

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Lisinopril-ratiopharm 5 mg  
Lisinopril-ratiopharm 10 mg  
Lisinopril-ratiopharm 20 mg

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

*Lisinopril-ratiopharm 5 mg*

1 tableta obsahuje 5,44 mg dihydrátu lizinoprilu, čo zodpovedá 5 mg lizinoprilu.

*Lisinopril-ratiopharm 10 mg*

1 tableta obsahuje 10,89 mg dihydrátu lizinoprilu, čo zodpovedá 10 mg lizinoprilu.

*Lisinopril-ratiopharm 20 mg*

1 tableta obsahuje 21,78 mg dihydrátu lizinoprilu, čo zodpovedá 20 mg lizinoprilu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

*Lisinopril-ratiopharm 5 mg*

Okrúhle bikonvexné biele tablety s deliacou ryhou na jednej strane.

*Lisinopril-ratiopharm 10 mg*

Okrúhle bikonvexné svetloružové tablety s deliacou ryhou na jednej strane.

*Lisinopril-ratiopharm 20 mg*

Okrúhle bikonvexné ružové tablety s deliacou ryhou na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### ***Hypertenzia***

Liečba hypertenzie.

##### ***Srdcové zlyhanie***

Liečba symptomatického srdcového zlyhania.

##### ***Akútny infarkt myokardu***

Krátkodobá (6-týždňová) liečba hemodynamicky stabilného pacienta v priebehu 24 hodín po akútnom infarkte myokardu.

### ***Renálne komplikácie diabetu mellitus***

Liečba ochorenia obličiek u pacienta s hypertenziou s diabetom mellitus 2.typu a incipientnou nefropatiou (pozri časť 5.1).

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

### Dávkovanie

Lisinopril-ratiopharm sa má podávať perorálne v jednej dennej dávke. Podobne ako iné lieky s dávkovaním jedenkrát denne aj Lisinopril-ratiopharm sa má užívať každý deň približne v tom istom čase. Absorpcia tabliet Lisinopril-ratiopharm nie je ovplyvnená jedlom. Dávkovanie má byť individuálne podľa typu pacienta a odpovede krvného tlaku (pozri časť 4.4).

### ***Hypertenzia***

Lisinopril-ratiopharm sa môže užívať v monoterapii alebo v kombinovanej liečbe s inými triedami antihypertenzív.

### *Úvodná dávka*

U pacientov s hypertenziou sa zvyčajne odporúča úvodná dávka 10 mg. U pacientov s výrazne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón (najmä pri renovaskulárnej hypertenzii, deplécii solí a/alebo tekutín, dekompenzácií srdca alebo závažnej hypertenzii) môže nastať po úvodnej dávke prílišný pokles krvného tlaku. U týchto pacientov sa preto odporúčajú úvodné dávky 2,5 – 5 mg, pričom liečba sa má začať pod lekárskej dohľadom. Ak je prítomná porucha funkcie obličiek, sú potrebné nižšie úvodné dávky (pozri tab. 1).

### *Udržiavacia dávka*

Zvyčajná účinná udržiavacia dávka je 20 mg jedenkrát denne. Všeobecne platí, že ak sa žiadaný terapeutický účinok nedosiahne v priebehu 2 až 4 týždňov s určitou dávkou, dávka sa môže zvýšiť. Maximálna dávka užívaná dlhodobo v kontrolovaných klinických skúškach bola 80 mg/deň.

### Použitie u pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6 – 16 rokov

Odporúčaná úvodná dávka je 2,5 mg jedenkrát denne u pacientov s telesnou hmotnosťou od 20 do 50 kg a 5 mg jedenkrát denne u pacientov s telesnou hmotnosťou  $\geq 50$  kg. Dávkovanie má byť individuálne upravené do maximálnej dennej dávky 20 mg u pacientov s telesnou hmotnosťou od 20 do 50 kg a 40 mg u pacientov s telesnou hmotnosťou  $\geq 50$  kg. Dávky nad 0,61 mg/kg (alebo nad 40 mg) neboli skúmané u pediatrických pacientov (pozri časť 5.1).

U detí so zníženou funkciou obličiek sa má zväziť nižšia úvodná dávka alebo predĺžený interval dávkovania.

### *Pacienti liečení diuretikami*

Po začatí liečby liekom Lisinopril-ratiopharm sa môže dostaviť symptomatická hypotenzia. Pravdepodobnosť je vyššia u pacientov, ktorí sa súbežne liečia diuretikami. Preto sa odporúča opatrnosť u pacientov, ktorí môžu mať depléciu solí a/alebo tekutín. Ak je to možné, diuretiká sa majú vysadiť 2 až 3 dni pred začiatkom liečby liekom Lisinopril-ratiopharm. U pacientov s hypertenziou, u ktorých sa diuretiká nemôžu vysadiť, sa má liečba liekom Lisinopril-ratiopharm začať dávkou 5 mg. Potrebné je monitorovať renálne funkcie a hladiny draslíka v krvi. Ďalšie dávkovanie lieku Lisinopril-ratiopharm sa má upraviť podľa odpovede krvného tlaku. Ak je potrebná diuretická liečba, možno ju opäť nasadiť (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

### *Úprava dávkovania pri poruche funkcie obličiek*

Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má prispôbiť klírensu kreatinínu, ako je to uvedené v tab. 1.

## Tabuľka 1

### Úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Klírens kreatinínu (ml/min)	Úvodná dávka (mg/deň)
Menej ako 10 ml/min (vrátane pacientov na dialýze)	2,5 mg*
10 – 30 ml/min	2,5 – 5 mg
31 – 80 ml/min	5 – 10 mg

\*Dávkovanie a/alebo častosť podávania sa má upraviť podľa odpovede krvného tlaku. Dávkovanie sa môže titrovať smerom nahor, kým sa nedosiahne kontrola krvného tlaku alebo do maximálnej dávky 40 mg denne.

### **Srdcové zlyhanie**

U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhaním sa má Lisinopril-ratiopharm užívať ako prídavná liečba k diuretikám a ak je to indikované, aj k digoxínu alebo betablokátorom. Liečba liekom Lisinopril-ratiopharm sa má začať s úvodnou dávkou 2,5 mg jedenkrát denne, a to pod lekárskej dohľadom, aby sa mohol posúdiť začiatkový účinok na krvný tlak. Dávka lieku Lisinopril-ratiopharm sa má zvyšovať:

- o prírastky nie väčšie ako 10 mg,
- v intervaloch nie kratších ako 2 týždne,
- do najvyššej pacientom tolerovanej dávky, maximálne však do dávky 35 mg jedenkrát denne.

Úprava dávkovania sa má uskutočňovať na základe klinickej odpovede jednotlivých pacientov. Pacienti s najvyšším rizikom symptomatickej hypotenzie, napr. pacienti s depléciou soli a hyponatriémiou alebo bez nej, pacienti s hypovolémiou alebo pacienti s masívnou diuretickou liečbou majú mať tieto stavy upravené, ak je to možné, pred začiatkom liečby liekom Lisinopril-ratiopharm. Je nevyhnutné monitorovať obličkové funkcie a hladiny sérového draslíka (pozri časť 4.4).

### **Akútny infarkt myokardu**

Pacienti majú dostávať primeranú, štandardne odporúčanú liečbu, ako sú trombolýtika, kyselina acetylsalicylová a betablokátoary. Intravenózne alebo transdermálny nitroglycerín sa môže spolu s nimi užívať tiež.

#### *Úvodná dávka (prvé tri dni po infarkte)*

Liečbu liekom Lisinopril-ratiopharm možno začať v priebehu 24 hodín od začiatku príznakov. Liečba sa nemá začať, ak systolický tlak krvi je nižší ako 100 mmHg. Prvá dávka lieku Lisinopril-ratiopharm je 5 mg podaných perorálne, nasledovaná dávkou 5 mg po 24 hodinách, 10 mg po 48 hodinách a potom 10 mg jedenkrát denne. Pacientom s nízkym systolickým tlakom krvi (120 mmHg alebo menej) sa pri začatí liečby alebo počas prvých troch dní po infarkte majú podávať nižšie dávky – 2,5 mg perorálne (pozri časť 4.4).

V prípade poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 80 ml/min) je potrebné prispôbiť dávkovanie lieku Lisinopril-ratiopharm klírensu kreatinínu pacienta (pozri tab. 1).

#### *Udržiavacia dávka*

Udržiavacia dávka je 10 mg jedenkrát denne. Ak sa objaví hypotenzia (systolický tlak krvi nižší alebo rovný 100 mmHg), denná udržiavacia dávka 5 mg sa môže podľa potreby dočasne znížiť na 2,5 mg. Ak hypotenzia pretrváva (systolický tlak krvi menej ako 90 mmHg pretrvávajúci viac ako 1 hodinu), liečba liekom Lisinopril-ratiopharm sa má ukončiť.

S liečbou sa má pokračovať počas 6 týždňov a potom sa má pacient znovu vyšetriť. U pacientov, u ktorých sa rozvinú príznaky srdcového zlyhanie, sa má v liečbe liekom Lisinopril-ratiopharm pokračovať (pozri časť 4.2).

### *Renálne komplikácie diabetu mellitus*

U pacientov s hypertenziou, ktorí majú diabetes mellitus 2. typu a incipientnú nefropatiu, je dávka lieku Lisinopril-ratiopharm 10 mg jedenkrát denne. Dávka sa môže zvýšiť na 20 mg jedenkrát denne, ak je to potrebné na dosiahnutie stabilného diastolického tlaku krvi pod hodnotou 90 mmHg.

V prípadoch poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 80 ml/min) je potrebné prispôbiť dávkovanie lieku Lisinopril-ratiopharm klírensu kreatinínu pacienta (pozri tab. 1).

#### *Pediatrická populácia*

Skúsenosti s účinnosťou a bezpečnosťou u detí s hypertenziou vo veku > 6 rokov sú obmedzené, pričom s inými indikáciami nie sú žiadne skúsenosti (pozri časť 5.1). Užívanie lizinoprilu sa neodporúča u detí pri iných indikáciách, ako je hypertenzia.

Lizinopril sa nemá používať u detí vo veku do 6 rokov, ani u detí so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časť 5.2).

#### *Použitie u starších osôb*

V klinických štúdiách sa vzhľadom na vek neukázali nijaké zmeny v účinnosti a bezpečnostnom profile lieku. Ak je vyšší vek spojený s poklesom funkcie obličiek, úvodná dávka sa má stanoviť podľa odporúčaní, uvedených v tab. 1. Potom sa dávkovanie má prispôbiť odpovedi krvného tlaku na liečbu.

#### *Použitie u pacientov po transplantácii obličiek*

Nie sú nijaké skúsenosti s podávaním lieku Lisinopril-ratiopharm u pacientov, ktorí sa nedávno podrobili transplantácii obličky. Liečba liekom Lisinopril-ratiopharm sa preto u nich neodporúča.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na lizinopril alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo ktorýkoľvek inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE).
- Angioneurotický edém, spojený s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítorom v anamnéze.
- Hereditárny alebo angioneurotický edém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné používanie lizinoprilu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Súbežná liečba sakubitriolom/valsartanom. Liečba lizinoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitriolu/valsartanu (pozri časti 4.4 a 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### *Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### *Symptomatická hypotenzia*

U pacientov s hypertenziou bez komplikácií sa symptomatická hypotenzia vyskytuje zriedkavo. Spomedzi pacientov s hypertenziou, ktorí sa liečia lizinoprilom, sa hypotenzia vyskytne pravdepodobnejšie u tých pacientov, ktorí majú depléciu tekutín, vyvolanú napr. diuretickou liečbou, diétnou reštrikciou príjmu soli, dialýzou, hnačkami alebo vracaním, alebo u pacientov s ťažkou renín-dependentnou hypertenziou (pozri časti 4.5 a 4.8). Symptomatická hypotenzia sa pozorovala u pacientov so srdcovým zlyhaním a renálnou insuficienciou alebo bez nej. Tá sa najpravdepodobnejšie dostaví

u pacientov so závažnejším stupňom srdcového zlyhania, čo odráža použitie vysokých dávok kľúčkových diuretík, hyponatriémiu alebo poruchu funkcie obličiek. U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa musí začiatok liečby a úprava dávok prísne monitorovať. Toto platí aj pre pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých môže prílišný pokles krvného tlaku vyústiť do infarktu myokardu alebo cerebrovaskulárnej príhody.

Ak sa objaví hypotenzia, pacient sa má uložiť do ležiacej polohy a ak je to potrebné, má sa mu podať infúzia fyziologického roztoku. Prechodná hypotenzia ako odpoveď na liečbu nie je kontraindikáciou podávania ďalších dávok, ktoré sa môžu zvyčajne podať bez problémov, keď sa po doplnení tekutín zvýši krvný tlak.

U niektorých pacientov so srdcovým zlyhaním, ktorí majú normálny alebo nízky krvný tlak, sa môže krvný tlak ďalej znížiť pri liečbe lizinoprilom. Tento účinok možno predpokladať a zvyčajne nie je dôvodom na ukončenie liečby. Ak hypotenzia začne byť symptomatická, môže byť potrebné dávku znížiť alebo liečbu lizinoprilom ukončiť.

#### *Hypotenzia pri akútnom infarkte myokardu*

Liečba lizinoprilom sa nesmie začať u pacientov s akútnym infarktom myokardu, ktorí majú riziko ďalšieho závažného zhoršenia hemodynamiky po liečbe vazodilatanciami. Ide o pacientov so systolickým tlakom krvi 100 mmHg alebo nižším a o pacientov v kardiogénnom šoku. Počas prvých troch dní po infarkte myokardu sa má dávka znížiť, ak je systolický tlak krvi 120 mmHg alebo nižší. Udržiavacie dávky sa majú znížiť na 5 mg alebo dočasne na 2,5 mg, ak je systolický tlak krvi 100 mmHg alebo nižší. Ak hypotenzia pretrváva (systolický tlak krvi nižší ako 90 mmHg trvajúcí viac ako 1 hodinu), liečba lizinoprilom sa má ukončiť.

#### *Aortálna a mitrálna stenóza/hypertrofická kardiomyopatia*

Podobne ako iné ACE inhibítory aj lizinopril sa má podávať s opatnosťou u pacientov so stenózou mitrálnej chlopne a obštrukciou výtoku ľavej komory, ako napríklad aortálnou stenózou alebo hypertrofickou kardiomyopatiou.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Pri poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 80 ml/min) je potrebné začiatkové dávkovanie lizinoprilu prispôbiť klírensu kreatinínu pacienta (pozri tab. 1 v časti 4.2) a potom odpovedi pacienta na liečbu. Rutinné kontroly draslíka a kreatinínu sú súčasťou bežnej medicínskej starostlivosti o týchto pacientov.

U pacientov so srdcovým zlyhaním môže hypotenzia vznikajúca po začatí liečby ACE inhibítormi viesť k ďalšiemu porušeniu obličkových funkcií. V takýchto situáciách sa zaznamenalo akútne renálne zlyhanie, ktoré je zvyčajne reverzibilné.

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnych artérií alebo stenózou artérie pre solitárnu obličku, liečených inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu sa zaznamenalo zvýšenie hladiny urey v krvi a sérového kreatinínu, ktoré boli zvyčajne reverzibilné po vysadení liečby. To nastane najpravdepodobnejšie u pacientov s renálnou insuficienciou. Ak je prítomná aj renovaskulárna hypertenzia, je tiež zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie. U týchto pacientov sa má liečba začať pod prísnu lekárskou kontrolou, nízkymi dávkami a dávkovanie sa má starostlivo titrovať. Keďže liečba diuretikami môže prispievať k uvedeným komplikáciám, diuretiká sa majú vysadiť a funkcia obličiek monitorovať počas prvých týždňov liečby lizinoprilom.

U niektorých pacientov s hypertenziou bez prítomnosti zjavného renálneho vaskulárneho ochorenia nastal vzostup hladín urey v krvi a vzostup sérového kreatinínu, ktoré sú zvyčajne mierne a prechodné, a to najmä ak sa lizinopril podával súbežne s diuretikom. To nastáva pravdepodobnejšie u pacientov s už prítomným postihnutím obličiek. Vtedy môže byť potrebné redukovat' a/alebo vysadiť diuretikum a/alebo lizinopril.

Pri akútnom infarkte myokardu sa liečba lizinoprilom nemá začať u tých pacientov, u ktorých sú prítomné známky renálnej dysfunkcie, definovanej ako koncentrácia sérového kreatinínu presahujúca

177 mikromolov/l a/alebo proteinúria presahujúca 500 mg/24 h. Ak sa renálna dysfunkcia rozvinie počas liečby lizinoprilom (koncentrácia kreatinínu v sére presiahne 265 mikromolov/l alebo dvojnásobok hodnôt pred liečbou), lekár má zvážiť vysadenie liečby lizinoprilom.

#### *Precitlivenosť/angioneurotický edém*

Angioneurotický edém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana sa zriedkavo zaznamenal u pacientov liečených inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, vrátane lizinoprilu. Ich rozvoj môže nastať kedykoľvek v priebehu liečby. V takýchto prípadoch sa má liečba lizinoprilom okamžite vysadiť, pričom je potrebné začať primeranú liečbu a monitorovať pacienta, aby sa zabezpečil kompletný ústup príznakov pred prepustením pacienta. Aj v prípadoch, keď edém postihuje len jazyk bez respiračných problémov, pacienti môžu vyžadovať dlhšie trvajúce sledovanie, pretože liečba antihistaminikami a kortikosteroidmi nemusí u nich postačovať.

Veľmi zriedkavo boli opísané prípady úmrtia v dôsledku angioneurotického edému, ktorý bol spojený s edémom laryngu alebo jazyka. U pacientov s postihnutím jazyka, hlasiviek alebo hrtana možno predpokladať, že vznikne obštrukcia dýchacích ciest, a to najmä u pacientov, ktorí majú v anamnéze chirurgický výkon na dýchacích cestách. V takýchto prípadoch sa má okamžite začať s urgentnou liečbou. Takáto liečba môže zahŕňať podávanie adrenalínu a/alebo zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest. Pacient má byť pod prísny lekárskym dohľadom až do úplného a pretrvávajúceho ústupu príznakov.

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu spôsobujú angioneurotický edém častejšie u pacientov čiernej rasy ako u pacientov iných rás.

Pacienti s anamnézou angioneurotického edému, nesúvisiaceho s podávaním ACE inhibítora, majú vyššie riziko rozvoja angioneurotického edému počas užívania ACE inhibítora (pozri časť 4.3).

Súbežné užívanie ACE inhibítorov so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované z dôvodu 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 ACE inhibítorov s racekadotrilom, mTOR inhibítormi (napr. sirolimom, everolimom, temsirolimom) 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, mTOR inhibítormi (napr. sirolimom, everolimom, temsirolimom) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú ACE inhibítory, je potrebná opatrnosť.

#### *Anafylaktoidné reakcie u pacientov podrobujúcich sa hemodialýze*

Zaznamenali sa anafylaktoidné reakcie u pacientov, ktorí boli dialyzovaní cez "high-flux" membrány (napr. AN 69) a súbežne sa liečili ACE inhibítormi. U týchto pacientov sa má zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo antihypertenzívum odlišnej skupiny.

#### *Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL)*

Zriedkavo sa u pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) s dextránsulfátom rozvinuli anafylaktoidné reakcie ohrozujúce život. Týmto reakciám možno predísť, ak sa dočasne preruší liečba ACE inhibítormi pred každou aferézou.

#### *Desenzitizácia*

Pacienti užívajúci ACE inhibítory počas desenzitizačnej liečby (napr. hadím jedom) mali pretrvávajúce anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa dalo týmto reakciám predísť, ak sa ACE inhibítory dočasne vysadili. Avšak pri neuvážanom opätovnom užití lieku sa reakcie opäť objavili.

#### *Zlyhanie pečene*

Veľmi zriedkavo ACE inhibítory súviseli s rozvojom syndrómu, ktorý sa začína cholestatickou žltáčkou a progreduje do fulminantnej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy.

U pacientov užívajúcich lizinopril, u ktorých nastane rozvoj žltacky alebo zjavný vzostup pečenejých enzýmov, sa má lizinopril vysadiť a má sa začať primerané lekárske sledovanie.

#### *Neutropénia/agranulocytóza*

Neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia sa zaznamenali u pacientov užívajúcich ACE inhibítory. U pacientov s normálnymi renálnymi funkciami a bez iných komplikujúcich faktorov sa neutropénia rozvinie zriedka. Neutropénia a agranulocytóza sú po vysadení liečby ACE inhibítormi reverzibilné. Lizinopril majú s mimoriadnou opatrnosťou užívať pacienti s kolagénovými vaskulárnymi ochoreniami, imunosupresívnou liečbou, liečbou alopurinolom alebo prokainamidom, alebo kombináciou týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak je už prítomná porucha funkcie obličiek pred liečbou. U niektorých pacientov nastal rozvoj závažných infekcií, ktoré v niekoľkých prípadoch nereagovali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak lizinopril užívajú títo pacienti, odporúčajú sa pravidelné kontroly počtu bielych krviniek, pričom pacientov treba poučiť, že majú hlásiť akýkoľvek príznak infekcie.

#### *Rasa*

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu vyvolávajú angioneurotický edém častejšie u pacientov čiernej rasy ako u pacientov iných rás. Podobne ako iné ACE inhibítory aj lizinopril môže byť menej účinný na zníženie tlaku krvi u pacientov čiernej rasy ako u pacientov iných rás, a to pravdepodobne v dôsledku vyššieho výskytu stavov s nízkou hladinou renínu u populácie pacientov čiernej rasy s hypertenziou.

#### *Kašeľ*

Pri užívaní ACE inhibítormi sa vyskytuje kašeľ. Charakteristický je neproduktívny, perzistujúci kašeľ, ktorý ustupuje po vysadení liečby. Kašeľ navodený ACE inhibítormi sa má zväziť v diferenciálnej diagnostike kašľa.

#### *Chirurgické výkony/anestézia*

U pacientov, ktorí sa podrobujú väčším chirurgickým zákrokom alebo počas anestézie látkami, ktoré spôsobujú hypotenziu, môže lizinopril blokovať tvorbu angiotenzínu II v odpovedi na kompenzačné uvoľnenie renínu. Ak sa objaví hypotenzia, pričom sa predpokladá, že vznikla týmto mechanizmom, možno ju upraviť expanziou objemu.

#### *Draslík*

U niektorých pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane lizinoprilu, sa zaznamenalo zvýšenie hladín draslíka v sére. Pacienti s rizikom rozvoja hyperkaliémie zahŕňajú pacientov s renálnou insuficienciou, diabetom mellitus, hypoaldosteronizmom.

ACE inhibítory môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pacientov užívajúcich výživové doplnky s obsahom draslíka (vrátane náhrad solí), diuretiká šetriace draslík, iné lieky, ktoré zvyšujú hodnoty draslíka v krvi (napr. heparín, trimetoprim alebo kotrimoxazol, známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol) a hlavne antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu, sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Opatrnosť je potrebná pri užívaní diuretik šetriacich draslík a blokátorov receptorov angiotenzínu u pacientov liečených ACE inhibítormi, u týchto pacientov sa má kontrolovať hodnota draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Ak sa súbežné použitie vyššie uvedených liekov považuje za potrebné, odporúča sa pravidelne kontrolovať sérové hladiny draslíka (pozri časť 4.5).

#### *Pacienti s diabetom mellitus*

U diabetických pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom je potrebné starostlivo robiť kontroly glykémie počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítormi (pozri časť 4.5).

### *Lítium*

Kombinácia lítia a lizinoprilu sa všeobecne neodporúča (pozri časť 4.5).

### *Gravidita a laktácia*

Liečba ACE inhibítormi sa nemá začínať počas gravidity. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe ACE inhibítormi nezdá ako potrebné, pacientky plánujúce graviditu treba prestať na inú antihypertenzívnu liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Keď je diagnostikovaná gravidita, treba ihneď prerušiť liečbu ACE inhibítormi, a ak je to vhodné, začať inú liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6). Užívanie lizinoprilu počas dojčenia sa neodporúča.

### *Sodík*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### *Lieky zvyšujúce riziko angioedému*

Súbežné užívanie ACE inhibítorov so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované z dôvodu zvýšeného rizika angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4)

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

### *Diuretiká*

Keď sa diuretiká pridajú k liečbe pacienta užívajúceho lizinopril, antihypertenzný účinok sa zvyčajne sčíta. U pacientov s diuretickou liečbou, a to najmä u tých, u ktorých sa začala diuretická liečba nedávno, môže občas nastať po pridaní lizinoprilu nadmerný pokles krvného tlaku. Pravdepodobnosť symptomatickej hypotenzie súvisiacej s lizinoprilom možno minimalizovať tým, že sa pred začatím liečby lizinoprilom diuretická liečba preruší (pozri časti 4.4 a 4.2).

### *Doplňky draslíka, draslík šetriace diuretiká alebo náhrady solí obsahujúcich draslík*

Hoci hladiny draslíka v sére zostávajú zvyčajne v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených lizinoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík môžu viesť k významnému zvýšeniu hodnôt draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní lizinoprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, ako 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 hodnoty draslíka v sére.

### *Cyklosporín*

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

### *Heparín*

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

### *Lítium*

Reverzibilný vzostup sérových koncentrácií lítia a zvýšenie toxicity sa zaznamenali počas súbežného podávania lítia s ACE inhibítormi. Súbežné užívanie tiazidových diuretík môže zvýšiť riziko toxicity lítia, ako aj zvýšiť už existujúcu toxicitu lítia s ACE inhibítormi. Užívanie lizinoprilu s lítiom sa



neodporúča, ak sa však kombinácia pokladá za nevyhnutnú, treba starostlivo monitorovať sérové hladiny lítia (pozri časť 4.4).

*Nesteroidné antireumatiká (NSAID) vrátane kyseliny acetylsalicylovej  $\geq 3$  g/deň*

Chronické podávanie NSAID môže znižovať antihypertenzný účinok ACE inhibítora. NSAID a ACE inhibítory majú na vzostup sérovej hladiny draslíka aditívny účinok a môžu viesť k zhoršeniu obličkových funkcií. Tieto účinky sú zvyčajne reverzibilné. Zriedka môže nastať akútne renálne zlyhanie, najmä u pacientov so zníženou funkciou obličiek, ako napríklad u starších ľudí alebo dehydratovaných osôb.

*Zlato*

Po podaní injekčného zlata (napríklad aurotiomaleátu sodného) boli u pacientov, užívajúcich ACE inhibítory častejšie hlásené nitritoidné reakcie (symptómy vazodilatácie zahŕňajúce návaly tepla, nauzeu, závrat a hypotenziu, ktoré môžu byť závažné).

*Iné antihypertenzíva*

Súbežné užívanie týchto liekov zvyšuje hypotenzný účinok lizinoprilu. Súbežné užívanie nitroglycerínu alebo iných nitrátov, či iných vazodilatancií môže ďalej znižovať krvný tlak.

*Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká*

Súbežné užívanie určitých anestetík, tricyklických antidepresív a antipsychotík s ACE inhibítormi môže viesť k výraznejšiemu poklesu krvného tlaku (pozri časť 4.4).

*Sympatomimetiká*

Sympatomimetiká môžu znižovať antihypertenzívny účinok ACE inhibítorov.

*Antidiabetiká*

Epidemiologické štúdie poukazujú na to, že súbežné podávanie ACE inhibítorov a antidiabetík (inzulínu, perorálnych antidiabetík) môže viesť k prehĺbeniu hypoglykemického účinku s rizikom vzniku hypoglykémie. Rozvoj tohto fenoménu sa zdá pravdepodobnejší počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

*Kyselina acetylsalicylová, trombolýtika, betablokátory, nitráty*

Lizinopril sa môže užívať súbežne s kyselinou acetylsalicylovou (v dávkach používaných v kardiológii), trombolýtikami, betablokátormi a/alebo nitrátmi.

*Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

V prvom trimestri gravidity sa podávanie ACE inhibítorov neodporúča (pozri časť 4.4). V druhom a treťom trimestri gravidity je podávanie ACE inhibítorov kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy, týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nepriniesli závery; avšak mierne zvýšenie rizika sa nedá vylúčiť. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe ACE inhibítorom nezdá ako nevyhnutné, pacientky, plánujúce graviditu, treba prestaviť na inú antihypertenzívnu liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre použitie

v gravidite. Keď sa diagnostikuje gravidita, liečba ACE inhibítormi sa má ihneď prerušiť, a ak je to vhodné, začať inú liečbu.

Je známe, že expozícia liečbe ACE inhibítormi počas druhého a tretieho trimestra spôsobuje u ľudí fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3.).

Ak dôjde k expozícii ACE inhibítormi od druhého trimestra gravidity, odporúča sa kontrola funkcie obličiek a lebky pomocou ultrazvuku.

Deti, ktorých matky užívali ACE inhibítory, treba pozorne sledovať pre hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### Dojčenie

Keďže o použití lizinoprilu počas dojčenia nie sú k dispozícii žiadne informácie, Lisinopril-ratiopharm sa neodporúča a treba počas dojčenia uprednostniť iný liek s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom, najmä pri dojčení novorodencov alebo predčasne narodených detí.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Pri vedení vozidiel alebo práci so strojmi je nevyhnutné vziať do úvahy, že sa môžu občas dostaviť závrat alebo únava.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Počas liečby lizinoprilom a inými ACE inhibítormi sa zaznamenali tieto nežiaduce účinky s takouto frekvenciou:

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

#### *Poruchy krvi a lymfatického systému*

Zriedkavé: pokles hemoglobínu, pokles hematokritu.

Veľmi zriedkavé: útlm kostnej drene, anémia, trombocytopenia, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza (pozri časť 4.4), hemolytická anémia, lymfadenopatia, autoimúnne ochorenie.

#### *Poruchy endokrinného systému*

Zriedkavé: syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH).

#### *Poruchy metabolizmu a výživy*

Veľmi zriedkavé: hypoglykémia.

#### *Poruchy nervového systému*

Časté: závrat, bolesť hlavy.

Menej časté: zmeny nálady, parestézia, vertigo, poruchy chuti, poruchy spánku.

Zriedkavé: psychická zmätenosť.

Neznáme: príznaky depresie, synkopa.

#### *Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Časté: ortostatické účinky (vrátane hypotenzie).

Menej časté: infarkt myokardu alebo cerebrovaskulárna príhoda, pravdepodobne v dôsledku prílišnej hypotenzie u vysoko rizikových pacientov (pozri časť 4.4), palpitácie, tachykardia, Raynaudov fenomén.

*Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*

Časté: kašeľ.  
Menej časté: nádcha.  
Veľmi zriedkavé: bronchospazmus, sínusitída, alergická alveolitída a eozinofilná pneumónia.

*Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Časté: hnačka, vracanie.  
Menej časté: nauzea, bolesť brucha a ťažkosti s trávením.  
Zriedkavé: suchosť v ústach.  
Veľmi zriedkavé: pankreatitída, intestinálny angioneurotický edém, hepatitída – hepatocelulárna alebo cholestatická, žltáčka a zlyhanie pečene (pozri časť 4.4).

*Poruchy kože a podkožného tkaniva*

Menej časté: vyrážka, pruritus.  
Zriedkavé: precitlivenosť/angioneurotický edém: angioneurotický edém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4), urtikária, alopecia, psoriáza.  
Veľmi zriedkavé: potenie, pemfigus, toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, kutánný pseudolymfóm.

Zaznamenal sa komplex príznakov, ktorý môže zahŕňať jeden alebo viacero týchto príznakov: horúčku, vaskulitídu, bolesti svalov, bolesti kĺbov/zápal kĺbov, pozitívne antinukleárne protilátky (ANA), zvýšenú sedimentáciu červených krviniek (ESR), eozinofíliu a leukocytózu, vyrážky, fotosenzitivitu alebo iné kožné prejavy.

*Poruchy obličiek a močových ciest*

Časté: porucha funkcie obličiek.  
Zriedkavé: urémia, akútne renálne zlyhanie.  
Veľmi zriedkavé: oligúria/anúria.

*Poruchy reprodukčného systému a prsníkov*

Menej časté: impotencia.  
Zriedkavé: gynekomastia.

*Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Menej časté: únava, asténia.

*Laboratórne a funkčné vyšetrenia*

Menej časté: vzostup hladiny urey v krvi, zvýšené hladiny sérového kreatinínu, vzostup pečenejých enzýmov, hyperkaliémia.  
Zriedkavé: vzostup hladiny sérového bilirubínu, hyponatriémia.

Pediatrická populácia

Údaje o bezpečnosti z klinických štúdií poukazujú na to, že lizinopril je u pediatrických pacientov s hypertenziou vo všeobecnosti dobre tolerovaný a bezpečnostný profil u tejto vekovej skupiny je porovnateľný s profilom u dospelých.

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

Dostupné údaje o predávkovaní u ľudí sú nedostatočné. Príznaky spojené s predávkovaním ACE inhibítormi môžu zahŕňať hypotenziu, cirkulačný šok, poruchy elektrolytov, renálne zlyhanie, hyperventiláciu, tachykardiu, palpitácie, bradykardiu, závrat, úzkosť a kašeľ. V liečbe predávkovania sa odporúča intravenózna infúzia fyziologického roztoku. Ak je prítomná hypotenzia, pacient sa má uložiť do protišokovej polohy. Možno zvážiť infúziu liečbu angiotenzínom II a/alebo intravenóznymi katecholamínmi, ak je takáto liečba dostupná. Ak pacient užil liek nedávno, treba urobiť opatrenia, zamerané na elimináciu lizinoprilu (napr. vyvolaním vracania, lavážou žalúdka, podaním adsorbencií a síranu sodného). Lizinopril možno odstrániť z cirkulácie hemodialýzou (pozri časť 4.4). Liečba kardiostimulátorom je indikovaná v prípadoch bradykardie rezistentnej na liečbu. Je nevyhnutné často monitorovať vitálne funkcie, koncentrácie sérových elektrolytov a kreatinínu.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, ATC kód: C09AA03.

Lizinopril je inhibítor peptidyl dipeptidázy. Inhibuje angiotenzín konvertujúci enzým (ACE), ktorý katalyzuje premenu angiotenzínu I na vazokonstrikčný peptid, angiotenzín II. Angiotenzín II stimuluje aj sekréciu aldosterónu v kôre nadobličiek. Inhibícia ACE aktivity vedie k poklesu koncentrácií angiotenzínu II s následným poklesom vazokonstrikčnej aktivity a k zníženej sekrécii aldosterónu. Tá môže viesť k vzostupu sérových koncentrácií draslíka. Aj keď sa primárna supresia systému renín-angiotenzín-aldosterón pokladá za mechanizmus, ktorým lizinopril znižuje krvný tlak, lizinopril má antihypertenzívny účinok aj u pacientov s hypertenziou a nízkou hladinou renínu. ACE je identický s kininázou II, enzýmom, ktorý rozkladá bradykinín. Či zvýšené hladiny bradykinínu, silného vazodilatačného peptidu, zohrávajú úlohu v terapeutických účinkoch lizinoprilu, zostáva zatiaľ neobjasnené.

Účinok lizinoprilu na mortalitu a morbiditu pacientov so srdcovým zlyhaním sa skúmal porovnávaním vysokých dávok (32,5 mg alebo 35 mg jedenkrát denne) s nízkymi dávkami (2,5 mg alebo 5 mg jedenkrát denne). V štúdií s 3 164 pacientmi s priemerným časom sledovania 46 mesiacov viedli vysoké dávky lizinoprilu u prežívajúcich pacientov v porovnaní s nízkymi dávkami k 12 % poklesu rizika vo výsledku, ktorý kombinuje mortalitu zo všetkých príčin a hospitalizáciu zo všetkých príčin ( $p = 0,002$ ) a k 8 % poklesu rizika v mortalite zo všetkých príčin a hospitalizácií z kardiovaskulárnych dôvodov ( $p = 0,036$ ). Zaznamenal sa pokles mortality zo všetkých príčin (8 %;  $p = 0,128$ ) a pokles mortality na kardiovaskulárne príhody (10 %;  $p = 0,073$ ). Podľa ďalších analýz sa počet hospitalizácií na srdcové zlyhanie znížil o 24 % ( $p = 0,002$ ) u pacientov liečených vysokými dávkami lizinoprilu v porovnaní s nízkymi dávkami. Výhody týkajúce sa výskytu príznakov boli podobné u pacientov liečených vysokými, ako aj nízkymi dávkami lizinoprilu.

Výsledky štúdie ukázali, že celkový profil nežiaducich účinkov u pacientov liečených vysokými alebo nízkymi dávkami lizinoprilu boli podobné, čo sa týka ich charakteru aj počtu. Predpokladané účinky, ktoré sú dôsledkom inhibície ACE, ako napríklad hypotenzia alebo porucha obličkových funkcií, sa dali zvládnuť a zriedkavo viedli k vysadeniu liečby. Kašeľ bol menej častý u pacientov liečených vysokými dávkami lizinoprilu v porovnaní s nízkymi dávkami.

V štúdií GISSI-3, ktorá používala 2 x 2 faktoriálny postup na porovnanie účinkov lizinoprilu a glyceryl trinitrátu podávaných samostatne alebo v kombinácii počas 6 týždňov oproti kontrole s 19 394 pacientmi, ktorým sa podávala liečba v priebehu 24 hodín po akútnom infarkte myokardu, lizinopril viedol k štatisticky významnejšiemu poklesu rizika mortality, predstavujúceho 11 % oproti

kontrole ( $2p = 0,03$ ). Zníženie rizika s glyceryl nitrátom nebolo signifikantné, ale kombinácia lizinoprilu a glyceryl nitrátu viedla k signifikantnému poklesu mortality, a to o 17 % oproti kontrole ( $2p = 0,02$ ). V podskupinách starších pacientov (starších ako 70-ročných) a žien, ktoré boli definované ako pacientky s vysokým rizikom mortality, sa pozoroval významný prínos pre kombinovaný výsledok, zložený z mortality a srdcovej funkcie. Aj u pacientov užívajúcich lizinopril alebo lizinopril v kombinácii s glyceryl nitrátom 6 týždňov sa zaznamenalo významné zlepšenie v kombinovanom výsledku, a to tak pre všetkých pacientov, ako aj pacientov vo vysoko rizikových skupinách. Toto poukazuje na preventívny účinok lizinoprilu. Ako možno očakávať od akejkoľvek vazodilatačnej liečby, liečba lizinoprilom bola spojená so zvýšeným výskytom hypotenzie a renálnej dysfunkcie, no neboli proporcionálne spojené so zvýšením mortality.

V dvojito zaslepenej, randomizovanej multicentrickej štúdiu, ktorá porovnávala lizinopril s blokátormi kalciových kanálov u 335 pacientov s hypertenziou a diabetom mellitus 2. typu so začínajúcou nefropatiou charakterizovanou mikroalbuminúriou, lizinopril podávaný v dávke 10 mg až 20 mg jedenkrát denne 12 mesiacov, redukoval systolický/diastolický tlak krvi o 13/10 mmHg a straty albumínu močom o 40 %. V porovnaní s blokátormi kalciových kanálov, ktoré vedú k podobnému poklesu krvného tlaku, sa u pacientov liečených lizinoprilom zaznamenal signifikantne výraznejší pokles strát albumínu močom, čo poskytuje dôkaz o tom, že vplyv lizinoprilu na inhibíciu ACE znižuje mikroalbuminúriu nielen prostredníctvom zníženia krvného tlaku, ale aj priamym pôsobením na tkanivo obličiek.

Liečba lizinoprilom neovplyvňuje glykemickú kontrolu, čo dokazuje chýbanie významnejšieho účinku na hladiny glykozylovaného hemoglobínu (HbA1c).

V klinickej štúdiu zahŕňajúcej 115 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6 – 16 rokov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg, sa podávalo 0,625 mg, 2,5 mg alebo 20 mg lizinoprilu jedenkrát denne a pacientom s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac sa podávalo 1,25 mg, 5 mg alebo 40 mg lizinoprilu jedenkrát denne. Po dvoch týždňoch podávania lizinoprilu jedenkrát denne sa znížil krvný tlak v závislosti od veľkosti dávky s jasným antihypertenzívnym účinkom pri dávkach nad 1,25 mg.

Tento účinok bol potvrdený vo fáze vysadzovania lieku, keď diastolický tlak krvi stúpol približne o 9 mmHg viac u pacientov randomizovaných na placebo ako u pacientov, ktorí boli randomizovaní na ponechanie strednej alebo vysokej dávky lizinoprilu. Antihypertenzný účinok lizinoprilu závislý od veľkosti dávky bol konštantne prítomný vo viacerých demografických podskupinách podľa veku, Tannerovho štádia, pohlavia a rasy.

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

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

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne

ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Lizinopril je perorálne účinný ACE inhibítor bez sulfhydrylovej skupiny.

### Absorpcia

Po perorálnom podaní lizinoprilu sa maximálne sérové koncentrácie dosahujú približne v priebehu 7 hodín, aj keď u pacientov s akútnym infarktom myokardu sa zaznamenal sklon k malému oneskoreniu dosiahnutia maximálnych sérových koncentrácií. Na základe získaného množstva lizinoprilu z moču sa usudzuje, že priemerná výška absorpcie lizinoprilu sa pohybuje okolo 25 % s variabilitou medzi pacientmi 6 – 60 % v rámci rozsahu dávok použitých v štúdií (5 – 80 mg). Absolútna biologická dostupnosť sa znižuje približne o 16 % u pacientov so srdcovým zlyhaním. Absorpciu lizinoprilu neovplyvňuje prítomnosť jedla.

### Distribúcia

Nezdá sa, že by sa lizinopril viazal na iné sérové proteíny, ako sa viaže cirkulujúci angiotenzín konvertujúci enzým (ACE). Štúdie na potkanoch ukazujú, že lizinopril slabo prechádza hematoencefalickou bariérou.

### Eliminácia

Lizinopril nepodlieha metabolizmu a vylučuje sa kompletne nezmenený do moču. Pri viacpočetnom dávkovaní má lizinopril efektívny polčas akumulácie 12,6 hodiny. Klírens lizinoprilu u zdravých osôb je približne 50 ml/min. Klesajúce sérové koncentrácie vykazujú predĺženú terminálnu fázu, ktorá sa nezúčastňuje na akumulácii liečiva. Táto terminálna fáza pravdepodobne reprezentuje saturovanie väzby na ACE a nie je proporcionálna k dávke.

### *Porucha funkcie pečene*

Porucha funkcie pečene u pacientov s cirhózou viedlo v porovnaní so zdravými osobami k poklesu absorpcie lizinoprilu (približne 30 %, čo sa určilo na základe získania lizinoprilu z moču), ale nastal vzostup expozície (približne 50 %), čo bolo dôsledkom zníženého klírensu.

### *Porucha funkcie obličiek*

Porucha funkcie obličiek znižuje elimináciu lizinoprilu, ktorý sa vylučuje obličkami. Tento pokles sa však stáva klinicky významným len vtedy, keď glomerulárna filtrácia je nižšia ako 30 ml/min. Pri miernej až stredne ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 80 ml/min) je priemerná AUC zvýšená len o 13 %, ale pri ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu 5 – 30 ml/min) bol vzostup priemerných AUC 4,5-násobný. Lizinopril možno odstrániť dialýzou. Počas 4 hodín hemodialýzy plazmatické hladiny lizinoprilu poklesli priemerne o 60 % pri klírense dialýzy medzi 40 a 55 ml/min.

### *Srdcové zlyhanie*

Pacienti so srdcovým zlyhaním majú vyššiu expozíciu lizinoprilu v porovnaní so zdravými osobami (vzostup AUC priemerne o 125 %), no na základe získania lizinoprilu z moču sa usudzuje, že absorpcia je znížená približne o 16 % v porovnaní so zdravými osobami.

### *Starší pacienti*

Starší pacienti majú vyššie hladiny v krvi a vyššie hodnoty plochy pod krivkou plazmatických koncentrácií v čase (zvýšenie približne 60 %) v porovnaní s mladšími osobami.

### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetický profil lizinoprilu bol skúmaný u 29 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6 až 16 rokov, s GFR nad 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Po dávkach 0,1 až 0,2 mg/kg, sa maximálne plazmatické koncentrácie lizinoprilu v rovnovážnom stave dosiahli v priebehu 6 hodín. Rozsah absorpcie na základe obsahu v moči bol približne 28 %. Tieto hodnoty boli podobné hodnotám získaným v minulosti u dospelých pacientov. Hodnoty AUC a C<sub>max</sub> u detí v tejto štúdii boli také isté ako hodnoty zistené u dospelých pacientov.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Ukázalo sa, že inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu ako trieda majú nepriaznivé účinky na neskorý fetálny vývoj, čo vedie k smrti plodu a kongenitálnym chybám, postihujúcim najmä lebku. Zaznamenali sa aj fetotoxicita, retardácia intrauterinného rastu a perzistujúci arteriálny duktus. Predpokladá sa, že tieto vývojové anomálie sú sčasti dôsledkom priameho pôsobenia ACE inhibítorov na fetálny systém renín – angiotenzín a sčasti dôsledkom ischémie pochádzajúcej z hypotenzii u matky, z poklesov fetoplacentárneho krvného prietoku, zníženia dodávky kyslíka a výživných látok pre plod.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

*Lisinopril-ratiopharm 5 mg*

manitol  
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého  
predželatínovaný kukuričný škrob  
sodná soľ kroskarmelózy  
magnéziumstearát.

*Lisinopril-ratiopharm 10 mg/20 mg*

manitol  
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého  
predželatínovaný kukuričný škrob  
sodná soľ kroskarmelózy  
magnéziumstearát  
červený oxid železitý E172  
čierny oxid železitý E172  
žltý oxid železitý E172

### 6.2 Inkompatibility

Nie sú zaznamenané.

### 6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister PVC/Al, písomná informácia pre používateľa.

*Lisinopril-ratiopharm 5 mg*

Blistrové balenie po 1, 14, 20, 28, 30, 30 x 1, 50, 56, 60, 98, 100, 100 x 1, 400 (10 x 40) a 500 tabliet.

*Lisinopril-ratiopharm 10 mg*

Blistrové balenie po 1, 14, 28, 30, 30 x 1, 50, 98, 100, 100 x 1, 400 (10 x 40) tabliet.

*Lisinopril-ratiopharm 20 mg*

Blistrové balenie po 1, 14, 28, 30, 30 x 1, 50, 56, 60, 98, 100, 100 x 1, 400 (10 x 40) a 500 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**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm, Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

*Lisinopril-ratiopharm 5 mg*: 58/0018/02-S

*Lisinopril-ratiopharm 10 mg*: 58/0019/02-S

*Lisinopril-ratiopharm 20 mg*: 58/0020/02-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 3. marec 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. apríl 2008

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2021