

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lisemid 10 mg/5 mg
Lisemid 10 mg/10 mg
Lisemid 20 mg/5 mg
Lisemid 20 mg/10 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOZENIE

Lisemid 10 mg/5 mg tablety: každá tableta obsahuje 10 mg lizinoprilu (vo forme dihydrátu lizinoprilu) a 5 mg torasemidu.

Lisemid 10 mg/10 mg tablety: každá tableta obsahuje 10 mg lizinoprilu (vo forme dihydrátu lizinoprilu) a 10 mg torasemidu.

Lisemid 20 mg/5 mg tablety: každá tableta obsahuje 20 mg lizinoprilu (vo forme dihydrátu lizinoprilu) a 5 mg torasemidu.

Lisemid 20 mg/10 mg tablety: každá tableta obsahuje 20 mg lizinoprilu (vo forme dihydrátu lizinoprilu) a 10 mg torasemidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Lisemid 10 mg/5 mg tablety: biele alebo takmer biele, okrúhle, bikonvexné tablety, hladké na obidvoch stranách, s priemerom 8,2 mm.

Lisemid 10 mg/10 mg tablety: biele alebo takmer biele, okrúhle, bikonvexné tablety s vyrazeným nápisom „L10T10“ na jednej strane a hladké na druhej strane, s priemerom 11,0 mm.

Lisemid 20 mg/5 mg tablety: biele alebo takmer biele, okrúhle, bikonvexné tablety s deliacou ryhou a dvojitém vyrazeným nápisom „LT“ na jednej strane a hladké na druhej strane, s priemerom 11,0 mm.

Lisemid 20 mg/10 mg tablety: biele alebo takmer biele, okrúhle, bikonvexné tablety s vyrazeným nápisom „L20T10“ na jednej strane a hladké na druhej strane, s priemerom 11,0 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- liečba kongestívneho zlyhávania srdca ako substitučná terapia u pacientov, ktorých príznaky vrátane edémov sú primerane kontrolované kombináciou lizinoprilu a torasemidu podávanými v rovnakej dávkovej hladine, ale vo forme dvoch samostatných tabliet,

- liečba kongestívneho zlyhávania srdca a esenciálnej hypertenzie ako substitučná terapia u pacientov, ktorých príznaky zlyhávania srdca vrátane edémov a krvného tlaku sú primerane kontrolované kombináciou lizinoprilu a torasemidu podávanými v rovnakej dávkovej hladine, ale vo forme dvoch samostatných tabliet.

Lisemid je indikovaný dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna tableta denne.

Pred prechodom na Lisemid je potrebné mať zdravotný stav pacientov pod kontrolou stabilnými dávkami jednotlivých liečiv užívaných súbežne. Dávka Lisemidu má byť založená na dávkach jednotlivých zložiek kombinácie v čase prechodu na tento liek.

Lisemid sa nemá používať na začatie liečby zlyhávania srdca a/alebo hypertenzie.

Ak je potrebná zmena dávky, dávkovací režim sa má stanoviť individuálne s použitím jednotlivých zložiek lizinoprilu a torasemidu a následne sa môže prejsť na Lisemid. Dávky každej zložky sa majú určiť individuálne podľa profilu pacienta a kontroly príznakov zlyhávania srdca a/alebo krvného tlaku.

Pediatrická populácia

Použitie Lisemidu sa netýka pediatrickej populácie.

Starší pacienti

V klinických štúdiách nebola pozorovaná žiadna zmena v profile účinnosti alebo bezpečnosti lizinoprilu súvisiaca s vekom. Keď je pokročilý vek spojený so znížením renálnej funkcie, udržiavacia dávka lizinoprilu sa upraví podľa reakcie krvného tlaku. Nie sú potrebné žiadne zvláštne úpravy dávkovania torasemidu.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má liečba uskutočňovať s opatrnosťou, pretože plazmatické koncentrácie torasemidu môžu byť zvýšené.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Udržiavacia dávka sa má upraviť podľa hodnôt krvného tlaku. Lizinopril sa vylučuje z plazmy hemodialýzou. Po dialýze sa má pacientovi podať primeraná dávka lizinoprilu.

Spôsob podávania

Keďže jedlo neovplyvňuje absorpciu lizinoprilu a torasemidu, Lisemid sa môže užívať bez ohľadu na jedlo. Odporúča sa užívať Lisemid každý deň v rovnakom čase (napr. ráno).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na lizinopril, torasemid alebo deriváty sulfonfylmočoviny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita a laktácia.

Súvisiace s lizinoprilom:

- angioedém súvisiaci s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE v anamnéze.
- dedičný (idiopatický) angioedém.
- súbežné užívanie s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované pacientom s ochorením *diabetes mellitus* alebo stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.4 a 4.5)
- Súbežná liečba sakubitrilom/valsartanom. Liečba lizinoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

Súvisiace s torasemidom:

- zlyhávajúce obličky s anúriou,
- hepatálna kóma a prekóma,
- hypotenzia,
- hypovolémia,
- hyponatriémia,
- hypokaliémia,
- výrazné poruchy močenia (spôsobené napr. hypertrofiou prostaty).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Súvisiace s lizinoprilom:

Symptomatická hypotenzia

Symptomatická hypotenzia sa zriedka vyskytuje u stabilných pacientov s hypertenziou, ktorí už užívali lizinopril. Je pravdepodobnejšie, že hypotenzia sa vyskytne u pacientov s depléciou objemu napr. pri liečbe diuretikom, pri obmedzení soli v strave, pri dialýze, hnačke alebo vracaní (pozri časti 4.5 a 4.8).

U pacientov so zlyhávaním srdca so súvisiacou renálnou nedostatočnosťou alebo bez nej bola pozorovaná symptomatická hypotenzia. Symptomatická hypotenzia bola pozorovaná prevažne u pacientov so závažnejším stupňom zlyhávania srdca, čo sa odrazilo v užívaní vysokých dávok diuretík, hyponatriémii alebo poruche funkcie obličiek. V takých prípadoch je potrebné často kontrolovať hodnoty krvného tlaku po každej úprave dávky lizinoprilu a (alebo) diuretika.

Podobnú pozornosť si vyžadujú pacienti s ischemickým srdcovým alebo cerebrovaskulárnym ochorením, keďže nadmerný pokles krvného tlaku by mohol viesť k infarktu myokardu alebo cerebrovaskulárnej príhode.

Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient sa má uložiť na chrbát a ak je to potrebné, má dostať intravenóznú infúziu 0,9 % roztoku chloridu sodného. Prechodná hypotenzná reakcia pri zvýšení krvného tlaku po expanzii objemu nevyžaduje prerušenie liečby.

U niektorých pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, ktorí majú normálny alebo nízky krvný tlak, sa môže po užití lizinoprilu objaviť ďalšie zníženie systémového krvného tlaku. Tento účinok sa očakáva a zvyčajne nie je dôvodom na prerušenie liečby. Ak sa hypotenzia stane symptomatickou, bude možno potrebné znížiť dávku alebo prerušiť užívanie lizinoprilu.

Stenóza aortálnej chlopne a (alebo) hypertrofická kardiomyopatia

Inhibítory ACE sa majú podobne ako iné vazodilatačné lieky podávať s opatrnosťou pacientom s obštrukciou výtoku ľavej komory.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek a závažným zlyhávaním srdca môže inhibícia renín-angiotenzín-aldosterónového systému túto poruchu zhoršiť. V takých prípadoch bola pozorovaná znížená diuréza a prírastkové zvýšenie hladiny kreatinínu v krvnej plazme, ktoré boli po vysadení lizinoprilu reverzibilné. V tejto situácii bolo hlásené i akútne zlyhávanie obličiek, ktoré bolo zvyčajne reverzibilné.

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnych artérií alebo so stenózou artérie vedúcej k solitérnej obličke, ktorí boli liečení inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín, bola pozorovaná zvýšená hladina močoviny v krvi a kreatinínu v sére, zvyčajne reverzibilné po prerušení liečby. Zvýšenie sérovej hladiny močoviny a kreatinínu sa zvyčajne vyskytuje u pacientov s existujúcou poruchou funkcie obličiek. U niektorých pacientov s esenciálnou hypertenziou bolo pozorované zvyčajne menšie a prechodné zvýšenie sérovej hladiny močoviny a kreatinínu, reverzibilné bez liečby po vysadení lizinoprilu. Spomínané poruchy sa vyskytovali častejšie, keď sa lizinopril podával súbežne s diuretikom alebo u pacientov s existujúcou poruchou funkcie obličiek. V týchto prípadoch môže byť potrebné znížiť dávku a (alebo) vysadiť diuretikum a (alebo) lizinopril.

Neutropénia/agranulocytóza

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE bola zaznamenaná neutropénia alebo agranulocytóza, ktoré sa s väčšou pravdepodobnosťou vyskytovali u pacientov so súbežnou poruchou funkcie obličiek alebo ochorením kolagénového väziva v cievach. Neutropénia a agranulocytóza sú reverzibilné po vysadení inhibítora ACE.

Leukopénia môže u pacientov liečených lizinoprilom spôsobiť horúčku, bolesti hrdla alebo lymfadenopatiu.

Odporúča sa pravidelne sledovať krvnú morfológiu.

Precitlivosť/angioedém

U pacientov liečených inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín vrátane lizinoprilu bol zriedkavo hlásený angioedém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasivkovej štrbiny a (alebo) hrtana. Angioedém sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takých prípadoch sa má lizinopril rýchlo vysadiť a zaviesť príslušnú liečbu v nemocnici až do úplného odoznenia príznakov, najskôr však po 12 až 24 hodinách.

Aj v prípadoch, keď sa vyskytne len opuch jazyka bez respiračnej tiesne, pacientov môže byť potrebné dlhšiu dobu sledovať, pretože liečba antihistaminikami a kortikosteroidmi nemusí byť dostatočná.

Veľmi zriedkavo boli hlásené smrteľné prípady v dôsledku angioedému súvisiaceho s edémom hrtana alebo jazyka. U pacientov s postihnutím jazyka, hlasivkovej štrbiny alebo hrtana je pravdepodobný výskyt obštrukcie dýchacích ciest, a to najmä u pacientov s operáciou dýchacích ciest v anamnéze. V takých prípadoch je potrebné zahájiť núdzovú liečbu pozostávajúcu z podkožného podania 0,3 ml až 0,5 ml adrenalínu (epinefrínu) v koncentrácii 1 : 1 000 s cieľom podpory dýchacích ciest.

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky lizinoprilu. Liečba lizinoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (*mammalian target of rapamycin*, cicavčia cieľová kináza rapamycínu) (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítor ACE, je potrebná opatrnosť.

Pacientom s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou inhibítormi ACE môže hroziť zvýšené riziko vzniku angioedému počas užívania inhibítora ACE (pozri časť 4.3).

Anafylaktoidné reakcie u hemodialyzovaných pacientov

Anafylaktoidné reakcie boli hlásené u pacientov, ktorí boli dialyzovaní pomocou vysokoprietokových membrán (napr. AN69) a súčasne liečení inhibítorom ACE. U týchto pacientov je potrebné zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL)

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas aferézy LDL síranom dextránu sa v zriedkavých prípadoch vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Po dočasnom vysadení inhibítora ACE pred každou procedúrou neboli pozorované anafylaktoidné reakcie.

Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie proti jedom blanokrídlavcov

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas desenzibilizačnej liečby proti jedu blanokrídlavcov sa občas vyskytujú život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Bolo opísaných niekoľko prípadov, keď sa týmto reakciám predišlo dočasným vysadením inhibítorov ACE, ale vyskytli sa znovu pri neúmyselnom opätovnom podaní inhibítora ACE.

Cholestatická žltáčka, fulminantná hepatitída

Inhibítory ACE veľmi zriedkavo zapríčinili syndróm, ktorý sa začína cholestatickou žltáčkou a prechádza do život ohrozujúcej fulminantnej hepatitídy. Mechanizmus vzniku tohto syndrómu nie je známy. Pacientom, u ktorých sa objaví žltáčka alebo výrazné zvýšenie hodnôt pečenej enzýmov, sa má lizinopril vysadiť a je im potrebné kontrolovať funkcie pečene až do zotavenia.

Hladiny draslíka v sére

Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak hyperkaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo u pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), draslík šetriace diuretiká, trimetoprim alebo kotrimoxazol známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Hypoglykémia

Diabetickí pacienti liečení perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom majú byť informovaní o potrebe kontrolovať hladinu krvného cukru kvôli riziku hypoglykémie, a to najmä počas prvého mesiaca liečby inhibítorom ACE (pozri časť 4.5).

Kašeľ

Počas užívania inhibítorov ACE bol hlásený výskyt kašľa. Kašeľ je zvyčajne neproduktívny, pretrvávajúci, zhoršuje sa v noci a ustúpi po prerušení liečby. Kašeľ vyvolaný inhibítormi ACE treba vziať do úvahy ako súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa (pozri tiež časť 4.8).

Chirurgický zákrok/anestézia

Zablokovaním tvorby angiotenzínu II a kompenzačného uvoľňovania renínu narúša lizinopril renín-angiotenzín-aldosterónový systém, čo u pacientov podstupujúcich anestéziu alebo rozsiahly chirurgický zákrok zvyšuje riziko hypotenzie. Hypotenzia sa má liečiť, pričom je jej potrebné predchádzať expanziou objemu.

Duálna blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS)

Existujú dôkazy, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhávania obličiek). Duálna blokáda RAAS prostredníctvom kombinovaného použitia inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou blokádou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa uskutočniť len pod dohľadom odborníka a za častého sledovania funkcie obličiek, hladiny elektrolytov a krvného tlaku.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú používať súčasne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Lítium

Kombinácia lítia a lizinoprilu sa zvyčajne neodporúča (pozri časť 4.5)

Rasa

Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín spôsobujú vyšší výskyt angioedému u pacientov čiernej rasy ako u ostatných pacientov.

Lizinopril môže byť, podobne ako iné inhibítory ACE, menej účinný pri znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej rasy ako u ostatných jedincov, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu v populácii čiernej rasy s hypertenziou.

Gravidita

Liečba inhibítormi ACE sa nemá začínať počas gravidity. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe inhibítorom ACE považuje za nevyhnutné, pacientkam, ktoré plánujú otehotnieť, sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá je pokladaná za bezpečnú v období gravidity. Keď je gravidita potvrdená, liečba inhibítormi ACE sa má ihneď ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Súvisiace s torasemidom:

Pri dlhodobej liečbe torasemidom sa odporúča pravidelné sledovanie rovnováhy elektrolytov, glukózy, kyseliny močovej, kreatinínu a lipidov v krvi.

Keďže sa môže vyskytnúť zvýšenie hladiny glukózy v krvi, u pacientov s latentným alebo prejavujúcim sa ochorením *diabetes mellitus* sa odporúča dôsledné sledovanie metabolizmu sacharidov.

Vzhľadom na nedostatočné skúsenosti s liečbou torasemidom sa použitie Lisemidu neodporúča pri týchto ochoreniach:

- dna,
- srdcové arytmie (napr. sinoatriálna blokáda, atrioventrikulárna blokáda II. alebo III. stupňa),
- patologické zmeny v rovnováhe kyselín/zásad,
- súbežná liečba lítiom, aminoglykozidmi, cefalosporínmi,
- patologické zmeny krvných buniek (napr. trombocytopénia alebo anémia u pacientov bez zlyhávania obličiek),
- zlyhávanie obličiek v dôsledku nefrotoxických látok.

Použitie torasemidu môže viesť k pozitívnym výsledkom pri dopingových kontrolách. Používanie torasemidu ako dopingu môže byť zdraviu nebezpečné.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súvisiace s lizinoprilom:

Jedlo: Prítomnosť jedla neovplyvňuje biologickú dostupnosť lizinoprilu.

Antihypertenzíva

Súbežné užívanie lizinoprilu s inými antihypertenzívami (napr. glycerylnitrát a iné dusičnany alebo iné vazodilatátory) môže viesť k ďalšiemu zníženiu krvného tlaku.

Keď sa k liečbe pacienta užívajúceho lizinopril pridá diuretikum, antihypertenzívny účinok je zvyčajne aditívny (pozri časť 4.4).

Údaje z klinických skúšaní preukázali, že duálna blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému prostredníctvom kombinovaného použitia inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo priamych inhibítorov renínu ako napr. aliskirénu je spojená s vyššou mierou výskytu hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhávania obličiek) v porovnaní s použitím jedného liečiva, pôsobiaceho na RAAS. Duálna blokáda RAAS sa preto neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.1).

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú používať súbežne najmä u pacientov s diabetickou nefropatiou. Používanie aliskirénu s inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II je kontraindikované pacientom s ochorením *diabetes mellitus* alebo so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3). Ak sa duálna blokáda považuje za absolútne nevyhnutnú, liečba sa má uskutočniť len pod dohľadom odborníka a za pozorného sledovania funkcie obličiek, elektrolytov a krvného tlaku.

Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených lizinoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní lizinoprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie lizinoprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi

neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často sledovať hladiny draslíka v sére.

Cyklosporín

Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Heparín

Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s heparínom. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Kuchynská soľ

Nadmerná konzumácia soli môže znížiť antihypertenzívny účinok lizinoprilu.

Lítium

Lizinopril môže spomaliť vylučovanie lítia a zvýšiť tak jeho toxicitu. Použitie lizinoprilu s lítiom sa neodporúča, ale ak sa potvrdí, že je táto kombinácia nutná, je potrebné starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére a dávky lítia sa majú v prípade potreby znížiť (pozri časť 4.4).

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2

Nesteroidné protizápalové lieky vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 môžu znížiť antihypertenzívny účinok diuretík a iných antihypertenzív vrátane lizinoprilu.

Súbežné podávanie inhibítorov ACE a liekov NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie vrátane možného akútneho zlyhávania obličiek a k zvýšeniu hladiny draslíka v sére, najmä u pacientov s existujúcou zníženou funkciou obličiek. Tieto účinky sú zvyčajne reverzibilné. Kombinácia týchto liekov sa má podávať obozretne, najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a po začatí súbežnej liečby inhibítormi ACE a liekmi NSAID je potrebné zvážiť monitorovanie renálnej funkcie, ktoré má neskôr v pravidelných intervaloch pokračovať.

Zlato

Zriedka boli hlásené nitritoidné reakcie (príznaky vazodilatácie zahŕňajúce návaly horúčavy v tvári, nauzeu, vracanie a hypotenziu) u pacientov súbežne liečených injekčným podávaním zlata (aurotiomaleinanu sodného) a inhibítorom ACE vrátane lizinoprilu.

Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká

Súbežné použitie určitých anestetických liekov, tricyklických antidepresív a antipsychotík s inhibítormi ACE môže viesť k ďalšiemu zníženiu krvného tlaku (pozri časť 4.4).

Sympatomimetiká

Sympatomimetiká môžu znižovať antihypertenzívne účinky inhibítorov ACE.

Imunosupresíva

Cytotoxické lieky a systémové kortikosteroidy zvyšujú riziko vzniku leukopénie.

Antidiabetiká

Epidemiologické štúdie naznačujú, že súbežné podávanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulínov, perorálnych hypoglykemických liečiv) môže zvýšiť účinok zníženia hladiny glukózy v krvi s rizikom

hypoglykémie. Zdá sa, že tento jav sa s väčšou pravdepodobnosťou vyskytuje počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Tkanivové aktivátory plazminogénu

Súbežná liečba tkanivovými aktivátormi plazminogénu môže zvýšiť riziko angioedému.

Lieky zvyšujúce riziko angioedému

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa zvyšuje riziko angioedému (pozri časť 4.3 a 4.4).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Pacientom, ktorí zároveň užívajú kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), môže hroziť zvýšené riziko hyperkaliémie (pozri časť 4.4).

Iné lieky

Lizinopril sa môže používať súbežne s kyselinou acetylsalicylovou (v kardiologických dávkach), trombolytikami, betablokátormi a/alebo dusičnanmi.

Pri súbežnom podávaní lizinoprilu s propranololom, digoxínom alebo hydrochlorotiazidom neboli pozorované klinicky významné farmakokinetické interakcie.

Súvisiace s torasemidom:

Účinok súbežne podávaných antihypertenzívnych liekov sa môže zvýšiť.

Nedostatok draslíka spôsobený torasemidom môže vyvolať alebo zhoršiť príznaky intoxikácie náprstníkom.

Torasemid môže znížiť účinky antidiabetík.

Probenecid a nesteroidné protizápalové lieky (napr. indometacín, kyselina acetylsalicylová) môžu znížiť diuretický a antihypertenzívny účinok torasemidu.

U pacientov užívajúcich vysoké dávky salicylátov môže dôjsť ku zvýšeniu toxického vplyvu salicylátov na centrálny nervový systém.

Torasemid, najmä vo vysokých dávkach, môže zvýšiť tieto vedľajšie účinky: ototoxický a nefrotoxický účinok aminoglykozidových antibiotík (napr. kanamycínu, gentamycínu, tobramycínu), liekov obsahujúcich cisplatinu a nefrotoxický účinok cefalosporínov.

Torasemid môže zvýšiť účinok teofylínu a svalových relaxantov obsahujúcich kuráre.

Kaliuretický účinok mineralokortikoidov, glukokortikoidov a laxatív môže byť zvýšený.

Keď sa lítium podáva súbežne s torasemidom, sérová koncentrácia lítia môže byť zvýšená, čo vedie k zvýšenej toxicite lítia.

Torasemid môže znížiť vazokonstrikčný účinok katecholamínov (napr. adrenalínu, noradrenalínu).

Súbežná liečba kolestyramínom môže znížiť absorpciu perorálneho torasemidu, čo môže znížiť jeho účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Použitie tohto lieku je kontraindikované počas gravidity a laktácie (pozri časť 4.3).

V prípade potreby sa má začať alternatívna liečba, pokladaná za bezpečnejšiu v období gravidity a dojčenia.

Súvisiace s lizinoprilom:

Gravidita

Použitie inhibítorov ACE sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie inhibítorov ACE je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4). Ženy v plodnom veku musia počas liečby lizinoprilom používať účinnú antikoncepciu.

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nie sú konečné, avšak malé zvýšenie rizika nemožno vylúčiť. Pokiaľ sa pokračujúca liečba inhibítorom ACE považuje za nevyhnutnú, pacientkam, ktoré sa chystajú otehotnieť, sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá je pokladaná za bezpečnú v období gravidity.

Keď sa potvrdí gravidita, liečba inhibítormi ACE sa má ihneď ukončiť a prípadne sa má začať alternatívna liečba.

O expozícii inhibítorom ACE v rámci liečby počas druhého a tretieho trimestra je známe, že vyvoláva humánnu fetotoxicitu (zníženú renálnu funkciu, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémiu) (pozri tiež časť 5.3). Ak sa expozícia inhibítora ACE vyskytovala od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola renálnej funkcie a lebky. Deti, ktorých matky užívali inhibítory ACE, sa majú dôsledne sledovať z hľadiska hypotenzie.

Dojčenie

Keďže nie sú k dispozícii žiadne informácie o použití lizinoprilu počas dojčenia, liek sa neodporúča a dáva sa prednosť alternatívnej liečbe, ktorá je pokladaná za bezpečnejšiu, a to najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Súvisiace s torasemidom:

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne alebo sú len obmedzené údaje o používaní torasemidu u gravidných žien. Diuretiká nie sú vhodné na bežnú liečbu hypertenzie a edému v gravidite, pretože môžu ovplyvniť perfúziu placenty, a tým aj intrauterinný rast.

V štúdiách na zvieratách sa preukázala reprodukčná toxicita. Torasemid prechádzal u zvierat cez placentárnu bariéru (pozri časť 5.3).

Torasemid sa neodporúča počas gravidity a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa torasemid vylučuje do materského mlieka. Diuretiká vo vysokých dávkach spôsobujúce intenzívnu diurézu môžu inhibovať tvorbu mlieka. Torasemid je preto kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Neboli pozorované žiadne účinky na plodnosť (pozri tiež časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Podobne ako iné antihypertenzíva, kombinované lieky obsahujúce lizinopril-torasemid môžu mať mierny až stredne silný vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje. Platí to najmä na začiatku liečby alebo pri úprave dávky, ako i v prípade, keď sa používajú v kombinácii s alkoholom. Tieto účinky však závisia od individuálnej citlivosti jedinca.

Pri vedení motorových vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebné vziať na vedomie, že občas sa môže vyskytnúť závrat, poruchy zraku alebo synkopa, ktoré môžu byť príznakmi hypotenzie.

4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná s použitím nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Lizinopril najčastejšie spôsobil nasledujúce nežiaduce reakcie (frekvencia hodnotená ako častá): kašeľ, závrat, bolesť hlavy, hnačku. Kašeľ je pretrvávajúci a neproduktívny.

V prípade torasemidu sa môžu v závislosti od dávkovania a trvania liečby často vyskytnúť poruchy rovnováhy vody a elektrolytov (hypovolémia, hypokaliémia, hyponatriémia), ako aj svalové spazmy, závrat, bolesť hlavy, únava, asténia a určité zmeny laboratórnych parametrov, napr. zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi a zvýšená hladina glukózy v krvi. Môže sa vyskytnúť hypokaliémia, najmä v prípade diéty s nízkym obsahom draslíka, počas vracania a hnačky, v prípade nadmerného používania laxatív a u pacientov s chronickou poruchou funkcie pečene. Často sa môžu vyskytnúť gastrointestinálne poruchy a znížená chuť do jedla, najmä na začiatku liečby.

Bolo pozorované, že pridanie inhibítora ACE k diuretikum účinne zmierňuje metabolické poruchy, ako napr. hypokaliémia, ktorá sa môže vyskytnúť v dôsledku vysokých dávok diuretika podávaného v monoterapii.

Počas liečby lizinoprilom a torasemidom boli hlásené tieto nežiaduce reakcie:

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Lizinopril	Torasemid
Infekcie a nákazy	zriedkavé	infekcia močových ciest	-
Poruchy krvi a lymfatického systému	zriedkavé	znížená hladina hemoglobínu, pokles hematokritu	-

	veľmi zriedkavé	útlm kostnej drene, anémia, trombocytopénia, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza (pozri časť 4.4), hemolytická anémia, lymfadenopatia, autoimunitné ochorenie	-
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	-	zhoršenie metabolickej alkalózy, hypovolémia, hypokaliémia, hyponatriémia, znížená chuť do jedla
	menej časté	hyperkaliémia	-
	zriedkavé	hyponatriémia, dna, hypoglykémia u diabetických pacientov liečených antidiabetikami alebo inzulínom	-
Psychické poruchy	menej časté	halucinácie	-
	zriedkavé	zmeny nálady, zmätenosť, znížené libido, depresia, nespavosť	-
Poruchy nervového systému	časté	závrat, bolesť hlavy	závrat, bolesť hlavy
	menej časté	cerebrovaskulárna príhoda, možno sekundárna k nadmernej hypotenzii u vysoko rizikových pacientov (pozri časť 4.4)	parestézia
	zriedkavé	parestézia, hypersomnia, dysgeúzia, parosmia, synkopa	-
Poruchy oka, zrakové problémy	zriedkavé	rozmazané videnie	-
	veľmi zriedkavé	-	rozmazané videnie
Poruchy ucha a ušného labyrintu, sluchové problémy	menej časté	vertigo	-
	veľmi zriedkavé	-	tinitus, strata sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	menej časté	infarkt myokardu, palpitácie, tachykardia	-
	zriedkavé	angína pectoris, arytmia	-
	veľmi zriedkavé	-	V dôsledku hemokoncentrácie sa môžu vyskytnúť tromboembolické komplikácie, zmätenosť, hypotenzia, ako aj poruchy srdca a centrálného obehu (vrátane ischémie srdca a mozgu). Môže to viesť napr. k arytmiám, angíne pectoris, akútnemu infarktu myokardu alebo synkope.
Cievne poruchy	menej časté	Raynaudov jav	-
	zriedkavé	ortostatické účinky (vrátane hypotenzie), návaly horúčavy	-
	časté	kašeľ	-
	menej časté	rinitída	-

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	zriedkavé	dyspnoe, pľúcne infiltráty, laryngitída, bronchitída, nazálna kongescia, bolesť farynxu	-
	veľmi zriedkavé	bronchospazmus, sínusitída, alergická alveolitída/eozinofilná pneumónia	-
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	hnačka	bolesť brucha, nauzea, vracanie, hnačka, zápcha
	menej časté	nauzea	sucho v ústach
	zriedkavé	bolesť brucha, sucho v ústach, anorexia, zápcha, dyspepsia, flatulencia, vracanie	-
	veľmi zriedkavé	pankreatitída, črevný angioedém	pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi zriedkavé	hepatitída – buď hepatocelulárna alebo cholestatická, žltáčka a zlyhanie pečene (pozri časť 4.4)	-
Choroby kože a podkožného tkaniva	zriedkavé	vyrážka, urtikária, pruritus, hyperhidróza, alopecia, pemfigus, fotosenzitivita, psoriáza, angioedém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasivkovej štrbiny a/alebo hrtana (pozri časť 4.4)	-
	veľmi zriedkavé	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém major, kožný pseudolymfóm. Bol hlásený komplex príznakov, ktorý môže zahŕňať niektoré alebo všetky z nasledujúcich príznakov: horúčka, vaskulitída, myalgia, artralgia/artritída, pozitívny test na antinukleárne protilátky (ANA), zvýšená rýchlosť sedimentácie červených krviniek (ESR), eozinofília a leukocytóza, vyrážka, fotosenzitivita alebo iné dermatologické prejavy.	alergické reakcie (napr. pruritus, exantém, fotosenzitivita), závažné kožné reakcie
Muskuloskeletálne poruchy a poruchy spojivových tkanív	časté	-	svalové spazmy
	zriedkavé	bolesť chrbta, artralgia, svalové spazmy, bolesť ramien	-

Poruchy obličiek a močových ciest	menej časté	-	U pacientov s poruchou močenia (napr. v dôsledku hyperplázie prostaty) môže zvýšená tvorba moču viesť k retencii moču a nadmernej expanzii močového mechúra.
	zriedkavé	urémia, porucha funkcie obličiek, akútne zlyhávanie obličiek	-
	veľmi zriedkavé	oligúria/anúria	-
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	menej časté	impotencia	-
	zriedkavé	gynekomastia	-
Poruchy endokrinného systému	zriedkavé	syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	-	únava, asténia
	menej časté	asténia	-
	zriedkavé	únava, bolesť v hrudníku	-
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	-	zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina triglyceridov v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina určitých pečeňových enzýmov (napr. gamaglutamyltransferázy) v krvi
	menej časté	zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina pečeňových enzýmov	zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi
	zriedkavé	zvýšená hladina bilirubínu v krvi	-
	veľmi zriedkavé	-	znížený počet krvných doštičiek, znížený počet erytrocytov, znížený počet leukocytov

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Súvisiace s lizinoprilom:

Príznaky a prejavy

K dispozícii sú obmedzené údaje o predávkovaní u ľudí. Príznaky súvisiace s predávkovaním inhibítormi ACE môžu zahŕňať hypotenziu, obehový šok, poruchy elektrolytov, renálne zlyhanie, hyperventiláciu, tachykardiu, palpitácie, bradykardiu, závrat, úzkosť a kašeľ.

Liečba

Odporúčaná liečba predávkovania spočíva v intravenózne infúzii bežného fyziologického roztoku. Ak sa objaví hypotenzia, pacienta je potrebné uložiť do protišokovej polohy. Môže sa tiež zvážiť liečba infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenóznymi katecholamínmi, ak sú dostupné. Ak bol liek požitý nedávno, je potrebné prijať opatrenia zamerané na elimináciu lizinoprilu (napr. eméza, gastrická laváž, podanie adsorbentov a síranu sodného). Lizinopril možno odstrániť zo systémového obehu hemodialýzou (pozri časť 4.4). Kardiostimulačná liečba je indikovaná v prípade bradykardie nereagujúcej na liečbu. Je potrebné často sledovať vitálne funkcie, sérové elektrolyty a koncentrácie kreatinínu.

Súvisiace s torasemidom:

Príznaky a prejavy

Nie je známy žiadny typický obraz intoxikácie. Ak sa vyskytne predávkovanie, môže sa prejaviť výraznou diurézou s nebezpečenstvom straty tekutín a elektrolytov, čo môže viesť k ospalosti, zmätenosti, hypotenzii a kolapsu krvného obehu. Môžu sa vyskytnúť gastrointestinálne poruchy.

Liečba

Nie je známe žiadne špecifické antidotum. Príznaky a prejavy predávkovania si vyžadujú zníženie dávky alebo vysadenie torasemidu a súčasné nahradenie tekutín a elektrolytov.

Torasemid nie je dialyzovateľný a hemodialýza preto neurýchli elimináciu.

Liečba pri hypovolémii: nahradenie objemu.

Liečba pri hypokaliémii: nahradenie draslíka.

Liečba kolapsu krvného obehu: protišoková poloha, v prípade potreby protišoková terapia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory ACE a diuretiká, lizinopril a diuretiká, ATC kód: C09BA03

Lisemid obsahuje dve liečivá s komplementárnymi mechanizmami na kontrolu krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou a príznakmi zlyhávania srdca, ako napr. edém. Lizinopril patrí do triedy inhibítorov ACE a torasemid patrí do triedy kľúčkových diuretík. Lizinopril a torasemid sa používali samostatne a súbežne na liečbu hypertenzie a zlyhávania srdca, pričom sú ich účinky približne aditívne.

Lizinopril môže zmierniť straty draslíka súvisiace s torasemidom.

Súvisiace s lizinoprilom:

Mechanismus účinku

Lizinopril je inhibítor peptidyldipeptidázy. Inhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (ACE), ktorý katalyzuje premenu angiotenzínu I na vazokonstrikčný peptid, angiotenzín II. Angiotenzín II tiež stimuluje sekréciu aldosterónu v kôre nadobličiek. Inhibícia ACE spôsobuje znížené koncentrácie angiotenzínu II, čo vedie k zníženému vazopresívnemu účinku a zníženej sekrécii aldosterónu. Toto zníženie môže viesť k zvýšeniu sérovej koncentrácie draslíka.

Farmakodynamické účinky

Podávanie lizinoprilu pacientom s kongestívnym zlyhávaním srdca znížilo doťaženie (afterload) a predťaženie (preload) srdca, čo viedlo k zvýšeniu výdaja srdca bez reflexnej tachykardie. Okrem toho bolo pozorované zníženie systémového cievného odporu a pľúcneho tlaku v zaklinení, ako aj redukcia príznakov zlyhávania srdca a zlepšenie tolerance námahy.

Hoci sa predpokladá, že mechanizmom, ktorým lizinopril znižuje krvný tlak, je hlavne supresia renín-angiotenzín-aldosterónového systému, lizinopril je antihypertenzívny aj u hypertenzívnych pacientov s nízkou hladinou renínu. ACE je identický s kininázou II, enzýmom, ktorý rozkladá bradykinín. Či majú zvýšené hladiny bradykinínu, silného vazodilatačného peptidu, úlohu pri terapeutických účinkoch lizinoprilu, stále nie je objasnené.

Hemodynamické štúdie uskutočnené u pacientov s esenciálnou hypertenziou preukázali, že zníženie krvného tlaku bolo spôsobené znížením odporu prietoku krvi v periférnych tepnách, čo bolo niekedy sprevádzané malou zmenou v ejekčnom objeme a srdcovej frekvencii. V klinickej štúdii zahŕňajúcej pacientov s hypertenziou, ktorí boli liečení lizinoprilom, bolo pozorované zvýšenie renálneho prietoku krvi bez zmien glomerulárnej filtrácie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

U väčšiny pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických skúšaní, sa nástup antihypertenzívneho účinku začal 1 až 2 hodiny po podaní jednej perorálnej dávky lizinoprilu; maximálne zníženie krvného tlaku bolo pozorované po 6 hodinách. U niektorých pacientov možno pozorovať predpokladané zníženie krvného tlaku 2 týždne po liečbe. Liek podávaný v odporúčaných dávkach jedenkrát denne má antihypertenzívny účinok počas 24 hodín.

Lizinopril je účinný aj pri dlhodobej liečbe. Náhle ukončenie liečby neviedlo k prudkému zvýšeniu krvného tlaku a výraznému zvýšeniu tlaku nad hodnoty prítomné pred liečbou.

Lizinopril podávaný v denných dávkach 20 – 80 mg bol rovnako účinný u starších pacientov s hypertenziou (vo veku 65 rokov a viac) ako u mladších pacientov. V klinických skúšaníach vek pacientov neovplyvnil bezpečnosť použitia lieku v liečbe.

Lieky pôsobiace na systém renín-angiotenzín (RAS)

V dvoch veľkých randomizovaných kontrolovaných štúdiách (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) sa skúmalo použitie kombinácie inhibítora ACE s blokátorom receptora angiotenzínu II. Štúdia ONTARGET sa realizovala u pacientov s anamnézou kardiovaskulárneho alebo cerebrovaskulárneho ochorenia alebo ochorenia *diabetes mellitus* 2. typu sprevádzaného preukázaným poškodením koncového orgánu. Štúdia VA NEPHRON-D sa realizovala u pacientov s ochorením *diabetes mellitus* 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto štúdie nepreukázali výrazný pozitívny účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne výsledky a mortalitu, zatiaľ čo bolo pozorované zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek

a/alebo hypotenzie v porovnaní s monoterapiou. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre iné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

V štúdií ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) sa skúmal prínos pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s ochorením *diabetes mellitus* 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením alebo oboma ochoreniami. Štúdia bola ukončená predčasne z dôvodu zvýšeného rizika nežiaducich výsledkov. Úmrtie z kardiovaskulárnych príčin a mŕtvica sa numericky vyskytli častejšie v skupine liečenej aliskirénom v porovnaní so skupinou, ktorej bolo podávané placebo, a sledované vážne i menej vážne nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) boli častejšie hlásené v skupine s aliskirénom ako v skupine s placebom.

Súvisiace s torasemidom:

Mechanismus účinku

Torasemid je kľúčové diuretikum, ktoré pôsobí ako natriuretikum zvnútra lúmenu hrubej ascendentnej časti Henleho kľučky, kde inhibuje nosičový systém $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, čím inhibuje opätovnú absorpciu sodíka a chloridu v renálnych tubuloch.

Torasemid znižuje krvný tlak znížením periférneho odporu. Tento účinok je spôsobený normalizáciou narušenej rovnováhy elektrolytov, najmä v dôsledku zníženia aktivity voľných iónov Ca^{2+} v svalových stenách tepien u pacientov s hypertenziou. Tým sa pravdepodobne zníži zvýšená kontraktilita a reakcia ciev na endogénne presorické látky, napr. katecholamíny. Mechanizmus antihypertenzívneho účinku torasemidu však nie je úplne známy.

Farmakodynamické účinky

V nízkych dávkach je farmakodynamický profil torasemidu podobný profilu tiazidovej triedy, čo sa týka úrovne a trvania diurézy. Vo vyšších dávkach torasemid indukuje v závislosti od dávky energickú diurézu s vysokým stropovým efektom.

U ľudí nastupuje diuretický účinok rýchlo po perorálnom podaní, nástup diurézy je možné pozorovať do 1 hodiny, pričom > 50 % celkovej natriúrey sa vyskytne v priebehu prvých 3 hodín a diuréza trvá zhruba 6 až 12 hodín. U zdravých dobrovoľníkov bolo v dávkovom rozsahu 5 – 100 mg pozorované zvýšenie diurézy úmerné logaritmu dávky (tzv. vysoký stropový efekt). Diuréza sa môže vyskytnúť aj v prípade, že iné diuretické lieky (napr. distálne pôsobiace tiazidy) nie sú dostatočne účinné, napr. pri poruche funkcie obličiek.

Vďaka týmto vlastnostiam torasemid zmierňuje opuchy. Pri zlyhávaní srdca torasemid spôsobuje zlepšenie príznakov a vďaka zníženiu predtŕaženia a dotŕaženia zlepšuje pracovné podmienky myokardu.

Antihypertenzívny účinok torasemidu nastupuje pomaly po perorálnom podávaní v prvom týždni liečby a maximálny hypotenzívny účinok sa dosahuje najneskôr po zhruba 12 týždňoch.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Lisemidom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe hypertenzie a zlyhávania srdca (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súvisiace s lizinoprilom:

Absorpcia

Po perorálnom podaní lizinoprilu dôjde k dosiahnutiu maximálnych sérových koncentrácií asi v priebehu 7 hodín. Na základe recovery z moču je priemerný rozsah absorpcie lizinoprilu približne 25 %, pričom medzi jednotlivými pacientmi sa pozoruje variabilita 6 – 60 % v skúšanom dávkovom rozsahu (5 až 80 mg). Absolútna biologická dostupnosť u pacientov so srdcovým zlyhávaním je znížená približne o 16 %. Absorpcia lizinoprilu nie je ovplyvnená prítomnosťou jedla.

Distribúcia

Zdá sa, že lizinopril sa neviaže na sérové proteíny okrem cirkulujúceho enzýmu konvertujúceho angiotenzín. Väzba na proteíny v prípade tohto inhibítora ACE sa odhaduje na 10 %. Zo štúdií na potkanoch vyplýva, že lizinopril slabo prechádza cez hematoencefalickú bariéru.

Biotransformácia a eliminácia

Lizinopril nepodlieha metabolizmu a absorbované liečivo sa vylučuje v moči v nezmenenej forme. Preukázalo sa, že lizinopril okrem glomerulárnej filtrácie podlieha tubulárnej sekrécii. Pri podávaní viacerých dávok má lizinopril účinný polčas akumulácie 12,6 hodiny. Klírens lizinoprilu u zdravých jedincov je približne 50 ml/min. Klesajúce sérové koncentrácie vykazujú predĺženú terminálnu fázu, ktorá neprispieva k akumulácii lieku. Táto terminálna fáza pravdepodobne predstavuje saturateľnú väzbu na ACE a nie je úmerná dávke.

Porucha funkcie pečene

Porucha funkcie pečene u cirhotických pacientov v porovnaní so zdravými jedincami viedla ku zníženiu absorpcie lizinoprilu (asi o 30 % na základe recovery z moču), a naopak ku zvýšeniu expozície (približne 50 %) v dôsledku zníženého klírensu.

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek znižuje elimináciu lizinoprilu, ktorý sa vylučuje obličkami. Tento pokles sa však stáva klinicky významným, len keď je rýchlosť glomerulárnej filtrácie nižšia ako 30 ml/min. Pri miernej až stredne závažnej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 80 ml/min) sa priemerná AUC zvýšila len o 13 %, zatiaľ čo pri závažnej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu 5 až 30 ml/min) bolo pozorované 4,5-násobné zvýšenie priemernej AUC.

Lizinopril je možné odstrániť dialýzou. Počas 4 hodín hemodialýzy sa plazmatické koncentrácie lizinoprilu znížili priemerne o 60 % s dialyzačným klírensom 40 až 55 ml/min.

Zlyhávanie srdca

Pacienti so zlyhávaním srdca majú väčšiu expozíciu lizinoprilu v porovnaní so zdravými jedincami (zvýšenie AUC priemerne o 125 %), ale na základe recovery lizinoprilu z moču je absorpcia znížená približne o 16 % v porovnaní so zdravými jedincami.

Starší pacienti

Starší pacienti majú vyššie krvné hladiny a vyššie hodnoty pre oblasť pod krivkou plazmatickej koncentrácie a času (zvýšené približne o 60 %) v porovnaní s mladšími jedincami.

Súvisiace s torasemidom:

Absorpcia

Torasemid sa po perorálnom podaní absorbuje rýchlo a takmer úplne a maximálne sérové hladiny sa dosiahnu približne po 1 hodine.

Distribúcia

Viac ako 99 % torasemidu sa viaže na plazmatické proteíny. Zdanlivý distribučný objem je 12 až 15 litrov.

Biotransformácia

Torasemid sa metabolizuje na tri metabolity, M1, M3 a M5, postupnou oxidáciou, hydroxyláciou alebo hydroxyláciou kruhu.

Eliminácia

Terminálny polčas torasemidu a jeho metabolitov u zdravých jedincov je 3 až 4 hodiny. Celkový klírens torasemidu je 40 ml/min a renálny klírens je približne 10 ml/min. Asi 80 % podanej dávky sa vylúči vo forme torasemidu a metabolitov do renálneho tubulu – torasemid 24 %, M1 12 %, M3 3 % a M5 41 %.

Zlyhávajúce obličiek

V prípade zlyhávania obličiek sa polčas eliminácie torasemidu nemení.

Súbežné dávky lizinoprilu a torasemidu nemajú žiadny vplyv na biologickú dostupnosť týchto liekov. Kombinovaná tableta je biologicky rovnocenná so súbežným podávaním jednotlivých liečiv samostatne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Lizinopril a torasemid sú liečivá, s ktorými má klinická prax rozsiahle skúsenosti pri podávaní samostatne aj v kombinácii. Všetky relevantné informácie pre predpisujúceho lekára sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Súvisiace s lizinoprilom:

Predklinické údaje získané na základe obvyklých všeobecných farmakologických štúdií, štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Bolo preukázané, že skupinovým účinkom inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín, je indukcia nežiaducich účinkov na neskoré štádiá vývinu plodu, čo vedie k úmrtiu plodu a dedičným abnormalitám postihujúcim najmä lebku. Bola tiež hlásená fetotoxicita, retardácia intrauterinného rastu a *patent ductus arteriosus*. Predpokladá sa, že tieto vývinové anomálie sú čiastočne spôsobené priamym účinkom inhibítorov ACE na fetálny renín-angiotenzínový systém a čiastočne ischémiou v

dôsledku hypotenzie matky a znížením prietoku krvi vo fetoplacentárnej jednotke a zásobovania plodu kyslíkom/živinami.

Súvisiace s torasemidom:

Zmeny pozorované v štúdiách toxicity na psoch a potkanoch po opakovanom podávaní vo vysokých dávkach možno pripísať nadmernému farmakodynamickému účinku (diuréze). K pozorovaným zmenám patrilo zníženie hmotnosti, zvýšená hladina kreatinínu a močoviny a renálne zmeny, ako je tubulárna dilatácia a intersticiálna nefritída. Bolo preukázané, že všetky zmeny vyvolané liečivom sú reverzibilné.

V štúdiách reprodukčnej toxicity na potkanoch nebol preukázaný teratogénny účinok, ale pri vysokých dávkach bola u gravidných králikov pozorovaná malformácia plodov. Neboli pozorované žiadne účinky na plodnosť.

Torasemid nepreukázal mutagénny potenciál. Štúdie karcinogenicity u potkanov a myší nepreukázali tumorigénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol E421
Kukuričný škrob
Predželatinovaný kukuričný škrob
Mikrokryštalická celulóza
Stearan horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Lisemid 20 mg/5 mg tablety
PVC/Al blistre.

Lisemid 10 mg/10 mg; 10 mg/5 mg; 20 mg/10 mg tablety
PVC/Al blistre alebo PVC/PVDC/Al blistre.

Lisemid 10 mg/5 mg tablety

Jeden blister obsahuje 15 tabliet.

Veľkosti balenia: 30, 60 alebo 90 tabliet.

Lisemid 10 mg/10 mg; 20 mg/5 mg; 20 mg/10 mg tablety

Jeden blister obsahuje 10 tabliet.

Veľkosti balenia: 30, 60 alebo 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.

Partyzancka 133/151

95-200 Pabianice

Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Lisemid 10 mg/5 mg: 58/0045/18-S

Lisemid 10 mg/10 mg: 58/0046/18-S

Lisemid 20 mg/5 mg: 58/0047/18-S

Lisemid 20 mg/10 mg: 58/0048/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. február 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 08. január 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2026