

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lisinopril Grindeks 5 mg tablety
Lisinopril Grindeks 10 mg tablety
Lisinopril Grindeks 20 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 5 mg, 10 mg alebo 20 mg lizinoprilu (ako dihydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Lisinopril Grindeks 5 mg tablety: biele, okrúhle hladké neobalené tablety so skosenými hranami.

Rozmery tablety: priemer 6 mm.

Lisinopril Grindeks 10 mg tablety: biele, okrúhle hladké neobalené tablety so skosenými hranami a dvojitou deliacou ryhou na jednej strane. Rozmery tablety: priemer 8 mm. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Lisinopril Grindeks 20 mg tablety: biele, okrúhle hladké neobalené tablety so skosenými hranami a deliacou ryhou na jednej strane. Rozmery tablety: priemer 10 mm. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia

Liečba hypertenzie u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších.

Srdcové zlyhávanie

Liečba symptomatického srdcového zlyhávania u dospelých.

Akútny infarkt myokardu

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

Renálne komplikácie pri diabete mellitus

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávka sa má individualizovať podľa profilu pacienta a odpovede krvného tlaku na liečbu (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Hypertenzia

Lizinopril sa môže používať v monoterapii alebo v kombinácii s inými triedami antihypertenzív (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 objemu, dekompenzácií srdca alebo závažnej hypertenzii) môže po úvodnej dávke nastať rozsiahly pokles krvného tlaku. U týchto pacientov sa preto odporúča úvodná dávka 2,5-5 mg a liečba sa má začať pod dohľadom lekára. Pri poruche funkcie obličiek je potrebná nižšia úvodná dávka (pozri tabuľku 1 nižšie).

Udržiavacia dávka

Obvyklá účinná udržiavacia dávka je 20 mg podávaná ako jedna denná dávka. Všeobecne platí, že ak sa žiadaný terapeutický účinok s určitou dávkou nedosiahne v priebehu 2 až 4 týždňov, dávka sa môže zvýšiť. Maximálna dávka použitá v kontrolovaných dlhodobých klinických skúšaniach bola 80 mg/deň.

Pacienti liečení diuretikami

Po začatí liečby Lisinoprilom Grindeks sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Pravdepodobnosť je vyššia u pacientov, ktorí sú súbežne liečení diuretikami. U týchto pacientov sa odporúča opatrnosť, nakoľko môžu mať depléciu objemu a/alebo solí. Ak je to možné, liečbu diuretikami treba prerušiť 2 až 3 dni pred začatím liečby Lisinoprilom Grindeks. U hypertenzných pacientov, u ktorých nie je možné vysadiť diuretikum, sa má liečba Lisinoprilom Grindeks začať dávkou 5 mg. Je potrebné monitorovanie renálne funkcie a hladiny sérového draslíka. Nasledujúce dávkovanie Lisinoprilu Grindeks treba upraviť podľa odpovede krvného tlaku. Ak je to potrebné, môže sa obnoviť diuretická liečba (pozri časti 4.4 a 4.5).

Úprava dávkovania pri poruche funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek má byť dávkovanie založené na klírense kreatinínu, ako je to uvedené nižšie v tabuľke 1.

Tabuľka 1 Úprava dávkovania pri poruche funkcie obličiek

Klírens kreatinínu (ml/min)	Úvodná dávka (mg/deň)
Menej ako 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 a/alebo frekvencia podávania sa má upraviť v závislosti od odpovede krvného tlaku. Dávkovanie sa môže titrovať smerom nahor, až kým nie je krvný tlak kontrolovaný, alebo na maximálnu dávku 40 mg denne.

Použitie u pediatrických pacientov vo veku 6-16 rokov s hypertenziou

Odporúčaná úvodná 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 n maximálne 20 mg denne 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 študované (pozri časť 5.1).

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

Srdcové zlyhávanie

U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním sa má Lisinopril Grindeks užívať ako doplnková liečba k diuretikám, a ak je to vhodné, k digoxínu alebo betablokátorom. Liečba Lisinoprilom Grindeks sa môže začať dávkou 2,5 mg jedenkrát denne, ktorá má byť podávaná pod

lekárskym dohľadom, aby sa určil počiatočný účinok na krvný tlak. Dávka Lisinoprilu Grindeks sa má zvyšovať:

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

Úprava dávky sa má zakladať na klinickej odpovedi každého pacienta.

U pacientov s vysokým rizikom symptomatickej hypotenzie, napr. pacienti s depléciou solí s hyponatriémiou alebo bez nej, pacienti s hypovolémiou alebo pacienti, ktorí dostávali vysoké dávky diuretík, sa majú tieto stavy upraviť, pokiaľ je to možné, pred začatím liečby Lisinoprilom Grindeks. Je nevyhnutné monitorovať funkciu obličiek a hladiny sérového draslíka (pozri časť 4.4).

Dávkovanie pri akútnom infarkte myokardu

Pacientom má byť poskytnutá, ak je to vhodné, štandardne odporúčaná liečba, ako sú trombolytiká, kyselina acetylsalicylová a betablokátory. Spolu s Lisinoprilom Grindeks môže byť podávaný intravenózný alebo transdermálny glycerol-trinitrát.

Úvodná dávka (prvé 3 dni po infarkte)

Liečba Lisinoprilom Grindeks sa môže začať v priebehu 24 hodín po nástupe symptómov. Liečba sa nemá začať, ak je systolický tlak krvi nižší ako 100 mmHg. Prvá dávka Lisinoprilu Grindeks je 5 mg 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 krvi (120 mmHg alebo menej) má byť na začiatku liečby alebo počas prvých 3 dní po infarkte 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 Lisinoprilu Grindeks prispôbiť klírensu kreatinínu pacienta (pozri tabuľku 1).

Udržiavacia dávka

Udržiavacia dávka je 10 mg jedenkrát denne. Ak dôjde k hypotenzii (systolický tlak krvi nižší alebo rovný 100 mmHg), môže byť podávaná denná udržiavacia dávka 5 mg, v prípade potreby dočasne znížená na 2,5 mg. Ak hypotenzia pretrváva (systolický tlak krvi menej ako 90 mmHg pretrvávajúci viac ako 1 hodinu), má sa liečba Lisinoprilom Grindeks ukončiť.

Liečba má pokračovať počas 6 týždňov, potom treba pacienta znova vyšetriť. Pacienti, u ktorých sa rozvinuli symptómy srdcového zlyhávania, majú v liečbe Lisinoprilom Grindeks pokračovať (pozri časť 4.2).

Renálne komplikácie pri diabete mellitus

U hypertenzných pacientov s diabetom mellitus 2. typu a začínajúcou nefropatiou je dávka 10 mg Lisinoprilu Grindeks jedenkrát denne, ktorá 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) sa má úvodná dávka Lisinoprilu Grindeks upraviť podľa klírensu kreatinínu pacienta (pozri tabuľku 1).

Pediatrická populácia

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). Lisinopril Grindeks sa neodporúča u detí s indikáciami inými ako hypertenzia.

Lisinopril Grindeks sa neodporúča u detí mladších ako 6 rokov, ani u detí s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

V klinických štúdiách sa nezaznamenali žiadne zmeny v účinnosti a bezpečnosti lieku súvisiace s vekom. Ak je však vyšší vek spojený so znížením renálnej funkcie, treba sa pri stanovení úvodnej dávky Lisinoprilu Grindeks riadiť usmerneniami uvedenými v tabuľke 1. Následne sa má dávkovanie upraviť podľa odpovede krvného tlaku.

Použitie u pacientov po transplantácii obličiek

S podávaním Lisinoprilu Grindeks pacientom po nedávnej transplantácii obličky nie sú skúsenosti. Preto sa liečba Lisinoprilom Grindeks neodporúča.

Spôsob podávania

Lisinopril Grindeks sa má podávať perorálne v jednej dennej dávke. Podobne ako iné lieky podávané jedenkrát denne sa má Lisinopril Grindeks užívať každý deň približne v tom istom čase. Absorpcia Lisinoprilu Grindeks nie je ovplyvnená potravou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na lizinopril alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, alebo na akýkoľvek iný inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE).
- Angioedém spojený s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítorom v anamnéze.
- Súbežné používanie Lisinoprilu Grindeks s liečbou sakubitrilom/valsartanom. Lisinopril Grindeks sa nesmie začať užívať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné používanie Lisinoprilu Grindeks s liekmi obsahujúcimi aliskirén 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).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Symptomatická hypotenzia

Symptomatická hypotenzia sa u nekomplikovaných hypertenzných pacientov objavuje zriedkavo. U hypertenzných pacientov liečených Lisinoprilom Grindeks nastáva hypotenzia s väčšou pravdepodobnosťou v prípade deplécie objemu, napr. pri diuretickej liečbe, diétnym obmedzením soli, pri dialýze, hnačke alebo vracaní, alebo u pacientov s ťažkou renín-dependentnou hypertenziou (pozri časti 4.5 a 4.8). U pacientov so srdcovým zlyhávaním s pridanou renálnou insuficienciou alebo bez nej bola pozorovaná symptomatická hypotenzia. Tá sa skôr rozvinie u pacientov s ťažšími stupňami srdcového zlyhávania, čo sa odráža v podávaní vysokých dávok slučkových diuretík, hyponatriémií alebo poruche funkcie obličiek. Pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie je treba pri začatí liečby alebo pri úprave dávky pozorne sledovať. Podobné opatrenia sa uplatňujú pri pacientoch so srdcovou ischémiou alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých môže rozsiahly pokles krvného tlaku viesť k infarktu myokardu alebo cerebrovaskulárnej príhode. Ak dôjde k hypotenzii, pacienta treba uložiť do polohy na znak a ak je to potrebné, treba mu intravenózne podať infúziu fyziologického roztoku. Prechodná hypotenzná odpoveď nie je kontraindikáciou pre ďalšie dávky, ktoré sa zvyčajne môžu bez problémov podať, keď sa krvný tlak po expanzii objemu zvýši.

U niektorých pacientov so zlyhávaním srdca, ktorí majú normálny alebo nízky krvný tlak, môže po podaní Lisinoprilu Grindeks dôjsť k ďalšiemu poklesu systémového krvného tlaku. Tento účinok možno očakávať a zvyčajne nie je dôvodom na prerušenie liečby. Ak sa hypotenzia stane symptomatickou, môže byť nevyhnutné zníženie dávky alebo prerušenie liečby Lisinoprilom Grindeks.

Hypotenzia pri akútnom infarkte myokardu

Liečba Lisinoprilom Grindeks nesmie sa začať u pacientov s akútnym infarktom myokardu, u ktorých je riziko ďalšieho vážneho hemodynamického zhoršenia po liečbe vazodilatanciami. Sú to pacienti so systolickým krvným tlakom 100 mmHg alebo nižším, alebo pacienti v kardiogénnom šoku. Počas prvých 3 dní po infarkte je potrebné znížiť dávku, ak je systolický tlak 120 mmHg alebo menej. Udržiavacie dávky treba znížiť na 5 mg, alebo prechodne na 2,5 mg, ak je systolický tlak 100 mmHg alebo menej. Ak hypotenzia pretrváva (systolický krvný tlak je nižší ako 90 mmHg počas viac ako 1 hodiny), treba Lisinopril Grindeks vysadiť.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia

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

Porucha funkcie obličiek

V prípadoch poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 80 ml/min) sa má úvodné dávkovanie Lisinoprilu Grindeks upraviť podľa klírensu kreatinínu pacienta (pozri tabuľku 1 v časti 4.2) a potom v závislosti od odpovede pacienta na liečbu. K bežnej zdravotníckej praxi u týchto pacientov patrí rutinné monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu.

U pacientov so srdcovým zlyhávaním môže hypotenzia po začatí terapie ACE inhibítormi viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek. V takýchto situáciách bolo hlásené zvyčajne reverzibilné akútne zlyhanie obličiek.

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnych tepien alebo stenózou artérie jedinej obličky, ktorí boli liečení inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, boli pozorované zvýšenia močoviny v krvi a kreatinínu v sére, zvyčajne reverzibilné po prerušení liečby. To je pravdepodobné najmä u pacientov s renálnou insuficienciou. Ak je tiež prítomná renovaskulárna hypertenzia, hrozí zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie. U týchto pacientov sa má liečba začať pod prísny lekársky dohľadom, s nízkymi dávkami a opatrnou titráciou dávok. Keďže liečba diuretikami môže k vyššie uvedenému prispievať, má sa liečba Lisinoprilom Grindeks v priebehu prvých týždňov vysadiť a monitorovať funkciu obličiek.

U niektorých hypertenzných pacientov, ktorí predtým nemali zjavné renovaskulárne ochorenie, došlo k zvýšeniu močoviny v krvi a kreatinínu v sére, zvyčajne miernemu a prechodnému, najmä ak bol Lisinopril Grindeks podávaný súbežne s diuretikami. Vyskytuje sa to najmä u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek. Môže byť potrebné zníženie dávkovania a/alebo prerušenie liečby diuretikom a/alebo Lisinoprilom Grindeks.

Pri akútnom infarkte myokardu sa neodporúča začať liečbu Lisinoprilom Grindeks u pacientov s preukázanou renálnou dysfunkciou, ktorá bola stanovená zvýšenými hodnotami kreatinínu v sére nad 177 mikromol/l a/alebo proteinúriou prevyšujúcou 500 mg/24 hod. Ak sa počas liečby Lisinoprilom Grindeks rozvinie renálna dysfunkcia (sérová koncentrácia prevyšujúca 265 μ mol/l alebo zdvojnásobenie hodnôt pred liečbou), má lekár zvážiť vysadenie Lisinoprilu Grindeks.

Hypersenzitivita/angioedém

U pacientov liečených inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, vrátane Lisinoprilu Grindeks, bol zriedkavo hlásený angioedém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana. Ich rozvoj môže nastať kedykoľvek v priebehu liečby. V takýchto prípadoch sa má liečba Lisinoprilom Grindeks okamžite prerušiť a má byť zahájená príslušná liečba a monitorovanie na zaistenie úplného vymiznutia príznakov pred prepustím pacienta. Aj v prípadoch, keď edém postihol iba jazyk bez respiračných ťažkostí, môže pacient vyžadovať dlhšie sledovanie, pretože liečba antihistaminikami a kortikosteroidmi nemusí byť dostačujúca.

Veľmi zriedkavo boli hlásené prípady úmrtia spôsobené angioedémom spojeným s edémom hrtana alebo jazyka. U pacientov s postihnutím jazyka, hlasiviek alebo hrtana je pravdepodobná obštrukcia dýchacích ciest, najmä u tých s operáciou dýchacích ciest v anamnéze. V takýchto prípadoch treba ihneď zaviesť pohotovostnú liečbu. Tá môže zahŕňať podanie adrenalinu a/alebo zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest. Pacient má byť pod prísny lekársky dohľad až do úplného a trvalého odznenia symptómov.

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

U pacientov s angioedémom v anamnéze nesúvisiaceho s liečbou ACE inhibítorom môže byť počas liečby ACE inhibítorom zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.3).

Súbežné užívanie ACE inhibítorov so sakubitriolom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitriolom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky Lisinoprilu Grindeks. Liečba Lisinoprilom Grindeks sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitriolu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie ACE inhibítorov s racekadotrilom, mTOR inhibítormi (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, mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú ACE inhibítor, je potrebná opatrnosť.

Anafylaktoidné reakcie u hemodialyzovaných pacientov

Anafylaktoidné reakcie boli hlásené u pacientov dialyzovaných s vysokoprietokovými membránami (napr. AN 69) a súbežne liečených ACE inhibítorom. U týchto pacientov treba zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzíva.

Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL)

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) s dextránsulfátom sa zriedkavo objavili život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa zabránilo dočasným prerušením liečby ACE inhibítorom pred každou aferézou.

Desenzitizácia

Pacienti užívajúci ACE inhibítory počas desenzitizačnej liečby (napr. jedom blanokrídneho hmyzu) majú trvalé anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa dalo týmto reakciám predísť dočasným vysadením ACE inhibítorov, avšak po neúmyselnom znovuzavedení liečby sa opäť objavili.

Zlyhanie pečene

Veľmi zriedkavo boli ACE inhibítory spájané so syndrómom, ktorý sa začína cholestatickou žltackou a progreduje do fulminantnej nekrózy a (niekedy) smrti. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci Lisinopril Grindeks, u ktorých sa rozvinie žltacka alebo výrazné zvýšenie pečenných enzýmov, majú prerušiť liečbu Lisinoprilom Grindeks a majú byť vhodne lekárske sledovaní.

Neutropénia/agranulocytóza

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory boli hlásené neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia. U pacientov s normálnou renálnou funkciou a bez ďalších rizikových faktorov sa neutropénia rozvinie zriedka. Neutropénia a agranulocytóza sú po vysadení liečby ACE inhibítorom reverzibilné. Pacienti s kolagenóznym vaskulárnym ochorením, imunosupresívnou liečbou, liečbou alopurinolom alebo prokaínamidom, alebo kombináciou týchto rizikových faktorov majú Lisinopril Grindeks užívať s výnimočnou opatrnosťou, najmä ak je porucha funkcie obličiek prítomná už pred liečbou. U niektorých z týchto pacientov sa rozvinuli závažné infekcie, ktoré v niektorých prípadoch nereagovali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa Lisinopril Grindeks použije u týchto pacientov, treba pravidelne sledovať počty bielych krviniek a pacientov treba poučiť o potrebe hlásiť akýkoľvek príznak infekcie.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

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

Rasa

ACE inhibítory spôsobujú vyšší výskyt angioedému u pacientov čiernej pleti ako u ostatných pacientov.

Podobne ako iné ACE inhibítory aj Lisinopril Grindeks môže byť menej účinný pri znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej pleti ako u ostatných pacientov, pravdepodobne pre vyššiu prevalenciu stavov s nízkou hladinou renínu u hypertenznej populácie čiernej pleti.

Kašeľ

Pri použití ACE inhibítorov bol hlásený kašeľ. Charakteristický je neproduktívny pretrvávajúci kašeľ, ktorý po ukončení liečby vymizne. Kašeľ vyvolaný ACE inhibítormi treba vziať do úvahy ako súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

Chirurgia/anestézia

U pacientov podstupujúcich väčší chirurgický zákrok alebo pri anestézii látkami spôsobujúcimi hypotenziu môže Lisinopril Grindeks blokovat' tvorbu angiotenzínu II v dôsledku kompenzačného uvoľnenia renínu. Ak sa vyskytne hypotenzia a predpokladá sa, že je spôsobená uvedeným mechanizmom, môže sa upraviť zvýšením objemu.

Hyperkaliémia

ACE inhibítory 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, diabetom mellitus a/alebo u pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, treamterén alebo amiloridín), iné lieky spojené so zvýšením hladiny draslíku v sére (napr. heparín, trimetoprim alebo kotromoxazol 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 ACE inhibítory 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 Lisinoprilu Grindeks sa všeobecne neodporúča (pozri časť 4.5).

Gravidita

Liečba ACE inhibítormi sa nemá začínať počas gravidity. Pokiaľ sa pokračovanie liečby ACE inhibítormi nepovažuje za nevyhnutné, treba pacientky plánujúce graviditu previesť na inú antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený 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

Antihypertenzíva

Keď sa Lisinopril Grindeks kombinuje s inými antihypertenzívami (napr. glycerol-trinitrátom a inými nitrátmi, alebo inými vazodilatátormi), môže dôjsť k dodatočnému poklesu krvného tlaku. Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako je hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím jednej látky ovplyvňujúcej RAAS (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lieky zvyšujúce riziko angioedému

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

Súbežné užívanie ACE inhibítorov s mTOR inhibítormi (napr. temsirolimus, sirolimus, everolimus) alebo inhibítormi neutrálnej endoptidázy (NEP) (napr. racekadotril), vildagliptinom alebo aktivátorom tkanivového plazminogénu môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Diuretiká

AK sa k liečbe Lisinoprilom Grindeks pacientovi pridá diuretikum, antihypertenzný účinok je zvyčajne aditívny. U pacientov liečených diuretikami, a najmä u tých, u ktorých sa diuretická liečba začala nedávno, môže príležitostne dôjsť k nadmernému poklesu krvného tlaku, ak je k liečbe pridaný Lisinopril Grindeks. Možnosť symptomatickej hypotenzie pri Lisinoprilu Grindeks sa dá minimalizovať vysadením diuretika pred začatím liečby Lisinoprilom Grindeks (pozri časť 4.4 a časť 4.2).

Doplňky draslíka, draslík šetriace diuretiká alebo náhrady solí obsahujúcich draslík a iné lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka v sére

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených Lisinoprilom Grindeks 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, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní Lisinoprilu Grindeks s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, ako napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie Lisinoprilu Grindeks 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.

Ak sa Lisinopril Grindeks podáva s draslík nešetriacim diuretikom, diuretikom navodená hypokaliémia sa môže zmierniť.

Cyklosporín

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

Heparín

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

Lítium

Počas súbežného podávania lítia s ACE inhibítormi boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Súbežné podávanie tiazidových diuretík môže zvýšiť riziko toxicity lítia a zvýšiť už ACE inhibítormi zvýšenú toxicitu lítia. Užívanie Lisinoprilu Grindeks s lítiom sa neodporúča, ale ak sa potvrdí potreba kombinácie, treba starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).

Nesteroidné protizápalové liečivá (NSAID), vrátane kyseliny acetylsalicylovej \geq 3g/deň

Ak sa ACE inhibítory podávajú súbežne s nesteroidnými protizápalovými liečivami (napr. kyselinou acetylsalicylovou v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítormi a neselektívnymi NSAID), môže sa vyskytnúť zoslabenie antihypertenzného účinku. Súbežné užívanie ACE inhibítorov a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnych funkcií, vrátane možného akútneho renálneho zlyhania, a k zvýšeniu draslíka v sére, najmä u pacientov s už existujúcou slabou funkciou obličiek. Tieto účinky sú zvyčajne reverzibilné. Táto kombinácia sa má podávať s opatrnosťou, najmä u starších pacientov. Pacienti musia byť primerane hydratovaní a musí sa venovať pozornosť monitorovaniu funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch.

Zlato

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

Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká

Súbežné podávanie niektorých anestetických liekov, tricyklických antidepresív a antipsychotík s ACE inhibítormi môže viesť k ďalšiemu poklesu krvného tlaku (pozri časť 4.4).

Sympatomimetiká

Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzný účinok ACE inhibítorov.

Antidiabetiká

Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné podávanie ACE inhibítorov a antidiabetík (inzulínu, perorálnych antidiabetík) môže spôsobiť zvýšenie účinku znižujúceho krvný cukor s rizikom vzniku hypoglykémie. Rozvoj tohto fenoménu sa zdá byť oveľa častejší počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s renálnym poškodením.

Kyselina acetylsalicylová, trombolýtiká, betablokátory, nitráty

Lisinopril Grindeks sa môže užívať súbežne s kyselinou acetylsalicylovou (v kardiologických dávkach), trombolýtikami, betablokátormi a/alebo nitrátmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Epidemiologické dôkazy rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity neboli presvedčivé; avšak mierne zvýšenie rizika sa nedá vylúčiť. Ak sa pokračovanie v liečbe ACE inhibítormi nezdá ako nevyhnutné, treba pacientky plánujúce graviditu previesť na inú antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. V prípade potvrdenej gravidity sa má liečba ACE inhibítormi ihneď prerušiť, a ak je to vhodné, treba začať alternatívnu liečbu.

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

Ak dôjde k expozícii ACE inhibítormi od druhého trimestra gravidity, odporúča sa kontrola renálnej funkcie a lebky ultrazvukom.

Dojčatá, ktorých matky užívali ACE inhibítory, treba starostlivo sledovať pre hypotenziu (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Pretože o použití Lisinoprilu Grindeks počas dojčenia nie je dostatok informácií, Lisinopril Grindeks sa neodporúča a je vhodnejšie prejsť na alternatívnu liečbu s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom pre použitie počas dojčenia, najmä ak sa jedná o dojčenie novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba brať do úvahy, že sa občas môže vyskytnúť závrat alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované a hlásené počas liečby Lisinoprilom Grindeks a inými ACE inhibítormi s nasledujúcou frekvenciou: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému

zriedkavé: pokles hemoglobínu, pokles hematokritu
veľmi zriedkavé: depresia kostnej drene, anémia, trombocytopenia, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza (pozri časť 4.4), hemolytická anémia, lymfadenopatia, autoimúnne ochorenie

Poruchy imunitného systému

neznáme: anafylaktická/anafylaktoidná reakcia

Poruchy metabolizmu a výživy

veľmi zriedkavé: hypoglykémia

Poruchy nervového systému

časté: závrat, bolesť hlavy
menej časté: zmeny nálady, parestézia, vertigo, zmena chuti, poruchy spánku, halucinácie
zriedkavé: duševná zmätenosť, poruchy čuchu
neznáme: depresívne symptómy, synkopa

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

časté: ortostatické účinky (vrátane hypotenzie)
menej časté: infarkt myokardu alebo mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárne v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4), palpitácie, tachykardia, Raynaudov fenomén

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

časté: kašeľ
menej časté: rinitída
veľmi zriedkavé: bronchospazmus, sinusitída, alergická alvolutis/eozinofilná pneumónia

Poruchy gastrointestinálneho traktu

časté: hnačka, vracanie
menej časté: nauzea, bolesť brucha a ťažkosti s trávením
zriedkavé: sucho v ústach
veľmi zriedkavé: pankreatitída, intestinálny angioedém, hepatitída – hepatocelulárna alebo cholestatická, žltáčka a zlyhanie pečene (pozri časť 4.4)

Poruchy kože a podkožného tkaniva

menej časté: vyrážka, pruritus
vzácné: urtikária, alopecia, psoriáza, precitlivosť/angioneurotický edém: angioneurotický edém tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4)
veľmi zriedkavé: potenie, pemfigus, toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndrém, multiformný erytém, kožný pseudolymfóm

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

Poruchy obličiek a močových ciest

časté: porucha funkcie obličiek
zriedkavé: urémia, akútne renálne zlyhanie

veľmi zriedkavé: oligúria/anúria

Poruchy endokrinného systému

vzácné: syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

menej časté: impotencia

zriedkavé: gynekomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

menej časté: únava, asténia

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

menej časté: zvýšenie hodnôt urey v krvi, zvýšenie sérového kreatinínu, zvýšenie hodnôt hepatálnych enzýmov, hyperkaliémia

zriedkavé: zvýšené hodnoty sérového bilirubínu, hyponatriémia

Bezpečnostné údaje z klinických štúdií naznačujú, že lizinopril je všeobecne dobre znášaný u pediatrických pacientov 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 **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

O predávkovaní u ľudí sú dostupné obmedzené údaje. Symptómy spojené s predávkovaním ACE inhibítormi môžu zahŕňať hypotenziu, obehový šok, poruchy rovnováhy elektrolytov, renálne zlyhanie, hyperventiláciu, tachykardiu, palpitácie, bradykardiu, závrat, úzkosť a kašeľ. Odporúčanou liečbou predávkovania je intravenózna infúzia fyziologického roztoku. Ak dôjde k hypotenzii, pacient sa má uložiť do protišokovej polohy. Možno tiež zvážiť liečbu infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenóznymi katecholamínmi, ak je k dispozícii. Ak k predávkovaniu došlo nedávno, treba prijať opatrenia na odstránenie Lisinoprilu Grindeks (napríklad vyvolanie vracania, výplach žalúdka, podanie absorbentov a síranu sodného). Lisinopril Grindeks sa dá z obehu odstrániť hemodialýzou (pozri časť 4.4). Pri bradykardii nereagujúcej na liečbu sa odporúča kardiostimulátor. Treba často monitorovať vitálne znaky, sérové elektrolyty a koncentrácie kreatinínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, samotné ATC kód: C09AA03

Mechanizmus účinku

Lizinopril je inhibítor peptidyl dipeptidázy. Inhibuje angiotenzín konvertujúci enzým (ACE), ktorý katalyzuje premenu angiotenzínu I na vazokonstrikčný peptid, angiotenzín II. Angiotenzín II stimuluje tiež sekréciu aldosterónu v kôre nadobličiek. ACE inhibícia má za následok zníženie koncentrácie angiotenzínu II s následným poklesom vazokonstrikčnej aktivity a zníženia sekrécie aldosterónu. Neskoršie zníženie môže viesť k vzostupu koncentrácie draslíka v sére.

Farmakodynamické účinky

Hoci sa predpokladá, že mechanizmus, ktorým lizinopril znižuje krvný tlak, je prednostne spôsobený potlačením systému renín-angiotenzín-aldosterón, lizinopril má antihypertenzný účinok aj u hypertenzných pacientov s nízkou hladinou renínu. ACE je identický s kininázou II, enzýmom, ktorý degraduje bradykinín. Nie je zatiaľ známe, či zvýšené hladiny bradykinínu, silného vazodilatačného peptidu, zohrávajú úlohu v liečebných účinkoch lizinoprilu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Vplyv lizinoprilu na mortalitu a morbiditu pri srdcovom zlyhávaní bol študovaný porovnávaním vysokej dávky (32,5 mg alebo 35 mg jedenkrát denne) s nízkou dávkou (2,5 mg alebo 5 mg jedenkrát denne). V štúdií s 3164 pacientmi s mediánom doby sledovania 46 mesiacov u prežívajúcich pacientov mala vysoká dávka lizinoprilu v porovnaní s nízkou dávkou za následok zníženie rizika o 12 % v kombinovanom výstupe mortality z akéhokoľvek dôvodu a hospitalizácie pre akúkoľvek príčinu ($p=0,002$) a 8% zníženie rizika mortality z akéhokoľvek dôvodu a hospitalizácie pre kardiovaskulárne príčiny ($p=0,036$). Bolo pozorované zníženie rizika mortality z akéhokoľvek dôvodu (8 %; $p=0,128$) a kardiovaskulárnej mortality (10 %; $p=0,073$). V post-hoc analýze sa u pacientov liečených vysokou dávkou lizinoprilu znížil počet hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie o 24 % ($p=0,002$) v porovnaní s nízkou dávkou. Symptomatické prínosy boli u pacientov liečených vysokou a nízkou dávkou lizinoprilu podobné.

Výsledky štúdie ukázali, že celkový profil nežiaducich účinkov u pacientov liečených vysokou alebo nízkou dávkou lizinoprilu bol podobný v charaktere aj počte. Predpovedateľné udalosti spôsobené ACE inhibíciou, ako napríklad hypotenzia alebo porucha funkcie obličiek, boli zvládnuteľné a zriedka viedli k prerušeniu liečby. Kašeľ bol menej častý u pacientov liečených vysokou dávkou lizinoprilu v porovnaní s nízkou dávkou.

V štúdií GISSI-3 bol použitý 2x2 faktorový dizajn pre porovnanie účinkov lizinoprilu a glycerol-trinitrátu podávaných samostatne alebo v kombinácii počas 6 týždňov v porovnaní s kontrolnou skupinou 19 394 pacientov, ktorí dostávali liečbu počas 24 hodín po akútnom infarkte myokardu. Lizinopril štatisticky významne znížil riziko mortality oproti kontrole o 11 % ($2p=0,03$). Zníženie rizika s glycerol-trinitrátom nebolo významné, ale kombinácia lizinoprilu a glycerol-trinitrátu významne znížila riziko mortality oproti kontrole o 17 % ($2p=0,02$). V podskupine starších pacientov (vek > 70 rokov) a žien, preddefinovaných ako pacienti s vysokým rizikom mortality, bol pozorovaný významný prínos v kombinovanom ukazovateli mortality a srdcovej funkcie. Kombinovaný ukazovateľ pre všetkých pacientov, ako aj pre vysoko rizikové podskupiny, tiež po 6 mesiacoch ukázal významný prínos pre pacientov liečených lizinoprilom alebo lizinoprilom s glycerol-trinitrátom počas 6 týždňov, čo naznačuje preventívny účinok lizinoprilu. Akoby sa očakávalo z ktorejkoľvek vazodilatačnej liečby, s liečbou lizinoprilom sa spájal zvýšený výskyt hypotenzie a renálnej dysfunkcie, avšak tieto sa nespájali s proporcionálnym zvýšením mortality.

V dvojito zaslepenej, randomizovanej multicentrickej štúdií, ktorá porovnávala lizinopril s blokátorom kalciových kanálov u 335 hypertenzných pacientov s diabetom mellitus 2. typu so začínajúcou nefropatiou charakterizovanou mikroalbuminúriou, znížil lizinopril užívaný v dávke 10 mg až 20 mg jedenkrát denne počas 12 mesiacov systolický/diastolický krvný tlak o 13/10 mmHg a rýchlosť vylučovania albumínu močom o 40 %. Pri porovnaní s blokátorom kalciových kanálov, ktoré vedú k podobnému zníženiu krvného tlaku, sa u pacientov liečených lizinoprilom zaznamenalo významne väčšie zníženie rýchlosti vylučovania albumínu močom, čo dokazuje, že ACE inhibičný účinok lizinoprilu znížil mikroalbuminúriu priamym mechanizmom na tkanivo obličiek navyše k jeho krvný tlak znižujúcemu účinku.

Liečba lizinoprilom neovplyvňuje kontrolu glykémie, ako preukázal nedostatok významných účinkov na hladiny glykozylovaného hemoglobínu (HbA_{1c}).

Liečivá s účinkom na systém renín-angiotenzín (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 ACE inhibítora a blokátora receptorov angiotenzínu II.

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

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

ACE inhibítory 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 ACE inhibítormi alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom 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.

Pediatrická populácia

V klinickej štúdií zahŕňajúcej 115 pediatrických pacientov 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 raz 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, kedy sa diastolický tlak krvi zvýšil o ďalších 9 mmHg 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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Lizinopril je perorálne účinný ACE inhibítor bez sulfhydrylovej skupiny.

Absorpcia

Po perorálnom podaní lizinoprilu sa maximálne sérové koncentrácie dosahujú približne v priebehu 7 hodín, hoci u pacientov po akútnom infarkte myokardu bol trend mierneho predĺženia času do dosiahnutia najvyššej koncentrácie v plazme. Na základe analýz moču je stredný rozsah absorpcie lizinoprilu približne 25 % s interindividuálnou variabilitou 6-60 % pri rozsahu študovaných dávok (5-80 mg). Absolútna biologická dostupnosť je u pacientov so srdcovým zlyhávaním znížená približne o 16 %. Absorpcia lizinoprilu nie je ovplyvnená prítomnosťou potravy.

Distribúcia

Nezdá sa, že by sa lizinopril viazal na iné sérové bielkoviny, ako sa viaže cirkulujúci angiotenzín konvertujúci enzým (ACE). Štúdie na potkanoch naznačujú, že lizinopril iba slablo prestupuje cez hematoencefalickú bariéru.

Eliminácia

Lizinopril nepodlieha metabolizmu a vylučuje sa úplne nezmenený do moču. Pri opakovanom podaní lizinoprilu bol účinný polčas akumulácie stanovený na 12,6 hodiny. Klírens lizinoprilu je u zdravých jedincov približne 50 ml/min. Znižujúce sa plazmatické koncentrácie vykazujú predĺženú terminálnu fázu, ktorá však neprispieva k akumulácii liečiva. Táto terminálna fáza pravdepodobne predstavuje sýtiace viazanie sa na ACE a nie je úmerná dávke.

Porucha funkcie pečene

Porucha funkcie pečene u pacientov s cirhózou viedla k poklesu absorpcie lizinoprilu (podľa vyšetrenia moču približne o 30 %), avšak v porovnaní so zdravými jedincami k zvýšeniu expozície (približne o 50%) v dôsledku zníženia klírensu.

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek znižuje vylučovanie lizinoprilu, ktorý sa vylučuje obličkami, ale toto zníženie je klinicky významné len vtedy, keď je rýchlosť glomerulárnej filtrácie nižšia ako 30 ml/min. Pri miernom a strednom znížení funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-80 ml/min) bola stredná AUC zvýšená iba o 13 %, ale pri ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu 5-30 ml/min) bolo pozorované 4,5-násobné zvýšenie strednej AUC.

Lizinopril možno odstrániť dialýzou. Počas 4 hodín hemodialýzy poklesli koncentrácie lizinoprilu v plazme v priemere o 60 % s dialyzačným klírensom 40 a 55 ml/min.

Srdcové zlyhávanie

Pacienti so srdcovým zlyhávaním majú v porovnaní so zdravými jedincami vyššiu expozíciu lizinoprilu (zvýšenie AUC v priemere o 125 %), avšak podľa analýzy lizinoprilu v moči je v porovnaní so zdravými jedincami absorpcia znížená približne o 16 %.

Pediatrická populácia

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 m². Po dávkach 0,1 až 0,2 mg/kg rovnovážne plazmatické koncentrácie lizinoprilu nastali 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_{max} u detí sa v tejto štúdii zhodovali s tými, ktoré sa pozorovali u dospelých.

Starší pacienti

Starší pacienti majú v porovnaní so zdravými jedincami vyššie hladiny v krvi a väčšie hodnoty plochy pod časovou krivkou koncentrácie v plazme (zvýšené približne o 60 %).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje neodhalili žiadne špeciálne riziko pre ľudí, založené na konvenčných štúdiách všeobecnej farmakológie, toxicity opakovaných dávok, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu. Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu ako trieda preukázali, že navodzujú nepriaznivé účinky na neskorý vývoj plodu, ktoré vedú k smrti plodu a vrodeným chybám, najmä postihujúcich lebku. Boli hlásené fetotoxicita, spomalenie vnútromaternicového rastu a zrejmy *ductus arteriosus*. Predpokladá sa, že tieto vývojové anomálie môžu byť čiastočne zapríčinené priamym vplyvom ACE inhibítorov na renín-angiotenzín systém plodu a čiastočne ischemiou vyplývajúcou z hypotenzie matky a zníženia prietoku krvi plod-placenta a dodávkou kyslíka/živín plodu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydrogenfosforečnan vápenatý (E341)
kukuričný škrob

manitol (E421)
krospovidón (E1202)
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E551)
stearát horečnatý (E572)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Lisinopril Grindeks 5 mg tablety:

18 mesiacov

Lisinopril Grindeks 10 mg a Lisinopril Grindeks 20 mg tablety:

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Lisinopril Grindeks 5 mg tablety:

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.

Lisinopril Grindeks 10 mg a Lisinopril Grindeks 20 mg tablety:

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/PVC/PVDC blister.

Každý blister obsahuje 10 alebo 14 tabliet.

Každá škatuľka obsahuje 14, 28, 30, 56, 60, 84 alebo 98 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel: +371 67083205

Fax: +371 67083505

E-mail: grindeks@grindeks.lv

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Lisinopril Grindeks 5 mg tablety: 58/0185/23-S

Lisinopril Grindeks 10 mg tablety: 58/0186/23-S

Lisinopril Grindeks 20 mg tablety: 58/0187/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2023