

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Diroton plus H 10 mg/12,5 mg tablety
Diroton plus H 20 mg /12,5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Diroton plus H 10 mg/12,5 mg tablety: každá tableta obsahuje 10 mg lizinoprilu (vo forme 10,88 mg dihydrátu lizinoprilu) a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Diroton plus H 20 mg/12,5 mg tablety: každá tableta obsahuje 20 mg lizinoprilu (vo forme 21,76 mg dihydrátu lizinoprilu) a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Diroton plus H 10 mg/12,5 mg tablety:

Okrúhle ploché svetlomodré tablety s riedkym roztrúsením tmavšej farby, s priemerom asi 8 mm so zaoblenými hranami, s vyrazeným „C43“ na jednej strane.

Diroton plus H 20 mg/12,5 mg tablety:

Okrúhle ploché svetlozelené tablety s riedkym roztrúsením tmavšej farby, s priemerom asi 8 mm so zaoblenými hranami, s vyrazeným „C44“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zvládnutie miernej až strednej hypertenzie u pacientov, ktorí boli nastavení na jednotlivé zložky v rovnakom pomere.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Esenciálna hypertenzia

Kombinácia fixných dávok nie je vhodná ako úvodná liečba. Fixná dávka môže nahradiť kombináciu 10 mg alebo 20 mg lizinoprilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu u pacientov, ktorí boli stabilizovaní na jednotlivých liečivách, podávaných v tých istých dávkach v samostatných liekoch.

Zvyčajná dávka je jedna tableta, podávaná jedenkrát denne. Ako iné lieky, podávané jedenkrát denne, má sa Diroton plus H užívať každý deň približne v rovnaký čas.

Ak sa vo všeobecnosti žiadaný terapeutický účinok nedosiahne počas 2 až 4 týždňov pri tomto dávkovaní, môže sa dávka zvýšiť na dve tablety, podávané jedenkrát denne.

Porucha funkcie obličiek

Tiazidy nemusia byť vhodnými diuretikami u pacientov s poruchou funkcie obličiek a pri hodnotách klirensu kreatinínu 30 ml/min a nižších (t.j. stredne ťažká alebo ťažká renálna insuficiencia) sú neúčinné.

U žiadneho pacienta s renálnou insuficienciou sa Diroton plus H nemá použiť ako úvodná liečba.

U pacientov s klírensom kreatinínu > 30 a < 80 ml/min sa Diroton plus H môže použiť, avšak iba po titrácii jednotlivých zložiek. Odporúčaná dávka lizinoprilu, keď sa používa samostatne, je pri miernej renálnej insuficiencii 5 až 10 mg.

Predchádzajúca diuretická liečba

Po úvodnej dávke Dirotonu plus H sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia; to je pravdepodobnejšie u pacientov, ktorí majú objemovú a/alebo minerálovú depléciu vďaka predchádzajúcej diuretickej liečbe. Diuretická liečba sa má ukončiť 2-3 dni pred začatím liečby Dirotonom plus H. Ak toto nie je možné, má sa liečba začať samotným lizinoprilom v dávke 5 mg.

Starší ľudia

Úprava dávkovania nie je potrebná u starších ľudí.

Účinnosť a znášanlivosť lizinoprilu a hydrochlórtiazidu podávaných súbežne, bola v klinických štúdiách u starších a mladších hypertenzných pacientov podobná.

V rozsahu dávok 20 až 80 mg bol lizinopril u starších ľudí (65 rokov alebo viac) a mladších hypertenzných pacientov rovnako účinný. Monoterapia lizinoprilom pri znižovaní diastolického krvného tlaku bola rovnako účinná ako monoterapia hydrochlórtiazidom alebo atenololom. V klinických štúdiách vek nemal vplyv na znášanlivosť lizinoprilu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí nebola stanovená.

Spôsob podávania

Perorálne podávanie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na ktorýkoľvek iný inhibitor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE).
- Precitlivosť na ktorýkoľvek sulfónamidový derivát.
- Angioedém spojený s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítorom v anamnéze.
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).
- Anúria.
- Ťažká porucha pečene.
- Súbežné používanie Dirotonu plus H s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Súbežná liečba sakubitriplom/valsartanom. Liečba Dirotonom plus H 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 a tento stav nastáva s väčšou pravdepodobnosťou vtedy, 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). U týchto pacientov sa majú v pravidelných intervaloch sledovať elektrolyty v sére.

U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie začiatok liečby a úprava dávky má byť prevádzaná pod prísny lekársky dohľad. Zvláštna opatnosť je potrebná u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, pretože nadmerný pokles krvného tlaku by mohol viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

Ak dôjde k hypotenzii, treba uložiť pacienta do polohy na chrbát, a ak je to potrebné, má dostať intravenóznú infúziu fyziologického roztoku. Prechodná hypotenzná odpoveď nie je kontraindikáciou pre ďalšie dávky. Po znovunastolení účinného krvného objemu a tlaku je možná reinštitúcia liečby nižšími dávkami; alebo sa každá zložka môže vhodne použiť samostatne.

U niektorých pacientov so srdcovým zlyhaním, ktorí majú normálny alebo nízky krvný tlak, sa s podávaním lizinoprilu môže vyskytnúť ďalšie zníženie systémového krvného tlaku. Tento účinok sa očakáva a zvyčajne nie je dôvodom na prerušenie liečby. Ak je hypotenzia symptomatická, môže byť potrebné zníženie dávky alebo vysadenie lizinoprilu/hydrochlórtiazidu.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia

Ako iné ACE inhibítory aj lizinopril sa má používať opatrne u pacientov so stenózou mitrálnej chlopne a obštrukciou výtoky z ľavej komory, ako je aortálna stenóza alebo hypertrofická kardiomyopatia.

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.

Porucha funkcie obličiek

Tiazidy nemusia byť vhodnými diuretikami pre pacientov s poruchou funkcie obličiek a pri klírense kreatinínu v hodnotách 30 ml/min alebo nižších (čo zodpovedá stredne ťažkej alebo ťažkej renálnej insuficiencii) sú neúčinné.

Lizinopril/hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom s renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu menší ako alebo rovnajúci sa 80 ml/min), pokiaľ titrácia jednotlivých zložiek nevykázala potrebu dávok, obsiahnutých v kombinovaných tabletkách.

U pacientov so srdcovým zlyhaním môže hypotenzia po začatí liečby ACE inhibítormi viesť k ďalšiemu poškodeniu renálnej funkcie. V takejto situácii bolo hlásené akútne zlyhanie obličiek, zvyčajne reverzibilné.

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou obličkovvej tepny, alebo so stenózou tepny jedinej obličky, ktorí boli liečení inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, boli pozorované zvýšenia močoviny v krvi a kreatinínu v sére, zvyčajne reverzibilné s ukončením liečby. To je pravdepodobné najmä u pacientov s obličkovou nedostatočnosťou. Ak je tiež prítomná renovaskulárna hypertenzia, existuje zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a nedostatočnosti obličiek. U týchto pacientov sa má liečba začať pod pozorným lekárskej dohľadom s nízkymi dávkami a v prípade potreby opatrnou titráciou dávok. Keďže liečba diuretikami je faktor prispievajúci k vyššie uvedenému, treba počas niekoľkých prvých týždňov liečby lizinoprilom/hydrochlórtiazidom monitorovať funkcie obličiek.

Pri súbežnom podávaní lizinoprilu s diuretikom sa u niektorých hypertenzných pacientov bez zjavného predošlého ochorenia obličiek rozvinuli zvyčajne mierne a prechodné zvýšenia močoviny v krvi a kreatinínu v sére.

S väčšou pravdepodobnosťou sa toto vyskytuje u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek. Môže byť potrebné zníženie dávky a/alebo vysadenie diuretika a/alebo lizinoprilu.

Predchádzajúca liečba diuretikami

Diuretická liečba sa má ukončiť 2 – 3 dni pred začatím liečby lizinoprilom/hydrochlórtiazidom. Ak toto nie je možné, má sa liečba začať len samotným lizinoprilom v dávke 5 mg.

Transplantácia obličky

Nakoľko nie sú skúsenosti s podávaním u pacientov, ktorým bola nedávno transplantovaná oblička, liek sa u týchto pacientov nesmie používať.

Anafylaktoidné reakcie u hemodialyzovaných pacientov

Použitie lizinoprilu/hydrochlórtiazidu nie je indikované u pacientov vyžadujúcich dialýzu kvôli zlyhaniu obličiek.

U pacientov, podstupujúcich niektoré procedúry hemodialýzy (napr. s použitím vysokoprietokových membrán AN 69) a počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) pomocou dextránsulfátu a súbežne liečených ACE inhibítorom boli hlásené anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov treba zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej skupiny antihypertenzív.

Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL)

Život ohrozujúce anafylaktické reakcie sa zriedkavo objavili u pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) pomocou dextránsulfátu. Týmto príznakom je možné predísť dočasným prerušením liečby ACE inhibítormi pred každou aferézou.

Ochorenie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo pokročilým ochorením pečene sa majú tiazidy používať opatrne, nakoľko mierne zmeny rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu vyvolať hepatálnu kómu (pozri časť 4.3). ACE inhibítory sa zriedkavo spájajú so syndrómom, ktorý začína cholestatickou žltáčkou alebo hepatitídou a progreduje do fulminantnej nekrózy a (niekedy) smrti. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti, užívajúci lizinopril/hydrochlórtiazid, u ktorých sa rozvinie žltáčka alebo výrazné zvýšenia pečeňových enzýmov majú prestať užívať lizinopril/hydrochlórtiazid a majú byť vhodne lekárske sledovaní.

Chirurgia/anestézia

U pacientov, podstupujúcich veľký chirurgický zákrok alebo počas anestézie látkami, ktoré spôsobujú hypotenziu, môže lizinopril blokovať tvorbu angiotenzínu II po kompenzačnom vyplavení renínu. Ak dôjde k hypotenzii a zváži sa, že je kvôli tomuto mechanizmu, dá sa upraviť zväčšením objemu.

Metabolické a endokrinné účinky

Liečba ACE inhibítormi a tiazidmi môže narušiť glukózovú toleranciu. Niekedy môže byť potrebné upraviť dávkovanie antidiabetík, vrátane inzulínu. U diabetických pacientov, liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom treba počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítorom pozorne sledovať hladiny glykémie.

Počas terapie tiazidmi sa môže prejaviť latentný diabetes mellitus.

S diuretickou liečbou tiazidmi sa môže spájať zvýšenie hladín cholesterolu a triglyceridov.

Liečba tiazidmi môže u niektorých pacientov spustiť hyperurikémiu a/alebo dnu. Avšak lizinopril môže zvýšiť kyselinu močovú, a tým zmierniť hyperurikemický účinok hydrochlórtiazidu.

Nerovnováha elektrolytov

Tak ako u všetkých pacientov liečených diuretikami, je potrebné vo vhodných intervaloch kontrolovať hladiny sérových elektrolytov.

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazidu môžu spôsobiť poruchy rovnováhy tekutín alebo elektrolytov (hypokaliémia, hyponatriémia a hypochloremická alkalóza). Medzi varovné príznaky týchto porúch patrí sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, svalové bolesti alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne ťažkosti, také ako nevoľnosť alebo vracanie. Dilučná hyponatriémia sa môže vyskytnúť u pacientov s edémami v horúcom počasí. Nedostatok chloridov je zvyčajne mierny a nevyžaduje terapiu. Tiazidy zvyšujú vylučovanie horčička močom, čo môže viesť k hypomagneziémii.

Tiazidy môžu znižovať exkréciu vápnika močom a môžu vyvolať prechodné a mierne zvýšenie sérových hladín vápnika. Výrazná hyperkalcémia môže znamenať skrytý hyperparatyreoidizmus. Liečba tiazidmi sa má pred vykonaním testov na funkciu prištítnych teliesok prerušiť.

Hyperkaliémia

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 opatnosťou u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Diabetickí pacienti

U diabetických pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom je potrebné dôkladné sledovanie regulácie glykémie počas prvého mesiaca liečby inhibítorom ACE (pozri časť 4.5).

Hypersenzitivita/angioedém

- ACE inhibítory

U pacientov, liečených inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, vrátane lizinoprilu, bol menej často hlásený angioedém tváre, končatín, perí, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtanu. Môže k tomu dôjsť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch sa má liečba lizinoprilom okamžite prerušiť a má sa zaviesť liečba a vhodné sledovanie na zaistenie úplného vymiznutia príznakov pred prepustením pacienta. Aj v prípadoch, kedy dôjde iba k opuchnutiu jazyka bez respiračnej tiesne, pacienti si môžu vyžadovať dlhšie sledovanie, nakoľko liečba antihistaminikami a kortikosteroidmi nemusí byť dostatočná.

Veľmi zriedkavo boli hlásené úmrtia v súvislosti s angioedémom, spojené s opuchom hrtanu alebo jazyka. U pacientov s postihnutím jazyka, hlasiviek alebo hrtanu je pravdepodobná blokáda dýchacích ciest, najmä u tých, ktorí majú v anamnéze operáciu dýchacích ciest. V takýchto prípadoch je potrebné urýchlene poskytnúť príslušnú liečbu. Tá môže zahŕňať podanie adrenalínu a/alebo udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest pacienta. Pacient má byť pod prísny lekársky dohľadom, kým nedôjde k úplnému vymiznutiu príznakov.

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

Pacienti s angioedémom, ktorý sa nespája s liečbou ACE inhibítorom v anamnéze, môžu mať pri užívaní ACE inhibítora zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.3).

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitriplom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitriplom/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 sakubitriplu/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 a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítor ACE, je potrebná opatnosť.

- Tiazidy

U pacientov užívajúcich tiazidy sa môžu objaviť hypersenzitívne reakcie alergie alebo bronchiálnej astmy s anamnézou alebo bez nej. Pri podávaní tiazidov bolo hlásené zhoršenie alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Diroton plus H sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Desenzibilizácia

U pacientov, ktorí používajú ACE inhibítory, sa vyskytli anafylaktické reakcie počas desenzibilizačnej liečby (napr. jedom blanokrídleho hmyzu). Týmto reakciám sa dá vyhnúť dočasným prerušením terapie ACE inhibítormi pred každou desenzibilizáciou, ale tieto reakcie sa znovu objavili po znovu zavedení liečby.

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej ostrosti videnia alebo bolesti oka a zvyčajne sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov po začatí liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je ukončiť podávanie lieku tak rýchlo, ako je to možné. V prípade, že sa vnútroočný tlak nedostane pod kontrolu, môže byť potrebné zväziť rýchle lekárske ošetrovanie alebo chirurgický zákrok. Medzi rizikové faktory vzniku glaukómu s uzavretým uhlom patrí alergia na sulfónamid alebo penicilín v anamnéze.

Neutropénia/agranulocytóza

U pacientov, liečených ACE inhibítormi boli hlásené neutropénia, agranulocytóza, trombocytopénia a anémia. Neutropénia sa vyskytuje zriedka u pacientov s normálnou funkciou obličiek bez ďalších komplikujúcich faktorov. Neutropénia a agranulocytóza sú s vysadením ACE inhibítora reverzibilné. Lizinopril sa má používať z výnimočnou opatnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, na imunosupresívnej liečbe, liečbe alopurinolom alebo prokaínamidom alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak je už prítomná porucha funkcie obličiek. U niektorých z týchto pacientov sa rozvinuli vážne infekcie, ktoré v niektorých prípadoch nereagovali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa takýmto pacientom podáva lizinopril, treba pravidelne sledovať počty bielych krviniek a pacienta treba požiadať, aby hlásil akékoľvek príznaky infekcie.

Rasa

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu spôsobujú u černošských pacientov vyšší výskyt angioedému než u nečernošských pacientov.

Tak ako u iných ACE inhibítorov môže byť lizinopril menej účinný pri znižovaní krvného tlaku u černošských pacientov než u nečernošských pacientov, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu v černošskej hypertenznej populácii.

Kašeľ

Pri používaní ACE inhibítorov bol hlásený kašeľ. Typický kašeľ je neproduktívny, pretrvávajúci a ustúpi po prerušení liečby. Kašeľ vyvolaný ACE inhibítorom sa musí vziať do úvahy pri diferenciálnej diagnóze kašľa.

Lítium

Kombinácia ACE inhibítorov a lítia sa vo všeobecnosti neodporúča (pozri časť 4.5).

Antidopingový test

Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku by mohol spôsobiť pozitívne analytické výsledky v antidopingovom teste.

Gravidita

Liečba ACE inhibítormi sa nemá začínať počas gravidity. Pokým nie je pokračovanie v liečbe ACE inhibítorom nevyhnutné, treba pacientky plánujúce graviditu prestaviť na inú antihypertenznú liečbu, ktorá má zaručený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Keď sa zistí gravidita, treba liečbu ACE inhibítormi bezprostredne prerušiť a ak je to vhodné, začať alternatívnu liečbu. (pozri časti 4.3 a 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Antihypertenzné látky

Pri kombinácii s inými antihypertenznými látkami sa môže vyskytnú dodatočný pokles krvného tlaku. Súbežné používanie glyceryltrinitrátu a iných nitrátov alebo iných vazodilatátorov môže ďalej znižovať krvný tlak.

Je potrebné sa vyhnúť kombinácii lizinoprilu s liekmi obsahujúcimi aliskiren (pozri časti 4.3 a 4.4). 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).

Lieky, ktoré môžu zvýšiť 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 inhibítormi mTOR (napr. temsirolimus, sirolimus, everolimus) alebo inhibítormi neutrálnej endopeptidázy (NEP) (napr. racekadotril) alebo aktivátorom tkanivového plazminogénu a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému.

Lítium

Počas súbežného podávania lítia s ACE inhibítormi bolo hlásené reverzibilné zvýšenie hladiny sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Diuretiká a ACE inhibítory znižujú renálny klírens lítia, a tým zvyšujú riziko jeho toxicity. Podávanie lítia spolu s diuretikami alebo ACE inhibítormi sa neodporúča, ak je takáto kombinácia nevyhnutná, treba starostlivo sledovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).

Náhrady draslíka, draslík šetriace diuretiká alebo náhrady soli, obsahujúce draslík a iné lieky, ktoré môžu zvýšiť sérové hladiny draslíka

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených lizinoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére, a to najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo diabetom mellitus. 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 (pozri časť 4.4).

Heparín

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

Lieky navodzujúce torsades de pointes

Súbežné podávanie hydrochlórtiazidu a liekov navodzujúcich torsades de pointes – ako napr. niektoré antipsychotiká, niektoré antiarytmiká a iné lieky, ktoré sú známe ako lieky navodzujúce torsades de pointes, sa môžu podávať súbežne iba opatrne kvôli riziku hypokaliémie.

Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká

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

Nesteroidné protizápalové látky (NSAID, vrátane kyseliny acetylsalicylovej)

Chronické podávanie NSAID (selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová > 3 g/deň a neselektívne NSAID) môže znížiť antihypertenzný účinok ako ACE inhibítorov tak aj tiazidových diuretík. NSAID a ACE inhibítory vykazujú aditívny efekt v zvyšovaní hladiny sérového draslíka a môžu spôsobiť zhoršenie renálnych funkcií. Tento účinok je zvyčajne reverzibilný. Zriedkavo môže nastať akútne renálne zlyhanie, najmä u pacientov so zníženou funkciou obličiek, napríklad u starších alebo dehydratovaných pacientov.

Zlato

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

Sympatomimetiká

Sympatomimetiká môžu znižovať antihypertenzný účinok ACE inhibítorov. Tiazidy môžu znižovať citlivosť ciev na noradrenalín, aj keď nie do takej miery, ktorá by bránila účinnosti presorickej látky na terapeutické použitie.

Antidiabetiká

Liečba s tiazidovými diuretikami môže oslabiť glukózovú toleranciu. Rozvoj tohto fenoménu sa zdá pravdepodobnejší počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Potreby podania iných antidiabetík, vrátane inzulínu, u diabetických pacientov môžu byť zvýšené, znížené alebo nezmenené.

Tiazidy môžu zosilniť hyperglykemický účinok diazoxidu.

Amfotericín B (parenterálne), karbenoxolon, kortikosteroidy, kortikotropín (ACTH) alebo stimulačné laxatíva
Možno očakávať, že účinok hydrochlórtiazidu na depléciu draslíka bude zosilnený liekmi spájanými so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, laxatíva, amfotericín, karbenoxolón, deriváty kyseliny salicylovej).

Pri súbežnom používaní so steroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) sa môže vyvinúť hypokaliémia.

Soli vápnika

Tiazidové diuretiká môžu zvyšovať hladinu vápnika v sére, pretože znižujú jeho exkréciu. Ak je potrebné predpísať doplnky vápnika alebo vitamínu D, sérové hladiny vápnika sa majú monitorovať a dávka sa má náležite prispôbiť.

Srdcové glykozidy

Hypokaliémia môže senzitivizovať alebo zosilniť reakciu srdca na toxické účinky digitálistu (napr. zvýšená ventrikulárna iritabilita).

Cholestyramín a cholestipol

Absorpcia hydrochlórtiazidu môže byť znížená cholestipolom alebo cholestyramínom. Sulfónamidové diuretiká sa preto majú užívať najmenej 1 hodinu pred alebo 4-6 hodín po užití týchto liekov.

Nedepolarizujúce svalové relaxanciá

Tiazidy môžu zvyšovať citlivosť na nedepolarizujúce svalové relaxanciá (napr. tubokurarín).

Sotalol

Tiazidmi navodená hypokaliémia môže zvýšiť riziko sotalolom vyvolanej arytmie.

Alopurinol

Súbežné podávanie ACE inhibítorov a alopurinolu zvyšuje riziko poškodenia obličiek a môže viesť k zvýšeniu rizika leukopénie.

Cyklosporín

Súbežné podávanie ACE inhibítorov a cyklosporínu zvyšuje riziko poškodenia obličiek a hyperkaliémie.

Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Súbežné podávanie s cyklosporínom môže zvýšiť riziko hyperurikémie a komplikácií podobných dne.

Lovastatín

Súbežné podávanie ACE inhibítorov a lovastatínu zvyšuje riziko hyperkaliémie.

Cytostatiká, imunosupresíva, prokainamid

Tiazidy môžu znižovať renálnu exkréciu cytotoxických liekov (napr. cyklofosfamid, metotrexát) a zosilniť ich myelosupresívne účinky (pozri časť 4.4).

Iná súbežná liečba

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov amantadínu.

Posturálna hypotenzia sa môže zhoršiť pri súčasnom príjme alkoholu, barbiturátov alebo anestetík.

Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lieky kombinujúce lizinopril/hydrochlórtiazid môžu mať mierny až stredný účinok na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.7).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

ACE-inhibítory

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

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé; avšak mierne zvýšenie rizika sa nedá vylúčiť. Pokým nie je pokračovanie v liečbe ACE inhibítorom nevyhnutné, treba pacientky, plánujúce graviditu prestaviť na inú antihypertenznú liečbu, ktorá má zaručený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Keď sa zistí gravidita, treba liečbu ACE inhibítormi bezprostredne prerušiť a ak je to vhodné, začať inú liečbu.

Je známe, že expozícia ACE inhibítorom v druhom a treťom trimestri indukuje u ľudí fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a novorodeneckú toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri tiež časť 5.3). Ak sa expozícia ACE inhibítorom vyskytovala od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola funkcie obličiek a lebky. Deti, ktorých matky užívali ACE inhibítory treba pozorne sledovať pre hypotenziu (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

Hydrochlórtiazid

S použitím hydrochlórtiazidu počas gravidity, hlavne v prvom trimestri existujú iba obmedzené skúsenosti. Neexistuje dostatočné množstvo štúdií na zvieratách.

Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Vzhľadom na farmakologický mechanizmus účinku hydrochlórtiazidu, môže jeho užívanie v druhom a treťom trimestri ohroziť perfúziu medzi placentou a plodom a môže u plodu alebo novorodenca vyvolať žltáčku, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopeniu.

Hydrochlórtiazid sa nesmie použiť na terapiu gestačného edému, gestačnej hypertenzie alebo preeklampsie kvôli riziku zníženia objemu plazmy a placentárnej hypoperfúzie, bez priaznivého účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nesmie u gravidných žien použiť k liečbe esenciálnej hypertenzie s výnimkou zriedkavých situácií, kedy sa nedá aplikovať iná liečba.

Dojčenie

ACE-inhibítory

Pretože nie sú k dispozícii dostatočné informácie o používaní lizinoprilu/hydrochlórtiazidu počas dojčenia, lizinopril/hydrochlórtiazid sa neodporúča a počas dojčenia treba uprednostniť inú liečbu s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid sa v malých množstvách vylučuje do materského mlieka. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, čo môže inhibovať produkciu mlieka. Používanie lizinoprilu/hydrochlórtiazidu počas dojčenia sa neodporúča. Ak sa lizinopril/hydrochlórtiazid používa počas dojčenia, dávky musia byť čo najnižšie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rovnako ako u iných antihypertenzív, kombinácia liečiv lizinopril/hydrochlórtiazid môže mierne až stredne závažne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, a to najmä na začiatku liečby, pri zmene dávky alebo pri použití v kombinácii s alkoholom, pričom vznik týchto účinkov závisí od individuálnej citlivosti.

Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že sa môžu príležitostne vyskytnúť závraty alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce nežiaduce účinky boli sledované a hlásené počas liečby lizinoprilom a/alebo hydrochlórtiazidom 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 $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky boli kašeľ, závraty, hypotenzia a bolesti hlavy, ktoré sa vyskytli u 1-10% liečených pacientov. V klinických štúdiách nežiaduce účinky boli väčšinou prechodné a mierne, vo väčšine prípadov nevyžadovali prerušenie liečby.

Lizinopril

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Zriedkavé	Znížený hemoglobín, znížený hematokrit.
Veľmi zriedkavé	Depresia kostnej drene, anémia, trombocytopenia, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza (pozri časť 4.4), hemolytická anémia, lymfadenopatia, autoimunitné ochorenie.
Poruchy metabolizmu a výživy	

Neznáme	Anafylaktická/anafylaktoidná reakcia.
Poruchy endokrinného systému	
Zriedkavé	Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH).
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi zriedkavé	Hypoglykémia.
Psychiatrické poruchy	
Menej časté	Zmeny nálady, depresívne symptómy.
Zriedkavé	Duševná zmätenosť.
Neznáme	Halucinácie.
Poruchy nervového systému	
Časté	Závrat, bolesť hlavy, synkopa.
Menej časté	Parestézia, vertigo, poruchy chuti, poruchy spánku.
Zriedkavé	Poruchy čuchu.
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	Infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárne v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysoko rizikových pacientov (pozri časť 4.4), palpitácie, tachykardia.
Poruchy ciev	
Časté	Ortostatické účinky (vrátane ortostatickej hypotenzie).
Menej časté	Raynaudov syndróm.
Neznáme	Návaly tepla.
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	Kašeľ (pozri časť 4.4).
Menej časté	Rinitída.
Veľmi zriedkavé	Bronchospazmus, sinusitída, alergická alveolitída/eozinofilná pneumónia.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Hnačka, vracanie.
Menej časté	Nauzea, bolesť brucha a poruchy trávenia.
Zriedkavé	Sucho v ústach.
Veľmi zriedkavé	Pankreatitída, intestinálny angioedém.
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Menej časté	Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a bilirubínu.
Veľmi zriedkavé	Hepatitída – buď hepatocelulárna alebo cholestatická, žltáčka, zlyhanie pečene (pozri časť 4.4).*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Vyrážka, pruritus.
Zriedkavé	Precitlivosť/angioneurotický edém: angioneurotický edém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4), urtikária, alopecia, psoriáza.
Veľmi zriedkavé	Diaforéza, pemfigus, toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, kožný pseudolymfóm.**
Poruchy obličiek a močovej sústavy	
Časté	Renálna dysfunkcia.
Menej časté	Urémia, akútne zlyhanie obličiek.
Zriedkavé	Oligúria/anúria.
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	Impotencia.

Zriedkavé	Gynekomastia.
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Menej časté	Asténia, únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Menej časté	Zvýšenie močoviny v krvi, zvýšenie kreatinínu v sére, hyperkaliémia.
Zriedkavé	Hyponatriémia.

* Nežiaduci vývoj hepatitídy vedúci k zlyhaniu pečene bol u pacientov hlásený veľmi zriedkavo. Pacienti, liečení kombináciou lizinopril/hydrochlórtiazid, u ktorých sa rozvinie žltáčka alebo výrazné zvýšenie pečeneových enzýmov, by mali prestať užívať kombináciu lizinopril/hydrochlórtiazid, a mali by zostať pod lekárskej dohľadom.

** Bol hlásený komplex symptómov, ktorý môže zahŕňať jeden alebo viac z nasledovných: horúčka, vaskulitída, myalgia, artralgia/artritída, pozitívne antinukleárne protilátky (ANA), zvýšená rýchlosť sedimentácie červených krviniek (ESR), eozinofília a leukocytóza, vyrážka, fotosenzitivita alebo dermatologické prejavy.

Hydrochlórtiazid

Trieda orgánových systémov	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		sialoadenitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)
Poruchy krvi a lymfatického systému		leukopénia, neutropénia/agranulocytóza, trombocytopenia, aplastická anémia, hemolytická anémia, útlm kostnej drene
Poruchy metabolizmu a výživy		anorexia, hyperglykémia, glykozúria, hyperurikémia, nerovnováha elektrolytov (vrátane hyponatriémie a hypokaliémie), hypochloremická alkalóza a hypomagneziémia, zvýšenie cholesterolu a triglyceridov, dna
Psychiatrické poruchy		nepokoj, depresia, poruchy spánku
Poruchy nervového systému		nechutenstvo, parestézia, závrat
Poruchy oka		xantopsia, prechodné rozmazané videnie, choroidálna efúzia, akútna myopia a akútny glaukóm s uzavretým uhlom
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		posturálna hypotenzia
Poruchy ciev		nekrotizujúca angiitída (vaskulitída, kožná vaskulitída)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)	respiračná tieseň (vrátane zápalu pľúc a pľúcneho edému)
Poruchy gastrointestinálneho traktu		podráždenie žalúdka, hnačka, zápcha, pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest		žltáčka (intrahepatálna cholestatická žltáčka)

Poruchy kože a podkožného tkaniva		fotosenzitívne reakcie, vyrážka, systémový lupus erythematosus, kožné reakcie podobné lupusu erythematosus, reaktivácia kožného lupusu erythematosus, urtikária, anafylaktické reakcie, toxická epidermálna nekrolýza.
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalové kŕče, svalová slabosť
Poruchy obličiek a močovej sústavy		renálna dysfunkcia, intersticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		horúčka, slabosť

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

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

Symptómy

O predávkovaní u ľudí sú obmedzené údaje. Symptómy spojené s predávkovaním ACE inhibítorom môžu zahŕňať hypotenziu, obehový šok, poruchy elektrolytov, zlyhanie obličiek, hyperventiláciu, tachykardiu, palpácie, bradykardiu, závrat, úzkosť a kašeľ.

Ďalšie symptómy predávkovania hydrochlórtiazidom sú zvýšená diuréza, depresia vedomia (vrátane kómy), kŕče, paréza, srdcové arytmie a zlyhanie obličiek.

Ak sa tiež podá digitális, hypokaliémia môže zvýrazniť srdcové arytmie.

Liečba

Odporúčaná liečba predávkovania je intravenózna infúzia fyziologického roztoku. Ak je prítomná hypotenzia, pacient sa má uložiť do protišokovej polohy. Možno tiež zvážiť infúziu liečbu angiotenzinom II a/alebo intravenóznymi katecholamínmi, ak je k dispozícii. Pokiaľ k predávkovaniu došlo iba nedávno, je potrebné prijať opatrenia k odstráneniu lizinoprilu (napríklad vyvolanie vracania, laváž žalúdka, podanie absorbentov a síranu sodného). Lizinopril možno odstrániť z cirkulácie hemodialýzou (pozri časť 4.4). Liečba kardiostimulátorom je indikovaná pri bradykardii rezistentnej na liečbu. Je nevyhnutné časté monitorovanie vitálnych funkcií, koncentrácie sérových elektrolytov a kreatinínu.

Bradykardia alebo rozsiahle vagové reakcie sa majú liečiť podaním atropínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín a diuretiká. ATC kód: C09BA03

Diroton plus H produkt s kombináciou fixných dávok, obsahujúci lizinopril, inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a hydrochlórtiazid, tiazidové diuretikum. Obe zložky majú doplnujúci sa spôsob účinku a vykazujú aditívny antihypertenzný účinok.

Lizinopril

Mechanizmus účinku

Lizinopril je inhibítor peptidyl dipeptidázy. Inhibuje angiotenzín konvertujúci enzým (ACE), ktorý katalyzuje premenu angiotenzínu I na vazokonstrikčný peptid, angiotenzín II. Angiotenzín II tiež stimuluje vylučovanie aldosterónu z kôry nadobličiek. Inhibícia ACE má za následok zníženie koncentrácií angiotenzínu II, čo vyúsťuje do zníženej vazopresorickej aktivity a zníženej sekrécie aldosterónu. Znížená sekrécia aldosterónu môže vyústiť do zvýšenia koncentrácie draslíka v plazme.

Farmakodynamické účinky

Hoci sa predpokladá, že mechanizmus, ktorým lizinopril znižuje krvný tlak je primárne potlačenie systému renín-angiotenzín-aldosterón, pôsobí lizinopril antihypertenzne aj u pacientov s nízko renínovou hypertenziou. ACE je identický s kininázou II, enzýmom, ktorý degraduje bradykinín. Ešte sa musí objasniť, či pri terapeutickom účinku lizinoprilu hrajú úlohu zvýšené hladiny bradykinínu, silného vazodilatačného peptidu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém (RAS)

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 aliskirenu 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 aliskirenu bolo numericky 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.

Hydrochlórtiazid

Mechanizmus účinku

Hydrochlórtiazid je diuretická a antihypertenzná látka. Ovplyvňuje distálny renálny tubulárny mechanizmus reabsorpcie elektrolytov a zvyšuje vylučovanie sodíka a chlóru v približne rovnakých množstvách.

Natriurézu môže sprevádzať istá strata draslíka a bikarbonátu. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidov nie je známy.

Farmakodynamické účinky

Tiazidy zvyčajne neovplyvňujú normálny krvný tlak.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdií sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné podávanie lizinoprilu a hydrochlórtiazidu má malý alebo žiadny vplyv na biologickú dostupnosť oboch liečiv. Kombinované tablety sú bioekvivalentné k súbežnému užívaniu oddelených zložiek.

Lizinopril

Absorpcia

Po perorálnom podaní lizinoprilu sa dosahuje vrchol plazmatickej koncentrácie za približne 7 hodín, hoci u pacientov s akútnym infarktomyokardu sa zaznamenala tendencia mierneho predĺženia času potrebného na dosiahnutie maximálnych sérových koncentrácií. Na základe odhalenia v moči, je stredný rozsah absorpcie lizinoprilu približne 25 % s variabilitou medzi pacientmi (6-60 %) vo všetkých skúšaných dávkach (5-80 mg). Absolútna biologická dostupnosť je u pacientov so zlyhaním srdca znížená o približne 16%.

Prítomnosť potravy neovplyvňuje absorpciu lizinoprilu.

Distribúcia

Zdá sa, že lizinopril sa neviaže na iné plazmatické bielkoviny než na cirkulujúci angiotenzín konvertujúci enzým (ACE).

Štúdie na potkanoch naznačujú, že lizinopril prechádza cez hematoencefalickú bariéru slabou.

Eliminácia

Lizinopril sa nemetabolizuje a celý absorbovaný liek sa vylučuje nezmenený močom.

Po opakovanom podávaní má lizinopril efektívny polčas akumulácie 12,6 hodín. Klírens lizinoprilu je u zdravých jedincov približne 50 ml/min. Znižujúce sa plazmatické koncentrácie vykazujú predĺženú terminálnu fázu, ktorá neprispieva k akumulácii liečiva. Táto terminálna fáza pravdepodobne predstavuje saturačnú väzbu na ACE a nezodpovedá veľkosti dávky.

Porucha funkcie pečene

Porucha funkcie pečene u pacientov s cirhózou spôsobuje zníženie absorpcie lizinoprilu (približne o 30 %, stanovené z obsahu v moči), no v porovnaní so zdravými osobami zvyšuje expozíciu (približne o 50 %) v dôsledku zníženého klírensu.

Porucha funkcie obličiek

Porucha renálnych funkcií znižuje elimináciu lizinoprilu, ktorý je vylučovaný obličkami, ale toto zníženie je klinicky významné len vtedy, keď glomerulárna filtrácia je menej ako 30 ml/min.

Tabuľka 1: Farmakokinetické parametre lizinoprilu do rôznych skupín pacientov s renálnou poruchou funkcie obličiek po podaní dávky v násobkoch 5 mg

Renálna funkcia meraná klírensom	n		C_{max} (ng/ml)	T_{max} (hr)	AUC (0-24 hod) (ng/hr/ml)	$t_{1/2}$ (hr)

kreatinínu						
> 80 ml/min	6		40,3	6	492+/-172	6,0+/-1,1
30 – 80 ml/min	6		36,6	8	555+/-364	11,8+/-1,9
5 – 30 ml/min	6		106,7	8	2228+/-938	19,5+/-5,2

Pri klírense kreatinínu 30 – 80 ml/min bola priemerná AUC zvýšená len o 13 %, ale pri klírense kreatinínu 5 – 30 ml/min bolo zvýšenie priemerných AUC 4 až 5-násobné.

Lizinopril možno odstrániť dialýzou. Počas 4 hodín hemodialýzy plazmatické koncentrácie lizinoprilu poklesli priemerne o 60 % s klírensom dialýzy medzi 40 a 55 ml/min.

Zlyhanie srdca

Pacienti so zlyhaním srdca majú v porovnaní so zdravými jedincami väčšiu expozíciu lizinoprilu (zvýšenie AUC o približne 125 %), avšak podľa lizinoprilu, odhaleného v moči majú oproti zdravým subjektom zníženú absorpciu o približne 16 %.

Starší ľudia

Starší pacienti majú v porovnaní s mladšími pacientmi vyššie hladiny v krvi a vyššie hladiny plochy pod krivkou plazmatickej koncentrácie v čase (zvýšenú približne o 60 %).

Hydrochlórtiazid

Pri sledovaní plazmatických hladín v priebehu najmenej 24 hodín sa biologický polčas pohyboval medzi 5,6 a 14,8 hodín.

Najmenej 61 % dávky sa vylúči nezmenených do 24 hodín. Po perorálnom podaní hydrochlórtiazidu sa diuréza začína do 2 hodín, vrcholí za približne 4 hodiny a pretrváva 6 až 12 hodín.

Hydrochlórtiazid prechádza cez placentu, ale nie cez hematoencefalickú bariéru.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Lizinopril aj hydrochlórtiazid sú lieky, pri ktorých sa získali rozsiahle klinické skúsenosti, a to jednotlivo, ako aj v kombinácii. Všetky relevantné informácie pre predpisujúceho lekára poskytuje súhrn charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Pomocné látky

Diroton plus H 10 mg/12,5 mg tablety

manitol (E 421)

indigokarmín (E 132)

kukuričný škrob

predželatínovaný škrob, kukuričný

dihydrát hydrogénfosfátu vápenatého

predželatínovaný škrob, kukuričný (čiastočne predželatínovaný)

stearát horečnatý

Diroton plus H 20 mg/12,5 mg tablety

manitol (E 421)

indigokarmín (E 132)

žltý oxid železa (E 172)

kukuričný škrob

predželatínovaný škrob, kukuričný
dihydrát hydrogénfosfátu vápenatého
predželatínovaný škrob, kukuričný (čiastočne predželatínovaný)
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú balené do PVC/Al blistrov po 10 tabliet. V kartónovej škatuľke sú 3 blistre.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út. 19-21
1103 Budapešť, Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Diroton plus H 10 mg/12,5 mg tablety: 58/0618/08-S
Diroton plus H 20 mg /12,5 mg tablety: 58/0619/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. november 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. september 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2022