

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

DAPRIL 5 mg

DAPRIL 10 mg

DAPRIL 20 mg

tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

DAPRIL 5 mg: Jedna tableta obsahuje 5 mg lizinoprilu (vo forme dihydrátu lizinoprilu)

DAPRIL 10 mg: Jedna tableta obsahuje 10 mg lizinoprilu (vo forme dihydrátu lizinoprilu)

DAPRIL 20 mg: Jedna tableta obsahuje 20 mg lizinoprilu (vo forme dihydrátu lizinoprilu)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

DAPRIL 5 mg: okrúhle ružové tablety s broskyňovou príchuťou s priemerom 6 mm

DAPRIL 10 mg: okrúhle ružové tablety s broskyňovou príchuťou s priemerom 7 mm

DAPRIL 20 mg: okrúhle červené tablety s broskyňovou príchuťou s priemerom 8 mm

### 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 pri ochorení diabetes mellitus

Liečba ochorenia obličiek u pacienta s hypertenziou s 2. typom diabetes mellitus a počiatočnou nefropatiou (pozri časť 5.1).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### *Dávkovanie*

##### *Hypertenzia*

DAPRIL sa môže používať v monoterapii alebo v kombinovanej liečbe s inými antihypertenzívami (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

### 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 by sa mala začať pod lekárskej dohľadom. Ak je prítomná porucha funkcie obličiek, sú potrebné nižšie úvodné dávky (pozri tab. 1).

### Udržiavacia dávka

Obvyklá 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. Najvyššia maximálna dávka použitá v kontrolovaných dlhodobých klinických skúšaní bola 80 mg denne.

### Pacienti liečení diuretikami

Po začatí liečby DAPRILOM sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Pravdepodobnosť je vyššia u pacientov, ktorí sú súbežne liečení diuretikami. U týchto pacientov sa odporúča opatnosť, nakoľko môžu mať depléciu solí a/alebo tekutín. Liečbu diuretikami treba prerušiť 2 – 3 dni pred začatím podávania DAPRILU. U hypertenzných pacientov, u ktorých nie je možné prerušiť podávanie diuretika treba začať terapiu DAPRILOM dávkou 5 mg. Je potrebné monitorovanie renálnych funkcií a hladiny sérového draslíka. Nasledujúce dávkovanie DAPRILU treba upraviť podľa reakcie krvného tlaku. Ak je to potrebné, môže sa pokračovať v podávaní diuretik (pozri časti 4.4 a 4.5).

### Úprava dávkovania pri renálnej insuficiencii

Dávkovanie u pacientov s renálnou insuficienciou má byť založené na klírense kreatinínu ako je to uvedené v tabuľke č. 1.

Tabuľka 1 - Úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Klírens kreatinínu (ml/min)	Úvodná dávka (mg/deň)
< 10 ml/min (vrátane dialyzovaných pacientov)	2,5 mg *
10 – 30 ml/min	2,5 – 5 mg
31 – 80 ml/min	5 – 10 mg

\* Dávkovanie, resp. frekvenciu podávania treba upraviť podľa reakcie krvného tlaku.

Dávkovanie sa môže titrovať smerom nahor, až kým nie je krvný tlak kontrolovaný alebo na maximálnu dávku 40 mg denne.

### Pediatrická populácia

#### Použitie u detí a dospelých s hypertenziou vo veku od 6 do 16 rokov

Odporúčaná počiatočná dávka je 2,5 mg jedenkrát denne u pacientov s hmotnosťou od 20 kg do 50 kg a 5 mg raz denne u pacientov s hmotnosťou  $\geq 50$  kg. Dávkovanie je potrebné individuálne upraviť do maximálnej dennej dávky 20 mg u pacientov s telesnou hmotnosťou od 20 kg do 50 kg a 40 mg u pacientov s telesnou hmotnosťou  $\geq 50$  kg. Dávky vyššie ako 0,61 mg/kg (alebo prevyšujúce 40 mg) neboli u pediatrických pacientov skúmané (pozri časť 5.1).

U detí so zníženou funkciou obličiek sa má zvážiť nižšia počiatočná dávka alebo predĺžený interval dávkovania.

### *Srdcové zlyhanie*

U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhaním sa má DAPRIL užívať ako prídavná liečba k diuretikám a ak je to vhodné, aj k digoxínu alebo betablokátorom. Úvodná dávka DAPRILU je 2,5 mg jedenkrát denne, pod lekárskej dohľadom, aby sa zistil účinok na krvný tlak. Dávkovanie DAPRILU by sa malo 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

Úpravu dávkovania je potrebné prevádzvať podľa klinickej odpovede každého jednotlivého pacienta. U pacientov s vysokým rizikom symptomatickej hypotenzie, napr. pacienti s depléciou soli s alebo bez hyponatriémie alebo pacienti, ktorí dostávali vysoké dávky diuretík, je potrebné tieto stavy korigovať pred začiatkom podávania DAPRILU. Je nevyhnutné monitorovať obličkové funkcie a hladiny sérového draslíka (pozri časť 4.4).

#### *Akútny infarkt myokardu*

Pacientom má byť poskytnutá primeraná, štandardne odporúčaná liečba, ako sú trombolytiká, kyselina acetylsalicylová a betablokátory. Spolu s DAPRILOM môže byť podávaný intravenózne alebo transdermálne nitroglycerín.

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

Liečba DAPRILOM sa môže začať v priebehu 24 hodín od objavenia sa príznakov. Liečba sa nemá začať, ak je systolický tlak krvi nižší ako 100 mmHg. Prvá dávka DAPRILU je 5 mg podaná perorálne, po 24 hodinách nasleduje dávka 5 mg, po 48 hodinách 10 mg a ďalej 10 mg jedenkrát denne. U pacientov s nízkym systolickým tlakom (120 mmHg alebo menej) na začiatku liečby alebo počas prvých troch dní po infarkte by mala byť podaná nižšia dávka - 2,5 mg perorálne (pozri časť 4.4).

V prípadoch poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $< 80$  ml/min ) je potrebné úvodnú dávku DAPRILU prispôbiť 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 má byť znížená na 5 mg, alebo prechodne až na 2,5 mg. Ak hypotenzia pretrváva (systolický tlak krvi menej ako 90 mmHg pretrvávajúci viac ako 1 hodinu), liečba DAPRILOM sa má ukončiť.

Liečba má pokračovať 6 týždňov, potom sa má zdravotný stav pacienta znova vyhodnotiť. Pacienti, u ktorých sa vyvinuli symptómy srdcového zlyhania, majú v liečbe DAPRILOM pokračovať (pozri časť 4.2).

#### *Renálne komplikácie diabetu mellitus*

U hypertenzných pacientov s diabetom mellitus typu 2 a začínajúcou nefropatiou je dávka 10 mg DAPRILU jedenkrát denne, pričom sa v prípade potreby môže zvýšiť na 20 mg jedenkrát denne, aby sa dosiahol diastolický krvný tlak v sede nižší ako 90 mmHg.

V prípadoch poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $< 80$  ml/min) je potrebné úvodnú dávku DAPRILU prispôbiť klírensu kreatinínu pacienta (pozri tab. 1).

#### Užívanie u detí a dospievajúcich

K dispozícii sú len obmedzené skúsenosti s účinnosťou a bezpečnosťou u hypertenzných detí starších ako 6 rokov, pričom s inými indikáciami nie sú žiadne skúsenosti (pozri časť 5.1). Lizinopril sa neodporúča u detí s indikáciami inými, ako je hypertenzia.

Lizinopril sa neodporúča u detí mladších ako 6 rokov, ani u detí s ťažkou poruchou obličiek (GFR  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (pozri časť 5.2).

#### Použitie u starších osôb

V klinických štúdiách sa nezaznamenali zmeny v účinnosti a bezpečnosti lieku vzhľadom na vek.

Ak je však vyšší vek spojený so znížením renálnej funkcie, na určenie počiatkovej dávky DAPRILU sa má použiť odporúčanie uvedené v tabuľke 1. Následne sa má dávkovanie upraviť podľa reakcie krvného tlaku.

### Použitie u pacientov po transplantácii obličiek

Nie sú skúsenosti s podávaním DAPRILU pacientom, ktorí sa nedávno podrobili transplantácii obličiek. Liečba DAPRILOM sa preto u nich neodporúča.

#### *Spôsob podávania*

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

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na lizinopril alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Precitlivosť na akýkoľvek 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 DAPRILU s liekmi obsahujúcimi aliskirén 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 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).

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

#### Symptomatická hypotenzia

Symptomatická hypotenzia bola zriedkavo pozorovaná u nekomplikovaných hypertonikov. U hypertonických pacientov, liečených DAPRILOM, nastáva hypotenzia s väčšou pravdepodobnosťou, ak je pacient v objemovej deplécii, napr. pri diuretickej terapii, diétnom obmedzení soli, pri dialýze, hnačke alebo vracaní, alebo u pacientov s ťažkou renín-dependentnou hypertenziou (pozri časti 4.5 a 4.8). Výskyt symptomatickej hypotenzie bol pozorovaný u pacientov so zlyhaním srdca s alebo bez renálnej insuficiencie. Najpravdepodobnejšie nastáva u pacientov s ťažkým stupňom zlyhania srdca, ktorí dostávali vysoké dávky diuretík účinkujúcich v Henleho kľučke, pri hyponatriémii alebo poruche funkcie obličiek. U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa má starostlivo sledovať začiatok liečby a úprava dávky. Podobnú pozornosť vyžadujú pacienti s ischemickým srdcovým alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by výrazný pokles krvného tlaku mohol mať za následok infarkt myokardu alebo cerebrovaskulárnu príhodu.

Ak dôjde k hypotenzii treba pacienta uložiť do polohy na znak a ak je to potrebné, má sa mu intravenózne podať infúzia fyziologického roztoku. Prechodná hypotenzia, ako odpoveď na liečbu, nie je kontraindikáciou pre ďalšie dávky, ktoré sa zvyčajne môžu podať bez komplikácií, ako náhle sa po expanzii objemu zvýši krvný tlak.

U niektorých pacientov so zlyhaním srdca, ktorí majú normálny alebo nízky krvný tlak, môže po podaní DAPRILU dôjsť k ďalšiemu poklesu systémového krvného tlaku. Tento účinok môžeme očakávať a nie je zvyčajne dôvodom k prerušeniu liečby. Keď sa hypotenzia stáva symptomatickou, môže byť nevyhnutné znížiť dávkovanie alebo prerušiť podávanie DAPRILU.

#### Hypotenzia pri akútnom infarkte myokardu

Liečba DAPRILOM nesmie byť začatá u pacientov s akútnym infarktomyokardu, u ktorých je riziko ďalšieho vážneho zhoršenia hemodynamiky po liečbe vazodilatanciami.

Sú to pacienti so systolickým tlakom 100 mmHg alebo nižším, alebo pacienti v kardiogénnom šoku. Počas prvých troch dní po infarkte je potrebné znížiť dávku, ak je systolický tlak 120mmHg alebo nižší. Udržiavacie dávky treba znížiť na 5mg, alebo prechodne na 2,5 mg, ak je systolický tlak 100 mmHg alebo menej. Keď hypotenzia pretrváva (systolický tlak je nižší ako 90 mmHg viac ako jednu hodinu), podávanie DAPRILU treba prerušiť.

#### Aortálna a mitrálna stenóza/hypertrofická kardiomyopatia

Podobne ako iné ACE inhibítory aj DAPRIL sa má podávať s opatrnosťou u pacientov so stenózou mitrálnej chlopne a obštrukciou výtokovej časti ľavej komory, ako je aortálna stenóza alebo hypertrofická kardiomyopatia.

#### Porucha funkcie obličiek

Pri poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu <80 ml/min) je potrebné úvodné dávkovanie DAPRILU prispôbiť klírensu kreatinínu pacienta (pozri tab. 1 v časti 4.2) a potom v závislosti od reakcie pacienta na liečbu. K bežnej lekárskej praxi u týchto pacientov patrí rutinné monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu.

U pacientov so zlyhaním srdca môže hypotenzia po začatí terapie ACE inhibítormi viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek. Akútne zlyhanie obličiek, ktoré bolo hlásené v týchto prípadoch bolo obvykle reverzibilné.

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnych tepien alebo stenózou artérie solitárnej obličky, ktorí boli liečení inhibítormi angiotenzín- konvertujúceho enzýmu, bol pozorovaný vzostup sérovej urey a sérového kreatínu. Tieto zmeny boli po prerušení terapie reverzibilné. Vyskytujú sa najmä u pacientov s renálnou insuficienciou. Ak je prítomná aj renovaskulárna hypertenzia, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie. U týchto pacientov musí byť liečba začatá nízkymi dávkami, starostlivou titráciou a pod prísny lekársky dohľadom. Keďže liečba diuretikami môže prispievať k uvedeným komplikáciám, liečba diuretikami musí byť prerušená a funkcia obličiek musí byť počas prvých týždňov liečby DAPRILOM monitorovaná.

U niektorých hypertenzných pacientov, ktorí predtým nemali zjavné renovaskulárne ochorenie obličiek došlo k miernemu prechodnému zvýšeniu sérovej urey a sérového kreatínu, najmä keď bol lizinopril podávaný súbežne s diuretikami. Vyskytuje sa to najmä u pacientov s už existujúcim poškodením obličiek. Je potrebné znížiť dávkovanie alebo prerušiť podávanie diuretika a/alebo DAPRILU.

Pri akútnom infarkte myokardu sa neodporúča začať liečbu DAPRILOM u pacientov, u ktorých je renálna dysfunkcia stanovená zvýšenými hodnotami sérového kreatínu nad 177 mol/l a/alebo proteinúriou nad 500 mg/24 hod. Keď sa renálna dysfunkcia vyvinie počas liečby DAPRILOM (sérová koncentrácia kreatínu sa zvýši nad 265  $\mu$ mol/l alebo na dvojnásobok hodnoty pred začatím terapie), lekár má zvážiť vysadenie DAPRILU.

#### Precitlivenosť/angioedém

Angioedém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana sa menej často zaznamenal u pacientov liečených inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, vrátane DAPRILU. Ich rozvoj môže nastať kedykoľvek počas liečby. V takom prípade má byť liečba DAPRILOM okamžite prerušená a má byť začatá liečba a príslušné monitorovanie na zaistenie úplného vymiznutia príznakov pred prepustím pacientov. Aj v prípade, keď edém postihol len jazyk bez respiračných problémov, je nutné pacienta podrobiť dlhšiemu sledovaniu, pretože liečba antihistaminikami a kortikosteroidmi nemusí byť vždy účinná.

Veľmi zriedkavo boli hlásené prípady úmrtia v súvislosti s angioedémom, spojeným s edémom laryngu alebo jazyka. U pacientov s postihnutím jazyka, hlasiviek alebo hrtana je pravdepodobná blokáda dýchacích ciest, najmä u tých, ktorí majú v anamnéze prekonalý chirurgický zákrok na dýchacích cestách. V takýchto prípadoch je potrebné urýchlene poskytnúť príslušnú liečbu. Tá môže zahŕňať podávanie adrenalínu a/alebo zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest. Pacient musí byť pod prísny lekársky dohľad až do úplného a pretrvávajúceho ústupu príznakov.

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

Pacienti s anamnézou angioedému bez vzťahu k terapii ACE inhibítormi môžu mať zvýšené riziko angioedému pri užívaní ACE inhibítora (pozri časť 4.3).

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 inhibítora ACE, je potrebná opatrnosť.

#### Anafylaktoidné reakcie u pacientov podrobujúcich sa hemodialýze

Anafylaktoidné reakcie boli hlásené u pacientov liečených dialýzou s použitím vysoko prietokových membrán (napr. AN 69) a súbežne liečených ACE inhibítormi. U týchto pacientov je potrebné zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej skupiny antihypertenzných látok.

#### Anafylaktoidné reakcie počas aferézy LDL (lipoproteínmi s nízkou hustotou)

Život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie sa vzácnne objavili u pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas LDL aferézy (lipoproteínmi s nízkou hustotou) s dextránsulfátom. Týmto reakciám sa zabránilo dočasným prerušením liečby ACE inhibítormi pred každou aferézou.

#### Desenzibilizácia

U pacientov, ktorí používajú ACE inhibítory sa vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie (napr. jedom blanokrídleho hmyzu). U niektorých pacientov sa dá vyhnúť týmto reakciám dočasným prerušením terapie ACE inhibítormi pred každou desenzibilizáciou, avšak znovu sa objavili po neuváženom opätovnom podaní lieku.

#### Zlyhanie pečene

Veľmi zriedkavo boli ACE inhibítory spájané s rozvojom syndrómu, ktorý sa začína cholestatickou žltáčkou a progreduje do fulminantnej nekrózy končiacou niekedy smrťou. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci DAPRIL, u ktorých sa vyvinie žltáčka alebo výrazný vzostup pečeneových enzýmov, musia prerušiť liečbu DAPRILOM a podrobiť sa vhodnej liečbe.

#### Neutropénia/agranulocytóza

Neutropénia/agranulocytóza, trombocytopenia a anémia boli hlásené 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. DAPRIL by mali s mimoriadnou opatrnosťou užívať pacienti s kolagénovými vaskulárnymi ochoreniami, imunosupresívnou liečbou, liečbou alopurinolom alebo prokaínamidom, alebo kombináciou týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak je už pred liečbou prítomná porucha funkcie obličiek. U niektorých pacientov nastal rozvoj závažných infekcií, ktoré v niekoľkých prípadoch nereagovali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak DAPRIL užívajú takíto pacienti, sú nutné pravidelné kontroly počtu bielych krviniek a pacientov treba poučiť, že majú hlásiť akýkoľvek príznak infekcie.

#### Rasa

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

Podobne ako iné ACE inhibítory aj DAPRIL môže byť menej účinný pri znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej pleti v porovnaní s ostatnou populáciou, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu v hypertenznej populácii čiernej pleti.

### Kašeľ

Kašeľ bol hlásený pri použití ACE inhibítorov. Charakteristický je trvalý neproduktívny kašeľ, ktorý prestáva po prerušení liečby. Kašeľ vyvolaný ACE inhibítormi treba vziať do úvahy ako súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

### Chirurgia / anestézia

U pacientov, ktorí sa podrobujú väčšiemu chirurgickému zákroku, alebo počas anestézie látkami vyvolávajúcimi hypotenziu, môže DAPRIL blokovat' tvorbu angiotenzínu II pri druhotnom kompenzačnom uvoľnení renínu. Ak dôjde k hypotenzii a predpokladá sa, že je spôsobená uvedeným mechanizmom, môže byť upravená zvýšením objemu.

### 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).

### Pacienti s diabetom mellitus

Počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítorom u diabetických pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom je potrebné pravidelné monitorovanie glykémie (pozri časť 4.5).

### Lítium

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

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

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

### Gravidita

Počas gravidity nemá byť začatá liečba ACE inhibítormi. Ak nepretržitá liečba ACE inhibítormi nie je nevyhnutná, pacientky plánujúce otehotnieť majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. V prípade potvrdenej gravidity je potrebné liečbu ACE inhibítormi ihneď prerušiť a ak je to vhodné, treba začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Diuretiká

Keď sa pacientovi, ktorý užíva lizinopril pridáva k terapii diuretikum, antihypertenzný účinok je zvyčajne aditívny.

U pacientov, ktorí už užívajú diuretiká, najmä u tých, ktorí ich začali práve užívať, môže občas dôjsť k nadmernému poklesu krvného tlaku, pokiaľ je k terapii pridaný DAPRIL. Možnosť výskytu symptomatickej hypotenzie po liečbe lizinoprilom sa dá znížiť na minimum prerušením podávania diuretika pred začatím liečby lizinoprilom (pozri časti 4.4 a 4.2).

### 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).

### 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 diuretik (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.

### Lítium

Počas súbežného podávania lítia s ACE inhibítormi bolo hlásené reverzibilné zvýšenie hladiny sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Súbežné podávanie s tiazidovými diuretikami môže zvýšiť riziko toxicity lítia, ako aj zvýšiť už existujúcu toxicitu lítia ACE inhibítormi. Užívanie DAPRILU s lítiom sa neodporúča, ale pokiaľ je táto kombinácia nevyhnutná, treba starostlivo monitorovať sérové hladiny lítia (pozri časť 4.4).

### Nesteroidové antireumatiká (NSA) vrátane acetylsalicylovej kyseliny $\geq 3$ g/deň

Chronické podávanie NSA môže znížiť antihypertenzný účinok ACE inhibítorov. NSA a ACE inhibítory vykazujú aditívny efekt vo zvyšovaní hladiny sérového draslíka a môžu spôsobiť zhoršenie renálnych funkcií. Tento účinok je zvyčajne reverzibilný. Ojedinele môže nastať akútne renálne zlyhanie, najmä u pacientov so zníženou funkciou obličiek, napríklad u starších alebo dehydratovaných pacientov.

### Zlato

Nitritoidné reakcie (symptómy vazodilatácie vrátane začervenania, nevoľnosti, závratov a hypotenzia, ktoré môžu byť veľmi závažné) po injekčnom podaní zlata (napríklad aurotiomalátu sodného) boli hlásené častejšie u pacientov liečených ACE inhibítormi.

### Iné antihypertenzíva

Súbežné užívanie týchto liekov s lizinoprilom môže zvýšiť hypotenzný účinok lizinoprilu. Súbežné užívanie s nitroglycerínom a inými nitrátmi, alebo inými vazodilatanciami môže ešte viac znížiť krvný tlak.

### Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká

Súbežné užívanie určitých anestetík, tricyklických antidepresív a antipsychotík s ACE inhibítormi môže spôsobiť ďalší pokles krvného tlaku (pozri časť 4.4).

### Sympatomimetiká

Sympatomimetiká môžu znižovať antihypertenzný účinok ACE inhibítorov.



### Antidiabetiká

Epidemiologické štúdie dokazujú, 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 renálnym poškodením.

### Kyselina acetylsalicylová, trombolytiká, betablokátory, nitráty

Lizinopril sa môže užívať súbežne s kyselinou acetylsalicylovou (v kardiologických dávkach), trombolytikami, 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 aliskirénu 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

Užívanie ACE inhibítorov sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4).  
Užívanie ACE inhibítorov je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nebol výrazný; malé zvýšenie rizika sa však nedá vylúčiť.

Ak nepretržitá liečba ACE inhibítormi nie je nevyhnutná, pacientky plánujúce otehotnieť majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. V prípade potvrdenej gravidity je potrebné liečbu ACE inhibítormi ihneď prerušiť a ak je to vhodné, treba začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že expozícia ACE inhibítorom počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva u človeka fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri tiež časť 5.3).

Ak by sa od druhého trimestra gravidity vyskytla expozícia ACE inhibítorom, odporúča sa ultrazvuková kontrola renálnej funkcie a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali ACE inhibítory majú byť pozorne sledované na hypotenziu (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

### Dojčenie

Pretože nie je k dispozícii dostatok informácií o používaní DAPRILU počas dojčenia, neodporúča sa užívanie DAPRILU počas dojčenia. Je vhodnejšie prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pre použitie počas dojčenia, najmä ak sa jedná o dojčenie novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

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

Je nepravdepodobné, že by DAPRIL mal vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

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

**4.8 Nežiaduce účinky**

Nasledujúce nežiaduce účinky boli sledované a hlásené počas liečby lizinoprilom a inými ACE inhibítormi s následnou 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  $< 1/1000$ )

Veľmi zriedkavé: ( $\geq 1/10\ 000$ )

Neznáme: (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Veľmi zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému			pokles hemoglobínu, pokles hematokritu	depresia kostnej drene, anémia, trombocytopénia, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza (pozri časť 4.4), hemolytická anémia, lymfadenopatia, autoimúnne ochorenie	
Poruchy endokrinného systému					neprimeraná sekrécia antidiuretického hormónu
Poruchy metabolizmu a výživy				hypoglykémia	
Psychické poruchy		zmeny nálady	zmätenosť		depresívne symptómy
Poruchy nervového systému	závraty, bolesti hlavy	parestézie, vertigo, zmena chuti, poruchy spánku, cievna mozgová príhoda	poruchy čuchu		synkopa
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		infarkt myokardu, alebo mozgová príhoda, pravdepodo			

		bne sekundárne v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4), palpitácie, tachykardia			
Poruchy ciev	ortostatické účinky (vrátane hypotenzie)	Raynaudov fenomén			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ	nádcha		bronchospazmus, sinusitída, alergická alveolitída/eozinofilná pneumónia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačky, vracanie	nauzea, bolesti brucha, ťažkosti s trávením	sucho v ústach	pankreatitída, intestinálny angioedém, hepatitída – hepatocelulárna alebo cholestatická, žltacka a zlyhanie pečene (pozri časť 4.4)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, pruritus, precitlivosť/angioneurotický edém: angioneurotický edém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4)	urtikária, alopecia, psoriáza	potenie, pemfigus, toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, kožný pseudolymfóm	

Poruchy obličiek a močových ciest	porucha funkcie obličiek		urémia, akútne renálne zlyhanie	oligúria/anúria	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		impotencia	gynekomastia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, asténia			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšenie sérovej urey a sérového kreatinínu, zvýšenie hodnôt hepatálnych enzýmov, hyperkaliémia	zvýšené hodnoty sérového bilirubínu, hyponatriémia		

Zaznamenal sa komplex príznakov, ktorý môže zahŕňať jeden alebo viacero z týchto príznakov: horúčka, vaskulitída, myalgia, artralgia/artritída, pozitívne antinukleárne protilátky (ANA), zvýšená sedimentácia červených krviniek, eozinofília a leukocytóza, vyrážky, fotosenzitivita alebo iné kožné prejavy.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnostné údaje z klinických štúdií naznačujú, že lizinopril je všeobecne dobre znášaný u detí a dospievajúcich s hypertenziou a že 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 pre predávkovaní u ľudí sú obmedzené. Príznaky spájané s predávkovaním ACE inhibítormi môžu zahŕňať hypotenziu, obehový šok, poruchy rovnováhy elektrolytov, renálne zlyhanie, hyperventiláciu, tachykardiu, palpitácie, bradykardiu, závraty, úzkosť a kašeľ. Odporúčaná liečba predávkovania je intravenózna infúzia fyziologického roztoku. Ak je prítomná hypotenzia, pacient sa má uložiť do protišokovej polohy. Možno tiež zvážiť infúziu liečbu angiotenzínom II a/alebo intravenóznymi katecholamínmi, ak je k dispozícii. Pokiaľ k predávkovaniu došlo iba nedávno, je potrebné prijať opatrenia k odstráneniu DAPRILU (napríklad vyvolanie vracania, laváž žalúdka, podanie absorbentov a síranu sodného). DAPRIL možno odstrániť z cirkulácie hemodialýzou (pozri časť 4.4). Liečba kardiostimulátorom je indikovaná v prípadoch bradykardie, rezistentnej na liečbu. Je nevyhnutné časté monitorovanie vitálnych funkcií, koncentrácie sérových elektrolytov a kreatinínu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, samotné

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 zníženiu koncentrácie angiotenzínu II s následným poklesom vazokonstrikčnej aktivity a k zníženej sekrécii aldosterónu. Znížená koncentrácia aldosterónu môže viesť k vzostupu sérových koncentrácií draslíka.

Zatiaľ čo mechanizmus, ktorým lizinopril znižuje krvný tlak supresiou systému renín-angiotenzín-aldosterón je považovaný za primárny, lizinopril má antihypertenzný účinok aj u hypertenzných pacientov s nízkou hladinou renínu. ACE je identický s kininázou II, enzýmom, ktorý rozkladá bradykinín. Nie je zatiaľ známe, či zvýšené hladiny bradykinínu, silného vazodilatačného peptidu, zohrávajú úlohu v terapeutických účinkoch lizinoprilu.

Účinok lizinoprilu na mortalitu a morbiditu u pacientov so srdcovým zlyhaním bol skúmaný 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 mediánom doby sledovania prežívajúcich pacientov 46 mesiacov, vysoké dávky lizinoprilu v porovnaní s nízkymi dávkami spôsobili zníženie rizika o 12 % pri kombinovanom hodnotení akejkoľvek mortality a hospitalizácie z akejkoľvek príčiny ( $p=0,002$ ) a 8 % zníženie rizika akejkoľvek mortality a hospitalizácie z kardiovaskulárnych príčin ( $p=0,036$ ). Zaznamenalo sa zníženie rizika mortality z akejkoľvek príčiny (8 %;  $p = 0,128$ ) a z kardiovaskulárnej príčiny (10 %;  $p = 0,073$ ). V post-hoc analýze sa u pacientov liečených vysokou dávkou lizinoprilu znížil počet hospitalizácií v dôsledku srdcového zlyhania o 24 % ( $p=0,002$ ) v porovnaní s nízkou dávkou. Symptomatické prínosy boli u pacientov liečených vysokými a nízkymi dávkami lizinoprilu podobné. 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 predvídateľné účinky ACE inhibítorov, ako napríklad hypotenzia alebo porucha obličkových funkcií, boli zvládnuté a vzácne viedli k vysadeniu liečby. Kašeľ bol menej častý u pacientov liečených vysokými dávkami lizinoprilu v porovnaní s nízkymi dávkami.

V štúdií GISSI-3 bol použitý 2 x 2 faktoriálny plán pre porovnanie účinkov lizinoprilu a nitroglycerínu podávaných samostatne alebo v kombinácii počas 6 týždňov v porovnaní s kontrolnou skupinou 19 394 pacientov, podrobených liečbe počas 24 hodín po akútnom infarkte myokardu. Lizinopril štatisticky významne znížil riziko mortality o 11 %, oproti kontrole ( $2p = 0,03$ ). Zníženie rizika s nitroglycerínom nebolo signifikantne významné, ale jeho kombinácia s lizinoprilom znížila signifikantne riziko mortality o 17 % v porovnaní s kontrolnou skupinou ( $2p = 0,02$ ). V podskupine starších pacientov (vek > 70 rokov) a žien, predefinovaných ako pacienti s vysokým rizikom mortality, bol významný benefit pozorovaný pri posudzovaní kombinovaného ovplyvnenia mortality a srdcových funkcií. Výsledok ukázal pre všetkých pacientov, i z veľmi rizikovej podskupiny významný prínos u pacientov užívajúcich lizinopril po dobu 6 mesiacov alebo liečených kombináciou lizinoprilu a nitroglycerínu po dobu 6 týždňov, čo dokazuje preventívne pôsobenie lizinoprilu. Ako možno očakávať, pri každej vazodilatačnej liečbe, liečba lizinoprilom bola spojená so zvýšeným výskytom hypotenzie a renálnej dysfunkcie, ale nesúvisela s proporcionálnym nárastom mortality.

V dvojitej zaslepenej, randomizovanej multicentrickej štúdií, ktorá porovnávala lizinopril s blokátormi kalciových kanálov u 335 pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus 2. typu so začínajúcou nefropatiou charakterizovanou mikroalbuminúriou, lizinopril užívaný v dávke 10 mg až 20 mg jedenkrát denne po dobu 12 mesiacov, znížil systolický/diastolický krvný tlak 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 liečených lizinoprilom zaznamenal signifikantne výraznejší pokles strát albumínu močom, čo dokazuje, že ACE inhibičný účinok lizinoprilu znižuje mikroalbuminúriu priamym mechanizmom na tkanivo obličiek spolu s hypotenzným účinkom.

Liečba lizinoprilom neovplyvňuje kontrolu glykémie, ako bolo dokázané nesignifikantne významným účinkom na hladiny glykozidového hemoglobínu (HbA1c).

V klinickej štúdií zahŕňajúcej 115 detí a dospelých s hypertenziou vo veku od 6 do 16 rokov, dostávali pacienti s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg, 0,625 mg, 2,5 mg alebo 20 mg lizinoprilu jedenkrát denne a pacienti, s telesnou hmotnosťou 50 kg a viac, dostávali buď 1,25 mg, 5 mg alebo 40 mg lizinoprilu jedenkrát denne. Na konci 2. týždňa lizinopril podávaný raz denne znížil dolný krvný tlak v závislosti od dávky s konzistentnou antihypertenznou účinnosťou preukázanou pri dávkach vyšších ako 1,25 mg.

Tento účinok sa potvrdil vo fáze vysadenia lieku, keď diastolický tlak krvi stúpol približne o 9 mm HG viac u pacientov užívajúcich placebo v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali sústavne stredné a vysoké dávky lizinoprilu. Od dávky závislý antihypertenzný účinok lizinoprilu bol konzistentný v niekoľkých demografických podskupinách: vek, Tannerovo štádium, pohlavie a rasa.

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 diabetes 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 aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom 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 aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu 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, neobsahuje sulfhydrylovú skupinu.

### Absorpcia

Po perorálnom podaní lizinoprilu sa maximálne sérové koncentrácie dosahujú v priebehu približne 7 hodín, hoci u pacientov s akútnym infarktomyokardu sa zaznamenala tendencia mierneho predĺženia času potrebného na dosiahnutie maximálnych sérových koncentrácií. Na základe obsahu v moči sa zistilo, že priemerná miera absorpcie lizinoprilu je približne 25 % s interindividuálnou variabilitou 6 – 60 % v sledovanom rozsahu dávkovania (5 – 80 mg). Absolútna biologická dostupnosť je u pacientov so srdcovým zlyhaním znížená približne o 16 %. Absorpcia lizinoprilu nie je ovplyvnená jedlom.

### Distribúcia

Lizinopril sa pravdepodobne neviaže na iné plazmatické bielkoviny ale na cirkulujúci angiotenzín konvertujúci enzým (ACE). Štúdie na potkanoch ukazujú, že lizinopril slabo prechádza hematoencefalickou bariérou.

### Eliminácia

Lizinopril nepodlieha metabolizmu a vylučuje sa v nezmenenom stave močom. Pri opakovanom podaní lizinoprilu bol účinný polčas akumulácie stanovený na 12,6 hodiny. Klírens lizinoprilu u zdravých osôb je približne 50 ml/min. Počas poklesu sérovej hladiny bola zaznamenaná prolongovaná terminálna fáza, ktorá však nevedla k akumulácii liečiva. Táto terminálna fáza pravdepodobne odráža saturateľnosť väzby na ACE a je neúmeraná k podanej dávke.

### Hepatálna insuficiencia

Porucha funkcie pečene u pacientov s cirhózou spôsobuje zníženie absorpcie lizinoprilu (približne 30 %, stanovené z obsahu v moči), ale v porovnaní so zdravými osobami, zvyšuje expozíciu (približne o 50 %) v dôsledku zníženého klírnsu.

### Porucha funkcie obličiek

Poškodenie renálnych funkcií znižuje elimináciu lizinoprilu, ktorý je vylučovaný obličkami, ale toto zníženie je klinicky významné len vtedy keď je glomerulárna filtrácia 30 ml/min a menej. Pri miernej až stredne ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 80 ml/min) bola priemerná AUC zvýšená len o 13 %, ale pri ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu 5 – 30 ml/min) bolo zvýšenie priemerných AUC 4 – 5násobné. Lizinopril možno odstrániť dialýzou. Počas 4 hodín hemodialýzy plazmatické koncentrácie lizinoprilu poklesli priemerne o 60 % s klírensom dialýzy medzi 40 a 55 ml/min.

### Srdcové zlyhanie

U pacientov so srdcovým zlyhaním je dlhšia expozícia lizinoprilom v porovnaní so zdravými osobami (zvýšenie AUC na priemerne 125 %), ale na základe obsahu lizinoprilu v moči je u týchto pacientov znížená absorpcia približne o 16 % v porovnaní so zdravými osobami.

### Deti a dospelujúci

Farmakokinetický profil lizinoprilu sa sledoval u 29 pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku od 6 do 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 a rozsah absorpcie na základe izolácie z moču bol približne 28 %.

Tieto hodnoty sú podobné tým, ktoré sa už skôr získali u dospelých pacientov. Hodnoty AUC a C<sub>max</sub> u detí sa v tejto štúdií zhodovali s tými, ktoré sa pozorovali u dospelých pacientov.

### Starší pacienti

U starších pacientov je vyššia koncentrácia liečiva v krvi a vyššie hodnoty plochy pod krivkou (zvýšené približne o 60 %) v porovnaní s mladšími osobami.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje založené na konvenčných štúdiách všeobecnej farmakológie, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu, nepreukázali žiadne zvláštne riziko pre človeka. Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, ako skupina, spôsobujú nežiaduce účinky v neskorej fáze vývoja plodu, čo vedie k úmrtiu plodu a kongenitálnym účinkom, postihujúcim predovšetkým lebku. Bola tiež hlásená fetotoxicita, retardácia intrauterinného rastu a perzistujúci arteriálny duktus. Predpokladá sa, že tieto vývojové anomálie sú čiastočne spôsobené priamym účinkom ACE inhibítorov na renín-angiotenzínový systém plodu a čiastočne ischémiou spôsobenou hypotenziou matky ako aj poklesom fetoplacentárneho prietoku krvi a dodávok kyslíka/živín plodu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

manitol

dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

červený oxid železitý (E 172)

kukuričný škrob

predželatínovaný škrob

stearát horečnatý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

a) PVC/PVDC-Alu blister, škatuľka

#### Veľkosť balenia

DAPRIL 5 mg: 30 a 60 tabliet

DAPRIL 10 mg: 30 a 60 tabliet

DAPRIL 20 mg: 20 a 30 tabliet

b) Fľaša z plastickej hmoty, škatuľka

#### Veľkosť balenia

DAPRIL 5 mg: 100 tabliet

DAPRIL 10 mg: 100 tabliet

DAPRIL 20 mg: 100 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

MEDOCHEMIE Ltd.



1-10 Constantinoupoleos Street  
3011 Limassol  
Cyprus

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

DAPRIL 5 mg: 58/0017/93-S

DAPRIL 10 mg: 58/0285/13-S

DAPRIL 20 mg: 58/0286/13-S

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

Dátum prvej registrácie: 15. apríl 1993

Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. jún 2004

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2021