisinin kesilemediği hipertansif hastalarda, lisinopril tedavisi 5 mg dozda başlatılmalıdır. Renal fonksiyon ve serum potasyum düzeyi izlenmelidir. Lisinoprilin takip eden dozları kan basıncı yanıtına göre ayarlanmalıdır. Gerekirse, diüretik tedavisine devam edilebilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Renal yetmezlikte dozun ayarlanması

Renal yetmezliği olan kişilerde dozaj aşağıda Tablo 1'de açıklandığı gibi, kreatinin klerensine göre ayarlanmalıdır.

Tablo 1 Renal yetmezlikte doz ayarlanması

Kreatinin klerensi (ml/dak)	Başlangıç dozu (mg/gün)
< 10 ml/dak. (diyaliz hastaları dahil)	2,5 mg*
10 - 30 ml/dak.	2,5 - 5 mg
31 - 80 ml/dak.	5 - 10 mg

* Uygulama dozajı ve/veya sıklığı kan basıncı yanıtına göre ayarlanmalıdır.

Dozaj kan basıncı kontrol edilene ya da günde maksimum 40 mg olana dek kademeli olarak arttırılabilir.

6-16 yaş arası hipertansif pediyatrik hastalarda kullanım

Önerilen başlangıç dozu, 20 ila <50 kg hastalarda günde bir kere 2,5 mg ve ≥50 kg hastalarda günde bir kere 5 mg'dır. Dozaj bireysel olarak, 20 ila <50 kg hastalarda günlük maksimum 20 mg'a ve ≥50 kg hastalarda günlük maksimum 40 mg'a ayarlanmalıdır. 0,61 mg/kg'ın (ya da 40 mg'ın üzerinde) üzerindeki dozlar pediyatrik hastalarda incelenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.1). Böbrek fonksiyonu azalmış pediyatrik hastalarda, daha düşük bir başlangıç dozu ya da artmış bir doz aralığı uygulanması düşünülmelidir.

Kalp yetmezliği

Semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda, lisinopril diüretik tedavisi ya da uygun olduğunda dijital glikozitleri ya da beta blokerler ile adjuvan tedavi olarak kullanılmalıdır. Lisinopril tedavisine günde bir kere 2,5 mg başlangıç dozu ile başlanmalı ve bu doz, kan basıncının üzerindeki ilk etkiyi belirlemek üzere tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.

Lisinopril dozu aşağıdaki gibi artırılmalıdır:

• En fazla 10 mg'lık artışlarla
• En az 2 haftalık doz aralıklarıyla
• Günde maksimum 35 mg'a kadar hasta tarafından tolere edilen en yüksek doza

Doz ayarlaması hastanın bireysel klinik yanıtına göre yapılmalıdır.
Hiponatreminin eşlik ettiği/etmediği tuz deplesyonu olan hastalar, hipovolemisi olan hastalar ya da etkin diüretik tedavisi gören hastalar gibi semptomatik hipotansiyon açısından risk altında olan hastalarda, mümkünse, lisinopril tedavisine başlamadan önce bu durumlar düzeltilmelidir. Renal fonksiyon ve serum potasyum düzeyi izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Akut miyokard infarktüsü
Hastalar uygun şekilde, trombolitik, aspirin ve beta bloker gibi standart önerilen ilaçlarla tedavi görmelidir. Lisinopril ile birlikte intravenöz ya da transdermal gliseril trinitrat tedavisi kullanılabilir.

Başlangıç dozu (infarktüsü takiben ilk 3 gün)
Lisinopril tedavisine semptomların başlangıcını takiben 24 saat içerisinde başlanmalıdır. Sistolik kan basıncı 100 mmHg'nin altında ise, tedaviye başlanmamalıdır. Lisinopril tedavisine oral olarak uygulanan 5 mg ile başlanır ve tedaviye 24 saat sonra 5 mg, 48 saat sonra 10 mg ve daha sonra günde bir kere 10 mg ile devam edilir.

Tedavinin başlangıcında ya da infarktüsü takiben ilk 3 gün süresince sistolik kan basıncı düşük olan hastalara (120 mmHg ya da daha az) daha düşük (2,5 mg) bir oral doz verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Renal yetmezlik durumunda (kreatinin klerensi <80 ml/dak), başlangıç lisinopril dozu hastanın kreatinin klerensine göre ayarlanmalıdır (Bkz. Tablo 1).

İdame dozu
İdame dozu günde bir kere 10 mg'dır. Hipotansiyon gelişmesi durumunda (sistolik kan basıncı ≤100 mmHg), gerekirse 2,5 mg'lık geçici azaltmalarla 5 mg'lık bir idame dozu uygulanabilir. Hipotansiyon süresi uzadığı takdirde (1 saatten fazla bir süre sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması) lisinopril tedavisi kesilmelidir.

Tedaviye 6 hafta devam edilmeli ve sonra hasta yeniden değerlendirilmelidir. Kalp yetmezliği semptomları gelişen hastalar lisinopril tedavisine devam etmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Diyabetin renal komplikasyonları
Tip 2 diyabetli ve yeni başlamış nefropatisi olan hipertansif hastalarda lisinopril dozu günde bir kez 10 mg olup, gerektiğinde otururken ölçülen diyastolik kan basıncının 90 mmHg altına düşmesi için doz günde bir kez 20 mg'a arttırılabilir.
Renal yetmezliği (kreatinin klerensi <80 ml/dak.) olan hastalarda lisinoprilin başlangıç dozu hastanın kreatinin klerensine göre ayarlanmalıdır (Bkz. Tablo 1).

Uygulama şekli
Lisinopril oral olarak günde tek doz uygulanmalıdır. Günde bir kere alınan diğer tüm ilaçlarda olduğu gibi, lisinopril her gün yaklaşık olarak aynı saatte alınmalıdır. Lisinopril tabletin emilimi besinlerden etkilenmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:
6 yaş üzeri hipertansif çocuklarda sınırlı bir etkililik ve güvenlilik deneyimi olmakla birlikte, diğer endikasyonlarda herhangi bir deneyim mevcut değildir (Bkz. Bölüm 5.1). Lisinopril çocuklarda hipertansiyon dışındaki diğer endikasyonlarda önerilmemektedir.

Lisinopril 6 yaş altı çocuklarda ya da şiddetli böbrek bozukluğu olan çocuklarda önerilmez (GFR < 30 ml/dak/1,73m^2) (Bkz. Bölüm 5.2).

Geriyatrik popülasyon:
Klinik çalışmalarda, ilacın etkililik ya da güvenlilik profilinde yaşa bağlı değişiklikler görülmemiştir. Bununla birlikte, ileri yaş böbrek fonksiyonunda bir azalma ile ilişkili olduğundan, lisinoprilin başlangıç dozunu belirlemek için Tablo 1'de verilen kılavuzlar kullanılmalıdır. Bundan sonra, dozaj kan basıncı yanıtına göre ayarlanmalıdır.

Renal yetmezlik:
Renal yetmezlikte (kreatinin klerensi <80 ml/dak), başlangıç dozu hastanın kreatinin klerensine göre ayarlanmalıdır (bkz. Tablo 1).

Böbrek nakli olan hastalarda kullanımı:
Böbrek nakli olan hastalarda lisinopril uygulamasıyla ilgili deneyim yoktur. Bu nedenle lisinopril ile tedavi önerilmemektedir.

Hepatik yetmezlik:
Veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar
• Lisinopril, yardımcı maddeler ya da diğer anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerine karşı aşırı hassasiyet.
• Diabetes mellitus (tip I ve II) veya orta dereceli ve şiddetli böbrek yetmezliği (GFR< 60 ml/dak/1,73 m^2) olan hastalarda aliskiren içeren ilaçlarla beraber kullanım (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
• Geçmiş ADE inhibitörü tedavisi ile ilişkili anjiyoödem öyküsü.
• Kalıtsal ya da idiyopatik anjiyoödem.
• Gebelikte kontrendikedir.
• RİLACE ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1,73m^2) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Semptomatik hipotansiyon
Semptomatik hipotansiyon, komplikasyonsuz hipertansif hastalarda seyrek görülür. Lisinopril kullanan hipertansif hastalarda, diüretik tedavisi, beslenmedeki tuz kısıtlaması, diyaliz, diyare ya da kusmadan kaynaklanan hacim deplesyonu ya da şiddetli renine bağımlı hipertansiyon varsa, hipotansiyonun oluşması daha olasıdır (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8). Renal yetmezlik olsun/olmasın kalp yetmezliği olan hastalarda, semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir; bu durum daha çok yüksek dozlarda kıvrım diüretik kullanımı, hiponatremi ya da fonksiyonel renal yetmezliğin eşlik ettiği şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkmıştır. Semptomatik hipotansiyon riski artmış olan hastalar tedaviye başlanırken ve doz ayarlanırken yakından izlenmelidir. Benzer uygulamalar, kan basıncında aşırı düşüşün miyokard infarktüsüne ya da serebrovasküler olaya yol açabileceği, iskemik kalp hastalığı ya da serebrovasküler hastalığı olan kişiler için de geçerlidir.

Hipotansiyon geliştiğinde, hasta sırt üstü yatar konuma getirilmeli ve gerekirse, intravenöz serum fizyolojik infüzyonu uygulanmalıdır. Geçici bir hipotansif yanıt daha sonraki dozlar için bir kontrendikasyon olmayıp, hacim genişlemesi ardından kan basıncının yükselmesi sonrasında kolaylıkla verilebilir.

Kan basıncı normal ya da düşük olan bazı kalp yetmezliği hastalarında, lisinopril ile sistemik kan basıncında ek düşüşler görülebilir. Bu, beklenen bir etki olup, genellikle tedaviye son vermek için bir neden değildir. Hipotansiyonun semptomatik hale gelmesi durumunda, lisinopril dozunun azaltılması ya da kesilmesi gerekebilir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.l).
Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.
Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Akut miyokard infarktüsünde hipotansiyon
Vazodilatör tedavisinden sonra hemodinamik durumunda ciddi kötüleşme riski olan akut miyokard infarktüsü hastalarında lisinopril tedavisine başlanmamalıdır. Bunlar sistolik kan basıncı 100 mgHg ya da altında olan hastalar ya da kardiyojenik şok yaşayan hastalardır. İnfarktüsü takiben ilk 3 gün süresince, sistolik kan basıncı 120 mmHg ya da daha düşük olduğu takdirde, doz azaltılmalıdır. Sistolik kan basıncı 100 mgHg ya da daha düşük olduğu takdirde, idame dozları 5 mg'a ya da geçici olarak 2,5 mg'a indirilmelidir. Hipotansiyon sürdüğü takdirde (sistolik kan basıncı 1 saatten fazla 90 mmHg'nin altındadır), lisinopril kesilmelidir.

Aort ve mitral kapak stenozu / hipertrofik kardiyomiyopati
Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, lisinopril aort stenozu ya da hipertrofik kardiyomiyopati gibi sol ventrikül çıkışında tıkanıklık olan ve mitral kapak stenozu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Renal fonksiyon bozukluğu
Renal yetmezlikte (kreatinin klerensi <80 ml/dak), başlangıç lisinopril dozu hastanın kreatinin klerensine göre (Bkz. Bölüm 4.2, Tablo 1) ve daha sonra, hastanın tedaviye verdiği yanıtın bir fonksiyonu olarak ayarlanmalıdır. Rutin potasyum ve kreatinin izlemi bu hastalar için normal tıbbi uygulamanın bir parçasıdır.

Kalp yetmezliği olan hastalarda, ADE inhibitörleri ile tedaviye başlanmasını takiben gelişen hipotansiyon renal fonksiyonda ilave bir bozulmaya neden olabilir. Bu durumda, genellikle geri dönüşlü akut renal yetmezlik bildirilmiştir.
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi görmüş, bilateral renal arter stenozu ya da tek böbreğe giden arterde stenozu olan bazı hastalarda, kan üre ve serum kreatinin düzeylerinde, tedavinin kesilmesiyle birlikte düzelen artışlar görülmüştür. Bu özellikle renal

yetmezliği olan hastalarda olasıdır. Eğer renovasküler hipertansiyon da mevcutsa, şiddetli hipotansiyon ve renal yetmezlik riskinde artış söz konusudur. Bu hastalarda, tedavi düşük doz, dikkatli doz titrasyonu ile yakın tıbbi gözlem ile başlatılmalıdır. Diüretik tedavisi yukarıda sayılanlara katkıda bulunan bir faktör olduğundan, diüretik tedavisi kesilmeli ve lisinopril tedavisinin ilk haftalarında renal fonksiyon izlenmelidir.

Görünürde önceden var olan renal vasküler hastalığı olmayan bazı hipertansif hastalarda, özellikle lisinopril bir diüretik ile birlikte verildiğinde, kan üre ve serum kreatinin düzeyinde, genellikle küçük ve geçici artışlar gözlenmiştir. Bu durum, önceden renal bozukluğu olan hastalarda daha olasıdır. Diüretiğin ve/veya lisinoprilin dozunun azaltılması veya ilacın kesilmesi gerekebilir.

Akut miyokard infarktüsünde lisinopril tedavisi, geçen serum kreatinin konsantrasyonunun 177 mikromol/l üzerinde olması ya da 24 saatlik idrarda proteinin 500 mg üzerinde olması ile tanımlanan renal disfonksiyon kanıtı olan hastalarda başlatılmamalıdır. Renal disfonksiyon (serum kreatinin konsantrasyonunun 265 mikromol/l değerini ya da tedavi öncesi değerin iki katını aşması) lisinopril tedavisi sırasında gelişirse hekim lisinopril tedavisini kesmeyi düşünmelidir.

Aşırı duyarlılık/Anjiyoödem
Lisinopril dahil olmak üzere, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda nadiren yüz, ekstremiteler, dudaklar, dil, glotis ve/veya larinksde anjiyoödem bildirilmiştir. Bu, tedavi sırasında herhangi bir zamanda meydana gelebilir. Bu tip durumlarda, lisinopril derhal kesilmeli ve hastalar gönderilmeden önce semptomların tamamen ortadan kalkmasını sağlamak için uygun tedavi ve izlem uygulanmalıdır. Solunum sıkıntısı olmaksızın sadece dilde şişkinlik durumunda bile, antihistaminik ve kortikosteroid tedavisi yeterli olmayabileceğinden, hastaların uzun süre izlenmesi gerekebilir.

Çok nadiren, laringeal ödem ya da dil ödemi ile ilişkili anjiyoödeme bağlı ölümler bildirilmiştir. Dil, glotis ya da larinkste etkilenme gözlenen hastaların, özellikle de hava yolları cerrahisi öyküsü olan hastaların hava yollarında tıkanma yaşamaları olasıdır. Bu tip durumlarda, derhal acil durum tedavisi uygulanmalıdır. Bu tedavi adrenalin uygulamasını ve/veya hava yolunun açık tutulmasını kapsayabilir. Semptomlar tamamen ve kalıcı olarak ortadan kalkana kadar hastaya yakın tıbbi gözetim uygulanmalıdır.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri diğer ırklara göre siyah ırktaki hastalarda daha yüksek bir anjiyoödem oranına yol açmaktadır.

ADE inhibitörü tedavisi ile bağlantılı olmayan anjiyoödem öyküsü olan hastalarda ADE inhibitörü kullanırken anjiyoödem riski artabilir (Bkz. Bölüm 4.3).

Hemodiyaliz hastalarında görülen anafilaktoid reaksiyonlar
Yüksek geçirgenlikli membranlarla (örneğin, metalil sülfonat ile kopolimerize poliakrilonitril, AN 69) diyalize giren ve eş zamanlı olarak bir ADE inhibitörü ile tedavi gören hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu hastalarda, farklı türde bir diyaliz membranı ya da farklı bir antihipertansif ilaç sınıfı kullanması düşünülmelidir.

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) aferezi sırasında gözlenen anafilaktoid reaksiyonlar
Nadiren, dekstran sülfat ile düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) aferezi sırasında ADE inhibitörü kullanan hastalarda yaşamı tehdit eden anafilaktoid reaksiyonlar gelişmiştir. Bu

reaksiyonlar, her bir aferezden önce ADE inhibitörü tedavisinin geçici olarak kesilmesi ile önlenmiştir.

Desensitizasyon
Desensitizasyon tedavisi sırasında (örneğin, himenoptera venom) ADE inhibitörü kullanan hastalarda uzun süreli anafilaktoid reaksiyonlar gözlenir. Aynı hastalarda, ADE inhibitörleri geçici olarak kesildiğinde bu reaksiyonlar önlenmiş fakat tıbbi ürünün yanlışlıkla yeniden uygulanmasıyla tekrar ortaya çıkmıştır.

Karaciğer yetmezliği
Çok nadiren, ADE inhibitörleri kolestatik sarılık ile başlayan ve fulminan nekroz ve (bazen) ölüme ilerleyen bir sendrom ile ilişkilendirilmiştir. Bu sendromun mekanizması bilinmemektedir. Sarılık ya da hepatik enzimlerde belirgin yükselme saptanan hastalarda lisinopril kesilmeli ve bu hastalar uygun tıbbi takibe alınmalıdır.

Nötropeni/Agranülositoz
ADE inhibitörü kullanan hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi bildirilmiştir. Normal renal fonksiyonuna sahip ve komplikasyon oluşturucu diğer faktörlerin olmadığı hastalarda, nötropeni nadiren oluşur. ADE inhibitörünün kesilmesinden sonra nötropeni ve agranülositoz geri dönüşümlüdür. Lisinopril kollajen vasküler hastalığı olan kişilerde, immünosupresan tedavi, allopurinol ya da prokainamid tedavisi gören kişilerde ya da bu komplikasyon oluşturucu faktörlerin bir kombinasyonuna sahip kişilerde, özellikle önceden böbrek fonksiyonu bozukluğu varsa, çok dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastaların bazılarında, bazı durumlarda yoğun antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ciddi enfeksiyonlar gelişmiştir. Lisinopril bu tip hastalarda kullanılıyorsa, periyodik olarak akyuvar sayımı önerilir ve hastalara da herhangi bir enfeksiyon belirtisini bildirmeleri yönünde talimat verilmelidir.

Irk
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, siyah ırktan olmayanlara kıyasla siyah ırka mensup kişilerde daha yüksek bir anjiyoödem oranına neden olmaktadır. Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, muhtemelen siyah ırka mensup hipertansif popülasyonda düşük renin düzeyi prevalansının yüksek olması nedeniyle, lisinopril siyah olmayanlara kıyasla siyah ırka mensup hastalarda kan basıncını düşürmede daha az etkili olabilir.

Öksürük
ADE inhibitörlerinin kullanımı ile öksürük bildirilmiştir. Karakteristik olarak, öksürük balgamsız ve inatçı olup, tedavinin kesilmesinden sonra düzelir. ADE inhibitörü ile indüklenen öksürük, öksürüğün ayırt edici teşhisinin bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

Cerrahi/Anestezi
Majör cerrahiye giren hastalarda ya da hipotansiyona neden olan ilaçlarla anestezi sırasında, lisinopril, kompansatuvar renin salgılanmasına sekonder olarak anjiyotensin II oluşumunu bloke edebilir. Bu mekanizmaya bağlı olarak geliştiği düşünülen hipotansiyon gelişimi hacim genişletilmesi ile düzeltilebilir.

Hiperkalemi
Lisinopril dahil, ADE inhibitörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda serum potasyum düzeyinde yükselme gözlenmiştir. Hiperkalemi gelişme riski olan hastalar böbrek yetmezliği ve diyabeti olan hastaları, eş zamanlı potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri ya da potasyum

içeren tuz ikamelerini kullanan ya da serum potasyum değerinde artış ile ilişkili (örneğin, heparin) diğer ilaçları kullanan hastaları kapsamaktadır.

Yukarıdaki ilaçların eş zamanlı kullanımı uygun bulunursa, düzenli olarak serum potasyum düzeyinin izlemi önerilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Diyabetik hastalar
Oral antidiyabetik ilaçlar ya da insülin ile tedavi edilen diyabetik hastalarda, glisemik kontrol ADE inhibitörü ile tedavinin ilk ayında yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Lityum
Lityum ve lisinopril kombinasyonu genellikle önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik ve laktasyon
Gebelik: ADE inhibitörlerine gebelik sırasında başlanmamalıdır. ADE inhibitörü tedavisine devam edilmesi gerekli görülmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalar, gebelikte kullanım için kanıtlanmış bir güvenlilik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavisine geçirilmelidir.

Gebelik teşhisi konulduğunda, ADE inhibitörü ile tedavi derhal kesilmeli ve uygunsa, alternatif bir tedaviye başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Laktasyon döneminde lisinopril kullanımı önerilmemektedir.

Bu tıbbi ürün, her tablette 24,01 mg mannitol ihtiva eder; hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Antihipertansif ajanlar
Lisinopril diğer antihipertansif ajanlarla kombine edildiğinde (örn. gliseril trinitrat ve diğer nitratlar, ya da diğer vazodilatörler), kan basıncında düşme meydana gelebilir.

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri veya aliskiren ile kombine kullanımı yoluyla çift blokaj göstermesini, tek bir RAAS-aktive edici ajan kullanımına kıyasla yüksek tansiyon, hiperkalemi ve azalan böbrek fonksiyonu (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers etkilerin yüksek sıklıkta görülmesiyle ilişkilendirmiştir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Anjiyoödem riskini artırabilecek ilaçlar
ADE inhibitörlerinin memelilerde rapamisin (mTOR) inhibitörleri (örn, temsirolimus, sirolimus, everolimus) veya nötral endopeptidaz (NEP) inhibitörleri (örn, rasekadotril) ya da doku plazminojen aktivatörleriyle birlikte tedavisi, anjiyoödem riskinin artabileceğini göstermektedir.

Diüretikler
Lisinopril kullanan hastanın tedavisine diüretik eklendiğinde, antihipertansif etki genellikle aditiftir.

Özellikle diüretik tedavisine yakın bir zamanda başlayanlar olmak üzere, diüretik kullanmakta olan hastalarda lisinopril tedaviye eklendiğinde, bazen kan basıncı aşırı düşebilir. Lisinopril ile

semptomatik hipotansiyon gelişme olasılığı, lisinopril ile tedaviye başlamadan önce diüretik tedavisinin kesilmesi ile minimuma indirilebilir (Bkz. Bölüm 4.4, ve 4.2).

Potasyum takviyeleri, potasyum tutucu diüretikler ya da potasyum içeren tuz ikameleri
Klinik çalışmalarda serum potasyum düzeyi genellikle normal sınırlar içerisinde kalmakla birlikte, bazı hastalarda hiperkalemi oluşmuştur. Hiperkalemi gelişimi için risk faktörleri arasında renal yetmezlik, diyabet ve potasyum tutucu diüretiklerin (örneğin, spironolakton, triamteren ya da amilorid), potasyum takviyelerinin ya da potasyum içeren tuz takviyelerinin eş zamanlı kullanımı yer almaktadır. Potasyum takviyeleri, potasyum tutucu diüretikler ya da potasyum içeren tuz ikamelerinin kullanımı, özellikle renal disfonksiyonu olan hastalarda serum potasyum düzeyinde anlamlı bir artışa neden olabilir.
Lisinopril bir potasyum tutucu diüretik ile birlikte veriliyorsa, diüretik tarafından indüklenen hipokalemi iyileşebilir.

Lityum
Lityumun ADE inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı sırasında lityum konsantrasyonlarında geri dönüşlü artış ve toksisite bildirilmiştir. Tiyazid diüretiklerinin eş zamanlı kullanımı lityum toksisitesi riskini artırabilir ve ADE inhibitörleri ile zaten artmış olan lityum toksisitesini şiddetlendirebilir. Lisinoprilin lityum ile eş zamanlı kullanımı önerilmemekle birlikte, kombinasyonun gerekli olduğu düşünülürse, serum lityum düzeyi dikkatle izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

≥3 g/gün asetilsalisilik asit dahil non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler)
ADE inhibitörleri NSAİİ (örn. Antiinflamatuvar doz rejimlerinde asetilsalisilik asit, siklooksijenaz-2 (COX- 2) inhibitörleri ve seçici olmayan NSAİİ) ile eş zamanlı kullanımında, antihipertansif etki azalabilir. NSAİİ'ler ve ADE inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı, özellikle önceden renal fonksiyonu kötü olan hastalarda olası akut renal yetmezlik ve serum potasyum düzeyinde artış dahil olmak üzere renal fonksiyonda kötüleşmeye neden olabilir. Bu etkiler genellikle geri dönüşlüdür. Kombinasyon özellikle yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hastaların hidrasyonu yeterli biçimde sağlanmalı ve eş zamanlı tedaviye başladıktan sonra ve devam ederken renal fonksiyonlar izlenmelidir.

Altın
ADE inhibitörü kullanan hastalarda, enjektabl altın uygulamasını takiben (örneğin; sodyum arotiyomalat) nitritoid reaksiyonlar (ciltte kızarma, bulantı, baş dönmesi ve hipotansiyon dahil, çok şiddetli olabilecek vazodilatasyon semptomları) daha sık bildirilmiştir.

Diğer antihipertansif ilaçlar
Bu ilaçların eş zamanlı kullanımı lisinoprilin hipotansif etkilerini artırabilir. Gliseril trinitrat ve diğer nitratlarla ya da diğer vazodilatörlerle eş zamanlı kullanım kan basıncını daha da düşürebilir.
Lisinopril ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Trisiklik antidepresanlar / Antipsikotikler /Anestezikler
Bazı anestezik tıbbi ürünlerin, trisiklik antidepresanların ve antipsikotiklerin ADE inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı kan basıncında ilave bir düşüşe neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Sempatomimetikler
Sempatomimetikler ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir.

Antidiyabetikler
Epidemiyolojik çalışmalar ADE inhibitörleri ile antidiyabetik ilaçların (insülin, oral hipoglisemik ilaçlar) eş zamanlı uygulamasının hipoglisemi riski ile birlikte kan glukozu düşürücü etkide artışa neden olabileceğini düşündürmüştür. Bu olayın olasılığının kombine tedavinin ilk haftalarında ve renal bozukluğu olan hastalarda daha yüksek olduğu görünmüştür.

Asetilsalisilik asit, trombolitikler, beta blokerler, nitratlar
Lisinopril asetilsalisilik asit (kardiyolojik dozlarda), trombolitikler, beta blokerler ve/veya nitratlar ile eş zamanlı kullanılabilir.

Aliskiren
ARB ya da ADE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR <60 ml/dak./1,73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri,anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü/Kontrasepsiyon
ADE inhibitörü tedavisine devam edilmesi gerekli görülmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalar, gebelikte kullanım için kanıtlanmış bir güvenlilik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavisine geçirilmelidir.

Gebelik dönemi
Gebelikte ADE inhibitörlerinin kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).
Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerine maruziyeti takiben oluşan teratojenite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıtlar kesin olmamakla birlikte, riskte küçük bir artış olasılık dışı bırakılamaz.

Gebelik teşhisi konulduğunda, ADE inhibitörü ile tedavi derhal kesilmeli ve uygunsa, alternatif bir tedaviye başlanmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde ADE inhibitörlerine maruziyetin insan fetotoksisitesini (azalmış renal fonksiyon, oligohidramnioz, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteyi (renal yetmezlik, hipotansiyon, hiperkalemi) indüklediği

bilinmektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren ADE inhibitörüne maruziyet olması durumunda, renal fonksiyon kontrolü ve kranial ultrason incelemesi önerilir.

Anneleri ADE inhibitörü kullanmış olan bebeklerin hipotansiyon, oligüri ve hiperkalemi açısından yakından izlenmesi gereklidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Plasentayı geçen lisinopril, peritoneal diyaliz ile yeni doğan bebeğin dolaşımından atılarak bir miktar klinik fayda sağlar ve teorik olarak kan değişimi ile uzaklaştırılabilir.

Laktasyon dönemi
Lisinopril tabletin emzirme sırasında kullanımına dair bilgi olmadığı için, bu dönemde kullanılması önerilmez; özellikle yeni doğan bir bebeği ya da prematüre bir bebeği emzirirken, emzirme döneminde daha iyi bir güvenlilik profiline sahip olduğu kanıtlanmış alternatif tedaviler tercih edilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ya da makine kullanırken, bazen baş dönmesi ya da yorgunluğun oluşabileceği dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler
Lisinopril ve diğer ADE inhibitörleri ile tedavi sırasında aşağıdaki istenmeyen etkiler, belirtilen sıklıklarda gözlenmiştir: Çok yaygın (≥%10), yaygın (≥%1 ila <%10), yaygın olmayan (≥0,1 ila <%1), seyrek (≥0,01 ila <%0,1), izole bildirimler dahil çok seyrek (<%0,01), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Hemoglobinde azalma, hematokrit düzeyinde azalma.
Çok seyrek: Kemik iliği depresyonu, anemi, trombositopeni, lökopeni, nötropeni, agranülositoz (Bkz. Bölüm 4.4), hemolitik anemi, lenfadenopati, otoimmün hastalık.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Anaflaktik/anaflaktoid reaksiyonlar

Endokrin hastalıklar
Seyrek: Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (SIADH)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok seyrek: Hipoglisemi
Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: Duygu-durum değişiklikleri, uyku bozuklukları, halüsinasyonlar
Bilinmiyor: Depresif semptomlar

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı
Yaygın olmayan: Parestezi, vertigo, tat alma bozukluğu
Seyrek: Mental konfüzyon, koku alma bozukluğu
Bilinmiyor: Senkop

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Ortostatik etkiler (hipotansiyon dahil)
Yaygın olmayan: Yüksek riskli hastalarda muhtemelen aşırı hipotansiyona bağlı miyokard infarktüsü ya da serebrovasküler olay (Bkz. Bölüm 4.4), çarpıntı, taşikardi

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Raynaud fenomeni.
Bilinmiyor: Yüz kızarması (flushing)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Öksürük
Yaygın olmayan: Rinit
Çok seyrek: Bronkospazm, sinüzit, alerjik alveolit/eozinofilik pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Diyare, kusma
Yaygın olmayan: Bulantı, karın ağrısı ve hazımsızlık
Seyrek: Ağız kuruluğu
Çok seyrek: Pankreatit, intestinal anjiyoödem,

Hepato-bilier hastalıklar
Çok seyrek: Hepatit- hepatoselüler ya da kolestatik, sarılık ve karaciğer yetmezliği (Bkz. Bölüm 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı
Seyrek: Ürtiker, saç dökülmesi, psöriazis, aşırı duyarlılık/anjiyonörotik ödem: yüz, ekstremiteler, dudaklar, dil, glotis ve/veya larinkste anjiyonörotik ödem (Bkz. Bölüm 4.4).
Çok seyrek: Terleme, pemfigus, toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson Sendromu, eritema multiforme, kütanöz psödolenfoma

Aşağıdakilerden birini ya da daha fazlasını içerebilecek kompleks bir semptom bildirilmiştir: ateş, vaskülit, miyalji, artralji/artrit, pozitif antinükleer antikorlar (ANA), kırmızı kan hücresi sedimentasyon hızında (ESR) artış, eozinofili ve lökositoz, döküntü, ışığa duyarlılık ya da diğer dermatolojik belirtiler oluşabilir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın: Renal fonksiyonu bozukluğu
Seyrek: Üremi, akut renal yetmezlik
Çok seyrek: Oligüri/anüri
Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın olmayan: Empotans
Seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın olmayan: Yorgunluk, asteni

Araştırmalar
Yaygın olmayan: Kanda üre yükselmesi, serum kreatinin artışı, karaciğer enzimlerinde artış, hiperkalemi

Seyrek: Serum bilirubin artışı, hiponatremi

Klinik çalışmalardan elde edilen güvenlilik verileri lisinoprilin hipertansif pediyatrik hastalarda genellikle iyi tolere edildiğini ve bu yaş grubundaki güvenlilik profilinin yetişkinlerde gözlenen ile benzer olduğunu düşündürmektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
İnsanlarda doz aşımına dair sınırlı düzeyde veri mevcuttur. ADE inhibitörlerinin doz aşımına dair semptomlar arasında hipotansiyon, dolaşım şoku, elektrolit bozuklukları, renal yetmezlik, hiperventilasyon, taşikardi, çarpıntı, bradikardi, baş dönmesi, anksiyete ve öksürük yer almaktadır.

Doz aşımı için önerilen tedavi intravenöz serum fizyolojik infüzyonudur. Hipotansiyon geliştiği takdirde, hasta şok pozisyonuna getirilmelidir. Mümkünse, anjiyotensin II infüzyonu ve/veya intravenöz katekolaminlerle tedavi de düşünülebilir. Eğer ilaç yakın bir zamanda alındıysa, lisinoprili vücuttan atmaya yönelik önlemler uygulanır (örneğin, kusma, gastrik lavaj, absorban madde ve sodyum sülfat uygulaması). Lisinopril genel dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Tedaviye dirençli bradikardi için pacemaker uygulaması endikedir. Yaşamsal belirtiler, serum elektrolit düzeyleri ve kreatinin konsantrasyonu sıkça izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
ATC Kodu: C09AA03

Etki mekanizması
Lisinopril bir peptidil dipeptidaz inhibitörüdür. Anjiyotensin I'in vazokonstriktör peptid, anjiyotensin II'ye dönüşmesini katalize eden anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ADE) inhibe eder. Anjiyotensin II ayrıca adrenal korteksten aldosteron salgısını da stimüle eder. ADE'nin inhibisyonu anjiyotensin II konsantrasyonlarında azalmaya neden olup, vazopressör aktivitesinde ve aldosteron salgısında azalmaya yol açar; bu durum serum potasyum konsantrasyonunda artışa neden olabilir.

Farmakodinamik etkiler
Lisinoprilin kan basıncını düşürme mekanizmasının primer olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin baskılanması olduğu düşünülmektedir; lisinopril düşük reninli hipertansiyona sahip hastalarda bile antihipertansif etki göstermektedir. ADE, bradikininin degradasyonuna yol açan bir enzim olan kininaz II ile özdeştir. Güçlü bir vazodilatör peptid olan bradikininin artmış düzeylerinin, lisinoprilin terapötik etkisinde rol oynayıp oynamadığı bilinmemektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik
Lisinoprilin kalp yetmezliğinde mortalite ve morbidite üzerindeki etkisi, yüksek dozla (günde bir kere 32,5 mg ya da 35 mg) düşük dozu (günde bir kere 2,5 mg ya da 5 mg) karşılaştırılarak çalışılmıştır. Sağ kalan hastalar için 46 aylık medyan takip süresi ile 3164 hastada gerçekleştirilen bir çalışmada, yüksek doz lisinopril düşük doza kıyasla, tüm nedenlere bağlı mortalite ve hospitalizasyon birleşik sonlanım noktasında %12'lik (p=0,002) risk azalması ve tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler hospitalizasyonda (p=0,036) %8'lik risk azalması sağlamıştır. Tüm nedenlere bağlı mortalite (%8; p=0,128) ve kardiyovasküler mortalitede (%10; p=0,073) risk azalması gözlenmiştir. Bir post-hoc analizde, kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyon sayısı (p=0,002), düşük doza kıyasla yüksek doz lisinopril ile tedavi edilen hastalarda %24 azalmıştır. Yüksek ve düşük doz lisinopril ile tedavi edilen hastalarda benzer semptomatik faydalar sağlanmıştır.

Çalışmanın sonuçları, yüksek ya da düşük doz lisinopril ile tedavi edilen hastaların genel advers olay profillerinin özellik ve sayı açısından benzer olduğunu göstermiştir. Hipotansiyon ya da renal fonksiyonlarda değişim gibi ADE inhibisyonundan kaynaklanan öngörülebilir olaylar tedavi edilebilmiş ve nadiren tedavinin kesilmesine neden olmuştur. Öksürük düşük doza kıyasla yüksek doz lisinopril ile tedavi edilen hastalarda daha nadir gözlenmiştir.

Bir akut miyokard infarktüsünü takiben 24 saat içerisinde tedavi uygulanan 19394 hastada, kontrole kıyasla, tek başına ya da kombinasyon halinde 6 hafta süresince uygulanan gliseril trinitrat ve lisinoprilin etkilerini karşılaştırmak için 2x2 bir faktöriyel tasarım kullanılan GISSI-3 çalışmasında, lisinopril kontrole kıyasla mortalitede %11'lik, istatistiksel olarak anlamlı bir risk azalması sağlamıştır (2p=0,03). Gliseril trinitrat ile sağlanan risk azalması anlamlı olmamakla birlikte, lisinopril ve gliseril trinitrat kombinasyonu kontrole kıyasla mortalitede %17'lik anlamlı bir risk azalması sağlamıştır (2p=0,02). Önceden mortalite açısından yüksek riskli olarak tanımlanmış, yaşlı (70 yaş üzeri) ve kadınlardan oluşan alt gruplarda, mortalite ve kardiyak fonksiyon birleşik sonlanım noktası için anlamlı bir fayda gözlenmiştir. Yüksek riskli alt grupların yanı sıra, tüm hastalar için 6 ayda birleşik sonlanım noktası, 6 hafta süresince lisinopril ya da lisinopril ve gliseril trinitrat kombinasyon tedavisi uygulananlar için anlamlı bir fayda göstererek, lisinopril için önleyici bir etki ortaya koymuştur. Tüm vazodilatör tedavilerinden bekleneceği üzere, lisinopril ile ilişkili olarak hipotansiyon ve renal fonksiyon bozukluğu insidansında artış görülse de, bu artışlar mortalitede orantılı bir yükselme ile ilişkili olmamıştır.
Mikroalbuminüri ile karakterize, yeni başlamış nefropatisi olan 335 hipertansif tip 2 diyabet hastasında, lisinoprili bir kalsiyum kanal blokeri ile karşılaştıran çift kör, randomize, çok merkezli bir çalışmada, 12 ay süresince 10 mg ila 20 mg'lık dozda günde bir kere uygulanan lisinopril sistolik/diyastolik kan basıncını 13/10 mmHg ve üriner albümin atılım oranını %40 oranında azaltmıştır. Kan basıncında benzer bir azalma sağlayan kalsiyum kanal blokerine kıyasla, lisinopril üriner albümin atılım hızında anlamlı olarak daha fazla azalma göstererek, ADE inhibitörü etkisinin, kan basıncını düşürücü etkisine ilave olarak renal dokular üzerinde doğrudan bir mekanizma aracılığıyla mikroalbüminüriyi azalttığını ortaya koymuştur.

Lisinopril tedavisi, glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkinin oluşmaması ile gösterildiği üzere, glisemik kontrolü etkilememektedir.

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS)-etkili ilaçlar
İki büyük randomize kontrollü çalışma (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs

Nephropathy in Diabetes)) bir ADE-inhibitorüniün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımı incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diyabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında bu sonuçlar diğer ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE-inhibitorleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropali bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE inhibitorü ya da bir anjiyotensin II reseptorü blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon
6 ila 16 yaş arası, hipertansiyonlu 115 pediyatrik hastayı kapsayan bir klinik çalışmada, 50 kg altındaki hastalar günde bir kere 0,625 mg, 2,5 mg ya da 20 mg lisinopril kullanmış ve 50 kg ve üzerindeki hastalar ise günde bir kere 1,25 mg, 5 mg ya da 40 mg lisinopril kullanmıştır. 2 haftanın sonunda, günde bir kere uygulanan lisinopril, 1,25 mg'ın üzerinde dozlarda gösterilen tutarlı bir antihipertansif etkililik ile kan basıncını doza bağımlı bir şekilde düşürmüştür.

Bu etki, orta ve yüksek doz lisinopril tedavisinde kalmaya randomize edilenlere kıyasla plaseboya randomize edilen hastalarda diyastolik basıncın 9 mmHg daha fazla yükseldiği bir geri çekme fazı ile doğrulanmıştır. Lisinoprilin doza bağımlı antihipertansif etkisi çeşitli demografik alt gruplar arasında tutarlılık sergilemiştir: yaş, tanner evresi, cinsiyet ve ırk.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Lisinopril oral yoldan etkili, sülfidril içermeyen bir ADE inhibitörüdür.

Emilim:
Oral lisinopril uygulamasını takiben, akut miyokard infarktüsü olan hastalarda doruk serum konsantrasyonlarına ulaşma süresinde biraz uzama eğilimi olsa da, doruk serum konsantrasyonları yaklaşık 7 saat içerisinde gözlenmektedir.
İdrardan geri kazanıma dayalı olarak, hastalar arasında %6-60 oranında bir değişkenlik görülmek üzere, çalışılan doz aralığında (5-80 mg) lisinoprilin ortalama emilim miktarı

yaklaşık %25'dir. Mutlak biyoyararlanım kalp yetmezliği olan hastalarda yaklaşık %16 oranında azalmaktadır. Lisinoprilin emilimi besinlerden etkilenmemektedir.

Dağılım ve biyotransformasyon:
Lisinopril, dolaşımdaki anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) dışında, serum proteinlerine bağlanır gibi görünmemektedir. Sıçanlarda gerçekleştirilen çalışmalar lisinoprilin kan-beyin bariyerini az miktarda geçtiğini göstermektedir.

Eliminasyon:
Lisinopril metabolize olmaz ve idrardan tamamen değişmemiş olarak atılır. Çoklu doz uygulamasında, lisinoprilin etkili birikim yarı ömrü 12,6 saattir. Lisinoprilin sağlıklı gönüllülerde klerensi yaklaşık 50 ml/dakika'dır. Azalan serum konsantrasyonları, ilaç birikimine katkıda bulunmayan, uzamış bir terminal faz sergilemektedir. Bu terminal faz muhtemelen ADE'e doyurulabilir bir bağlanmayı temsil etmekte olup, dozla orantılı değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Hepatik yetmezlik
Sirozlu hastalarda gözlenen karaciğer fonksiyonu bozukluğu, azalmış klerens nedeniyle, sağlıklı gönüllülere kıyasla, lisinopril emiliminde azalma (idrarda geri kazanma ile tayin edildiği üzere yaklaşık %30), fakat maruziyette artış (yaklaşık %50) ile sonuçlanmaktadır.

Renal yetmezlik
Renal fonksiyon bozukluğu, böbreklerden atılan lisinoprilin eliminasyonunu azaltmakla birlikte, bu azalma yalnızca glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dakika'nın altında olduğunda klinik önem kazanmaktadır. Hafif ila orta dereceli renal yetmezlikte (kreatinin klerensi: 30- 80 ml/dak.), ortalama EAA yalnızca %13 artarken, şiddetli renal yetmezlikte (kreatinin klerensi:5-30 ml/dak) ortalama EAA'da 4,5 misli bir artış gözlenmiştir.

Lisinopril diyaliz ile atılabilir. 4 saatlik hemodiyaliz sırasında, plazma lisinopril konsantrasyonları, 40 ila 55 ml/dak arası bir diyaliz klerensiyle ortalama %60 azalmıştır.

Kalp yetmezliği:
Kalp yetmezliği olan hastalar sağlıklı gönüllülere kıyasla (EAA'de ortalama %125'lik bir artış) daha yüksek bir lisinopril maruziyetine sahiptir, fakat lisinoprilin idrarda geri kazanımına dayalı olarak, sağlıklı gönüllülere kıyasla yaklaşık %16'lık bir emilim azalması görülür.

Pediyatrik popülasyon
Lisinoprilin farmakokinetik profili, 30 ml/dak/1,73m^2'lik bir GFR'ye sahip, 6 ila 16 yaş arası, 29 pediyatrik hipertansif hastada incelenmiştir. 0,1 ila 0,2 mg/kg'lık dozlardan sonra, lisinoprilin kararlı durum doruk plazma konsantrasyonları 6 saat içerisinde gözlenmiş ve idrarda geri kazanıma dayalı emilim miktarı yaklaşık %28 bulunmuştur.

Bu değerler daha önce yetişkinlerde elde edilenlere benzerdir. Bu çalışmada çocuklarda gözlenen EAA ve C_{maks} değerleri yetişkinlerde gözlenenlerle uyumlu bulunmuştur.

Yaşlılar
Yaşlı hastalar genç gönüllülere kıyasla daha yüksek kan düzeyi ve plazma konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alan için daha yüksek değerlere sahiptir (yaklaşık %60 artmış).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Preklinik veriler konvansiyonel genel farmakoloji, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin, sınıf olarak, geç fetüs gelişimi üzerinde advers etkileri indükleyerek, özellikle kafatasını etkilemek üzere, konjenital etkilere ve fetus ölümüne neden olduğu gösterilmiştir. Fetotoksisite, rahim içi büyüme gecikmesi ve açık duktus arteriozus da bildirilmiştir. Bu gelişimsel anomalilerin, kısmen ADE inhibitörlerinin fetus renin-anjiyotensin sistemi üzerindeki doğrudan etkisine ve kısmen de maternal hipotansiyondan kaynaklanan iskemi ile fetus-plasenta kan akışındaki ve fetusa giden oksijen/besin maddesi miktarındaki azalmalara bağlı olduğu düşünülmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Mannitol (E421)
Dibazik kalsiyum fosfat
Mısır nişastası
Prejelatinize nişasta
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü
60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
28 tablet içeren, PVC/Al blister ve karton kutu ambalaj

6.6. Tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
34394 Şişli – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
178/87

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 28.06.1996
Ruhsat yenileme tarihi: 25.06.2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ