

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DAPRIL 5 mg tablety

DAPRIL 10 mg tablety

DAPRIL 20 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje lisinoprilum 5 mg ve formě lisinoprilum dihydricum.

Jedna tableta obsahuje lisinoprilum 10 mg ve formě lisinoprilum dihydricum.

Jedna tableta obsahuje lisinoprilum 20 mg ve formě lisinoprilum dihydricum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Kulaté, bikonvexní tablety starorůžové barvy, s mramorovitou strukturou, o průměru 6 mm.

Kulaté, bikonvexní tablety starorůžové barvy, s mramorovitou strukturou, o průměru 7 mm.

Kulaté, bikonvexní tablety starorůžové barvy, s mramorovitou strukturou, o průměru 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

DAPRIL je určen k léčbě dospělých pacientů:

- Léčba esenciální a renovaskulární hypertenze v monoterapii nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1)
- Léčba srdečního selhání samostatně nebo v kombinaci s diuretiky a v některých případech s digitalisovými glykosidy
- Léčba hemodynamicky stabilních pacientů v časně (24 h) fázi infarktu myokardu, aby se zabránilo rozvoji dysfunkce levé komory a srdečního selhání
- Léčba pacientů s diabetem mellitem typu 2 a hypertenzí a souběžnými renálními komplikacemi s mikroalbuminurií

DAPRIL je určen k léčbě hypertenze u dětí od 6 let, dospívajících a dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka musí být určena individuálně podle pacientova profilu a reakce krevního tlaku.

Při podávání dávek s obsahem léčivé látky 2,5 mg je třeba používat přípravky s obsahem 2,5 mg lisinoprilu od jiného výrobce.

Hypertenze

Dospělí

Esenciální hypertenze u pacientů neužívajících diuretika

Doporučená počáteční dávka u pacientů s esenciální hypertenzí je 10 mg jednou denně. Obvyklá účinná udržovací dávka je 20 mg až 40 mg jednou denně. Udržovací dávka má být titrována na krevní tlak měřený těsně před další dávkou. Antihypertenzní účinek tohoto léčivého přípravku se může snižovat v době před užitím další dávky, bez ohledu na velikost dávky, nejčastěji však byl tento jev pozorován u dávky 10 mg. U některých pacientů nastává očekávané snížení krevního tlaku po dvou až čtyřech týdnech léčby udržovacími dávkováním.

Maximální dávka použitá v dlouhodobých kontrolovaných klinických studiích byla 80 mg denně.

Není-li dosaženo uspokojivé kontroly krevního tlaku, je vhodné přidat nízkou dávku thiazidového diuretika ke zvýšení hypotenzivního účinku (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Esenciální hypertenze u pacientů užívajících diuretika

Na začátku léčby lisinoprilem se může objevit symptomatická hypotenze, která je častější u pacientů užívajících diuretika. V takových případech je třeba DAPRIL používat opatrně, protože existuje zvýšené riziko narušení rovnováhy tekutin a elektrolytů nebo funkce ledvin. Užívání diuretika má být přerušeno 2–3 dny před zahájením léčby lisinoprilem (viz bod 4.4). Je-li to zapotřebí, je možné podávání diuretik později opět zahájit.

U pacientů s hypertenzí, kteří nemohou ukončit léčbu diuretiky před zahájením léčby lisinoprilem, má být podávání lisinoprilu zahájeno pod pečlivým lékařským dohledem menší počáteční dávkou 5 mg jednou denně. V takovém případě je třeba monitorovat krevní tlak, dokud nenastane očekávané snížení krevního tlaku, a další hodinu. Udržovací dávka má být upravena podle krevního tlaku.

Děti od 6 let a dospívající

Doporučená počáteční dávka je 2,5 mg jednou denně u pacientů s hmotností 20 až <50 kg a 5 mg jednou denně u pacientů s hmotností \geq 50 kg. Dávka má být individuálně upravena na maximální denní dávku 20 mg u pacientů s hmotností 20 až <50 kg a 40 mg u pacientů s hmotností \geq 50 kg. Studie nebyly provedeny u dětí s dávkami vyššími než 0,61 mg/kg (nebo vyššími než 40 mg) (viz bod 5.1).

U dětí s poruchou funkce ledvin je třeba zvážit použití nižší počáteční dávky nebo prodlouženého dávkovacího intervalu.

Renovaskulární hypertenze

U některých pacientů s renovaskulární hypertenzí, zejména oboustrannou stenózou renální arterie nebo stenózou solitární ledviny, může po podání lisinoprilu dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku. Mohou nastat funkční poruchy i selhání ledvin. Proto se doporučuje menší jednotlivá počáteční dávka 2,5 mg nebo 5 mg. Později lze denní dávku postupně zvyšovat podle krevního tlaku. Úprava dávky dle dosaženého účinku na krevní tlak se má provést asi za dva až čtyři týdny.

Srdeční selhání

U pacientů se srdečním selháním je počáteční dávka 2,5 mg jednou denně ráno. Obvyklé udržovací dávky jsou v rozmezí 5 až 20 mg podávaných jednou denně. Dávka lisinoprilu má být zvyšována v intervalech nejméně 2–4 týdny. Následné dávky lisinoprilu nemají navyšovány o více než 10 mg. Dávka lisinoprilu má být zvyšována v intervalech nejméně 2–4 týdnů. Dávka má být přizpůsobena účinnosti léku hodnocením závažnosti příznaků srdečního selhání.

Lisinopril lze použít v kombinaci s diuretiky a digitalisovými glykosidy.

U pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze, např. u pacientů s hyponatremií, hypovolemií nebo u pacientů léčených vysokými dávkami diuretik, je nutné poruchu před zahájením léčby lisinoprilem upravit a pokud možno snížit dávku diuretika. Je třeba sledovat účinek první dávky lisinoprilu na krevní tlak. U pacientů s nízkým systolickým krevním tlakem (<100 mmHg) má být počáteční dávka podána pod pečlivým lékařským dohledem. K největšímu snížení krevního tlaku dochází přibližně 6–8 hodin po podání počáteční dávky. Kontroly kardiovaskulárních funkcí, zejména krevního tlaku, mají pokračovat, dokud se krevní tlak nestabilizuje (viz bod 4.4).

Počáteční fáze infarktu

U hemodynamicky stabilních pacientů má být léčba lisinoprilem zahájena do 24 hodin od začátku infarktu myokardu. První jednotlivá denní dávka lisinoprilu je 5 mg podávaných perorálně. Dalších 24 hodin po první dávce má být podáno 5 mg a poté o 48 hodin později 10 mg. Poté má léčba lisinoprilem 10 mg jednou denně pokračovat po dobu 6 týdnů. Současně s lisinoprilem mají být podávány (pokud neexistují žádné kontraindikace pro jejich použití u daného pacienta) léky obvykle používané při infarktu myokardu: antikoagulancia, antiagregancia, beta-blokátory. Pacienti s nízkým systolickým krevním tlakem (≤ 120 mmHg) mají dostávat nižší denní dávku 2,5 mg lisinoprilu na začátku léčby nebo první 3 dny po nástupu infarktu (viz bod 4.4).

V případě hypotenze (systolický krevní tlak menší nebo rovný 100 mmHg) do 6 týdnů od podání lisinoprilu má být jednotlivá udržovací dávka snížena na 5 mg nebo případně 2,5 mg denně.

Pokud dojde k prodloužené a těžké hypotenzi (systolický krevní tlak nižší než 90 mmHg po dobu delší než 1 hodina), je třeba podávání přípravku DAPRIL přerušit.

Léčba udržovacími dávkami trvá 6 týdnů. U pacientů, u kterých se objeví příznaky srdečního selhání, má léčba přípravkem DAPRIL pokračovat v dávce pro srdeční selhání. DAPRIL lze použít v kombinaci s nitrožilním nebo transdermálním glyceroltrinitrátem.

Diabetická nefropatie

U hypertoniků s diabetem mellitem nezávislým na inzulínu (typ 2) je obvyklá jednotlivá denní dávka přípravku DAPRIL 10 mg. Denní udržovací dávka však má být upravena tak, aby se diastolický krevní tlak vsedě snížil na hodnoty, které se v současnosti u těchto pacientů doporučují.

V případě poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 80 ml/min) je třeba počáteční dávku přípravku DAPRIL upravit podle clearance kreatininu pacienta (viz tabulka níže).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Účinek lisinoprilu podávaného ve stejných dávkách u starších a mladších pacientů je velmi podobný, ale bylo prokázáno, že u starších pacientů byla maximální plazmatická koncentrace lisinoprilu přibližně dvakrát vyšší než u mladších pacientů.

U starších pacientů je při zvyšování dávky lisinoprilu nutná opatrnost.

Renální nedostatečnost

Jelikož se lisinopril vylučuje močí, u pacientů s renální nedostatečností má být denní dávka upravena podle hodnot clearance kreatininu (tabulka níže). Udržovací dávka a/nebo dávkovací interval mají být upraveny podle krevního tlaku.

Počáteční dávky přípravku DAPRIL u pacientů s poruchou funkce ledvin	
Clearance kreatininu [ml/ min]	Počáteční denní dávka [mg]
$\leq 80 > 30$	5–10
$\leq 30 \geq 10$	2,5–5
< 10 (včetně pacientů na dialýze)*	2,5

* Viz bod 4.4 Pacienti podstupující hemodialýzu.

Maximální denní udržovací dávka lisinoprilu u pacientů s renální nedostatečností je 40 mg.

Lisinopril je eliminován z krevní plazmy hemodialýzou. Pacienti podstupující dialýzu mají po dialýze dostávat příslušnou denní dávku lisinoprilu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Zkušenosti s účinností a bezpečností u dětí nad 6 let s hypertenzí jsou omezené, nejsou však žádné zkušenosti u jiných indikací (viz bod 5.1). Použití lisinoprilu u dětí se nedoporučuje pro jiné indikace než hypertenze.

Lisinopril se nedoporučuje používat u dětí mladších 6 let nebo u dětí s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR <30 ml /min/1,73 m²) (viz bod 5.2).

Způsob podání

DAPRIL se užívá perorálně v jedné denní dávce. Tak jako jiné přípravky užívané jednou denně, musí být přípravek DAPRIL užíván v přibližně stejnou denní dobu. Jelikož absorpce lisinoprilu z tablet není ovlivněna jídlem, lze lék užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- angioedém spojený s předchozí léčbou ACE inhibitory
- vrozený (idiopatický) angioedém
- druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- současné užívání přípravku DAPRIL s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1)
- souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Lisinopril nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Symptomatická hypotenze

Symptomatická hypotenze je u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí vzácná.

U pacientů s hypertenzí užívajících lisinopril je pravděpodobnější výskyt symptomatické hypotenze za přítomnosti poruch tekutin a elektrolytů, např. diuretik, diety s nízkým obsahem sodíku, dialýzy, průjmů nebo zvracení (viz také body 4.5 a 4.8). U pacientů se srdečním selháním, se současným selháním ledvin nebo bez něj, byla pozorována symptomatická hypotenze. Hypotenze byla nejčastější u pacientů se závažným srdečním selháním užívajících vysoké dávky diuretik (např. 80 mg nebo více furosemidu denně), hyponatremií nebo funkční poruchou funkce ledvin. V takových případech má být krevní tlak často sledován na začátku léčby a po každé změně dávky lisinoprilu a/nebo diuretika.

Podobná opatření mají být přijata u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo zúžením tepen, které zasobují mozek, protože nadměrné snížení krevního tlaku může mít za následek infarkt myokardu nebo mozkovou ischemii.

Pokud dojde k hypotenzii, má být pacient umístěn do vodorovné polohy se zvednutýma nohama a v případě potřeby mu má být podána intravenózní infúze 0,9% chloridu sodného. Přechodná hypotenze po expanzi objemu nevyžaduje přerušování léčby lisinoprilem.

Po podání lisinoprilu pacientům s měštnavým srdečním selháním a s normálním nebo nízkým krevním tlakem může dojít ke snížení krevního tlaku.

Pokud dojde k symptomatické hypotenzii, je třeba dávku snížit nebo lisinopril vysadit.

Aortální a mitrální stenóza / hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako u ostatních ACE inhibitorů vyžaduje podávání lisinoprilu opatrnost u pacientů s mitrální stenózou a s obstrukcí výtokové části levé komory, jako je aortální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie.

Hypotenze u pacientů v časných stádiích infarktu myokardu

Léčba lisinopriem nesmí být zahájena u pacientů s rizikem akutních hemodynamických poruch způsobených vazodilatační léčbou v časné fázi infarktu myokardu. To platí pro pacienty s příznaky kardiogenního šoku a pro ty, jejichž systolický krevní tlak nepřesahuje 100 mmHg. Pacienti, jejichž systolický krevní tlak nepřesahuje 120 mmHg v prvních třech dnech po infarktu, mají dostávat nižší dávku 2,5 mg lisinoprilu jednou denně.

Denní udržovací dávky u těchto pacientů mají být sníženy na 5 mg. 2,5 mg lisinoprilu denně má být podáváno, pokud systolický krevní tlak nepřekročí 100 mmHg. V případě závažné a dlouhodobé hypotenze - systolického krevního tlaku pod 90 mmHg trvající déle než 1 hodinu - je třeba léčbu lisinopriem přerušit.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin a těžkým srdečním selháním může inhibice regulačního systému renin-angiotensin-aldosteron v důsledku inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin tyto poruchy zhoršit. Tyto případy vedly ke snížení diurézy a progresivnímu zvýšení sérového kreatininu, které bylo obvykle po ukončení léčby lisinopriem reverzibilní bez léčby. Bylo také hlášeno akutní selhání ledvin, obvykle přechodné.

Někteří pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou prokrvení jedné ledviny léčení ACE inhibitory hlásili zvýšení močoviny v séru a kreatininu, které jsou reverzibilní po ukončení léčby lisinopriem. K tomuto dochází především u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pokud dojde i k výskytu renovaskulární hypertenze, zvyšuje se také riziko vážné hypotenze a renální insuficience. U těchto pacientů má být léčba započata pod přísným lékařským dohledem malými dávkami a opatrnou titrací dávky. Jelikož léčba diuretiky může přispět k výše uvedeným obtížím, má se vysadit a během prvních týdnů léčby lisinopriem mají být sledovány renální funkce.

U některých pacientů s esenciální hypertenzí došlo k mírnému zvýšení močoviny a kreatininu v séru, které nejčastěji vymizelo bez léčby po vysazení lisinoprilu. Popsané poruchy se objevovaly častěji u pacientů současně léčených diuretiky nebo s poruchou funkce ledvin před léčbou lisinopriem. V takových případech je třeba snížit dávku nebo vysadit diuretikum a/nebo lisinopril. V případech renální insuficience (clearance kreatininu < 80 ml/min) má být počáteční dávka lisinoprilu upravena podle clearance kreatininu pacienta (viz tabulka v bodě 4.2) a dále pak podle pacientovy reakce na léčbu. Pravidelné sledování draslíku a kreatininu je u těchto pacientů součástí běžné lékařské praxe.

Při akutním infarktu myokardu nemá být započata léčba lisinopriem u pacientů s renální dysfunkcí s hodnotami sérového kreatininu překračujícími 177 $\mu\text{mol/l}$ a/nebo proteinurií převyšující 500 mg/24 hod. Pokud se renální insuficience rozvine během léčby lisinopriem (sérová koncentrace kreatininu převyšuje 265 $\mu\text{mol/l}$ nebo zdvojnásobí hodnotu před léčbou), pak má lékař zvážit vysazení lisinoprilu.

Neutropenie, agranulocytóza

U pacientů léčených ACE inhibitory bylo popsáno nebezpečí vzniku neutropenie / agranulocytózy, trombocytopenie a anémie. U pacientů s normální renální funkcí a bez dalších přitěžujících faktorů se neutropenie vyskytuje jen vzácně. Neutropenie a agranulocytóza jsou reverzibilní po vysazení ACE inhibitorů. Lisinopril má být podáván se zvýšenou opatrností pacientům s kolagenním vaskulárním onemocněním, imunosupresivní léčbou, léčbou alopurinolem nebo prokainamidem nebo v případě kombinace těchto přitěžujících faktorů, zvláště v případě již existujícího renálního poškození. U některých z těchto pacientů došlo ke vzniku vážných infekcí, které v některých případech nereagovaly na intenzivní léčbu antibiotiky. Pokud tito pacienti užívají lisinopril, doporučuje se pravidelné sledování počtu bílých krvinek a pacient má vědět, že v případě jakýchkoli příznaků infekce má informovat lékaře.

Hypersenzitivní reakce, angioedém

Angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hlasivek a/nebo hrtanu byl vzácně hlášen u pacientů léčených lisinopriem nebo jinými inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu. Edém se může objevit kdykoli během léčby. V takovém případě má být lisinopril okamžitě vysazen a má být zahájena nemocniční léčba, dokud příznaky úplně nezmizí, nejméně však po dobu 12–24 hodin.

I v případech, kdy dochází pouze k otoku jazyka bez známek dechové tísně, může být nutné delší sledování pacienta, protože antihistaminika a glukokortikoidy nemusí být dostatečné. Velmi vzácně byly hlášeny případy úmrtí způsobené angioedémem spojeným s otokem hrtanu nebo jazyka. U pacientů s otokem jazyka, hlasivek nebo hrtanu je pravděpodobné, že budou mít obstrukci dýchacích cest, zejména pokud v minulosti podstoupili operaci dýchacích cest. K udržení průchodnosti dýchacích cest je třeba okamžitě zahájit léčbu subkutánním podáním 0,3 ml až 0,5 ml adrenalinu v koncentraci 1: 1000.

Bylo hlášeno, že u pacientů černé pleti léčených ACE inhibitory je vyšší výskyt angioedému (viz též níže odstavec Rasa).

Pacienti s anamnézou angioedému nesouvisejícího s ACE inhibitory mají při užívání ACE inhibitorů zvýšené riziko angioedému (viz také bod 4.3).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají ACE inhibitor, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinu.

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce lisinoprilu. Léčbu lisinoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Anafylaktické reakce během aferézy lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL)

U pacientů léčených ACE inhibitory a podstupujících aferézu lipoproteinů s nízkou hustotou dextran-sulfátem se vzácně vyskytly život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím bylo zabráněno dočasným přerušением léčby ACE inhibitory před každou aferézou.

Cholestatická žloutenka, fulminantní hepatitida

U pacientů užívajících ACE inhibitory se příležitostně může vyvinout syndrom, který začíná cholestatickou žloutenkou následovanou život ohrožující fulminantní hepatitidou. Patomechanismus syndromu není znám. Pokud se objeví žloutenka nebo zvýšené jaterní aminotranferázy, je třeba podávání přípravku DAPRIL přerušit a sledovat jaterní funkce, dokud porucha neodezní.

Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace jedem blanokřídých

U pacientů užívajících ACE inhibitory a současně desenzibilizovaných jedem blanokřídých se mohou objevit život ohrožující anafylaktoidní reakce. Byly hlášeny dva případy, kdy anafylaktoidní reakce nenastaly po dočasném vysazení inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu, ale znovu se objevily po neúmyslném podání inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu.

Pacienti podstupující hemodialýzu

Anafylaktoidní reakce byly hlášeny u pacientů léčených inhibitorem angiotensin konvertujícího enzymu, kteří byli současně léčeni hemodialýzou s vysokotlakými membránami (např. AN69). Tito pacienti mají buď použít jiný typ dialyzační membrány nebo vysadit inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu dříve a zahájit alternativní léčbu.

Hypoglykémie

Pacienti s diabetem, kteří užívají perorální antidiabetika nebo inzulin a zahajují léčbu ACE inhibitorem, mají být pečlivě sledováni z hlediska výskytu hypoglykemie, zejména v prvním měsíci po zahájení souběžné léčby. Viz též bod 4.5.

Kašel

Při použití inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin se může objevit suchý chronický kašel, který se v noci zesiluje a je reverzibilní po vysazení léku. Kašel vyvolaný ACE inhibitory má být považován za součást diferenciální diagnostiky kašle (viz také bod 4.8).

Chirurgické zákroky a celková anestézie

Lisinopril inhibuje syntézu angiotensinu II a kompenzační uvolňování reninu a interferuje s aktivitou regulačního systému renin-angiotensin-aldosteron, což zvyšuje riziko hypotenze u pacientů podstupujících celkovou anestezii nebo velký chirurgický zákrok. Hypotenzi je třeba léčit a předcházet jí zvýšením objemu cirkulující krve.

Koncentrace draslíku v séru

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalémii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika, trimethoprim nebo kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu se ale hyperkalémie může objevit. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání 18 ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií."

Rasa

Ve srovnání s příslušníky jiné rasy vede podávání ACE inhibitorů pacientům černé rasy ke zvýšené incidenci rozvoje angioedému. Jako další ACE inhibitory, lisinopril může být u pacientů černé rasy méně účinný při snižování krevního tlaku než u pacientů jiné rasy, pravděpodobně v důsledku vyšší prevalence snížených hladin reninu u hypertenzní populace černé rasy.

Děti a dospívající

Zkušenosti s účinností a bezpečností u dětí nad 6 let s hypertenzí jsou omezené, nejsou žádné zkušenosti s jinými indikacemi (viz body 4.1, 4.2 a 5.1).

Lisinopril se nedoporučuje používat u dětí mladších 6 let nebo u dětí s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR <30 ml /min/1,73 m²) (viz bod 5.2).

Těhotenství

Podávání ACE inhibitorů nemá být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, mají být všechny ostatní pacientky v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství a plod. Pokud došlo k otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě nutnosti další léčby zahájit jinou léčbu (viz bod 4.3, 4.6).

Starší pacienti

V klinických studiích nebyl zjištěn žádný vztah mezi věkem, účinností a bezpečností lisinoprilu. Pokud mají starší pacienti poruchu funkce ledvin, má být počáteční dávka přípravku DAPRIL upravena podle clearance kreatininu (viz tabulka v bodě 4.2).

Udržovací dávky mají být upraveny podle krevního tlaku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikované kombinace

Léky zvyšující riziko angioedému

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Interakce ovlivňující účinek lisinoprilu

Diuretika

Současné užívání lisinoprilu a diuretik zvyšuje antihypertenzní účinek (viz také body 4.4 a 4.2).

Kuchyňská sůl

Nadměrný příjem soli může snížit antihypertenzní účinek lisinoprilu.

Nesteroidní protizánětlivé léky, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (inhibitory COX-2), mohou snížit účinek diuretik a jiných antihypertenziv. Proto mohou NSAID, včetně selektivních inhibitorů COX-2, snižovat hypotenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II nebo ACE inhibitorů.

U některých pacientů se zhoršenou funkcí ledvin (např. u starších pacientů nebo u pacientů se sníženým objemem tekutin v těle, včetně pacientů léčených diuretiky) užívajících nesteroidní protizánětlivé léky, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2, může současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II nebo inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu zhoršit renální dysfunkci, včetně možného akutního selhání ledvin. Účinek je obvykle reverzibilní. Proto je při podávání kombinované léčby pacientům s poruchou funkce ledvin nutná opatrnost.

Látky používané při celkové anestezii

Celková anestetika zvyšují antihypertenzní účinek lisinoprilu. Může dojít k hypotenzii.

Jiné antihypertenzní látky

Souběžné užívání těchto látek může zvýšit hypotenzní účinek lisinoprilu. Souběžné užití glycerol-trinitrátu a dalších nitrátů nebo jiných vazodilancií může ještě více snížit krevní tlak.

Sympatomimetika

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinek ACE inhibitorů.

Tricyklická antidepresiva / antipsychotika

Souběžné užívání tricyklických antidepresiv a antipsychotik spolu s ACE inhibitory může způsobit další snížení krevního tlaku (viz bod 4.4).

Další léčivé přípravky

Lithium

Lisinopril může zpomalit vylučování lithia. Pokud je nutné podávat soli lithia, má být pravidelně sledována koncentrace lithia v séru a v případě potřeby má být dávka snížena.

Kalium šetřící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě ACE inhibitory objevit hyperkalemie. Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo

amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Při podávání lisinoprilu společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Proto není kombinace lisinoprilu s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Cyklosporin

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a cyklosporinu se může objevit hyperkalémie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Heparin

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a heparinu se může objevit hyperkalémie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Imunosupresiva (cytotoxické léky, systémové glukokortikoidy)

Zvyšují riziko leukopenie.

Antidiabetika

Výsledky epidemiologických studií naznačují, že současné užívání ACE inhibitorů a antidiabetik (inzuliny, perorální antidiabetika) může zvýšit hypoglykemický účinek a být spojeno s rizikem hypoglykemie. Zdá se, že tento jev je pravděpodobnější v prvních několika týdnech kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů s diabetem, kteří užívají perorální antidiabetika nebo inzulin, je třeba pečlivě sledovat glykemii, zda u nich nedochází k rozvoji hypoglykemie, zejména během prvního měsíce léčby ACE inhibitorem. Viz též bod 4.4.

Zlato

U pacientů léčených injekcemi solí zlata (aurothiomalát sodný) současně s inhibitorem ACE, včetně lisinoprilu, byly vzácně hlášeny reakce s příznaky jako po podání nitrátů (návaly horka, nevolnost, zvracení a hypotenze).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství není doporučeno (viz bod 4.4). Podávání ACE inhibitorů v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3, 4.4).
--

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba ACE inhibitory pro pacientku nezbytná, mají být všechny ženy, které plánují těhotenství, převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Jsou-li ACE inhibitory podávány během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalémii).

Pokud došlo k expozici ACE inhibitorům po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky.

Děti matek, které užívaly v těhotenství ACE inhibitory, musí být sledovány pro možnou hypotenzi (viz bod 4.3, 4.4).

Kojení

Podávání lisinoprilu během kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné údaje. Je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

DAPRIL má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Užívání inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin, stejně jako jiných antihypertenziv, může způsobit hypotenzi s projevy jako jsou závratě, poruchy zraku, mdloby, které zhoršují psychofyzickou zdatnost. Účinek se obvykle zvyšuje na začátku léčby a po požití alkoholu.

4.8 Nežádoucí účinky

Lisinopril byl v kontrolovaných klinických studiích všeobecně dobře snášen. Nežádoucí účinky byly ve většině případů povahou mírné a přechodné.

Nejčastějšími klinickými nežádoucími účinky lisinoprilu v kontrolovaných klinických studiích byly: závrať, bolesti hlavy, průjem, únava, kašel a nauzea. Jiné nežádoucí účinky, které byly méně časté: ortostatické účinky (včetně hypotenze), exantém a astenie.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny během léčby lisinopilem a dalšími ACE inhibitory s frekvencí výskytu: velmi časté (≥ 10), časté (≥ 100 až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			snížení hodnot hemoglobinu, snížení hematokritu	úbytek kostní dřeně, anémie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza (viz bod 4.4), hemolytická anémie, lymfadenopatie, autoimunní onemocnění	
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivita (včetně angioneurotického edému obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.4))			
Endokrinní poruchy			syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)		

Poruchy metabolismu a výživy				hypoglykémie	
Psychiatrické poruchy		změny nálad	zmatenost		symptomy deprese
Poruchy nervového systému	závrat', bolesti hlavy	cévní mozková příhoda**, parestezie, vertigo, poruchy vnímání chuti, poruchy spánku			synkopa
Srdeční poruchy		infarkt myokardu** palpitace, tachykardie			
Cévní poruchy	ortostatické účinky (včetně hypotenze)	Raynaudův fenomén			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	kašel	Rinitida		bronchospasmus, sinusitida, alergická alveolitida / eosinofilní pneumonie	
Gastrointestinální poruchy	průjem, zvracení	nauzea, bolest břicha a poruchy trávení	sucho v ústech	pankreatitida, střevní angioedém, hepatitida – hepatocelulární nebo cholestatická, žloutenka a selhání jater (viz bod 4.4)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		vyrážka, svědění	kopřivka, alopecie, psoriáza	pocení, pemfigus, toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, kožní pseudolymfom*	
Poruchy ledvin a močových cest	renální dysfunkce		uremie, akutní renální selhání	oligurie / anurie	

Poruchy reprodukčního systému a prsu		impotence	gynekomastie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava, astenie			
Vyšetření		zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina sérového kreatininu, zvýšení jaterních enzymů, hyperkalemie	zvýšení hladiny sérového bilirubinu, hyponatrémie		

* Byl popsán komplex příznaků, který zahrnuje jeden nebo více z následujících projevů: horečka, vaskulitida, myalgie, artralgie/artritida, pozitivní antinukleární protilátky (ANA), zvýšená sedimentace erytrocytů, eosinofilie a leukocytóza, vyrážka, fotosenzitivita nebo jiné kožní projevy.

** zřejmě sekundárně při nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V případě předávkování u lidí jsou k dispozici omezené informace. Symptomy spojené s předávkováním ACE inhibitory zahrnují hypotenzi, cirkulační šok, elektrolytickou nerovnováhu, renální selhání, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závratě, úzkost a kašel.

Doporučená léčba při předávkování je intravenózní infúze fyziologického roztoku. V případě výskytu hypotenze má být pacient uveden do protišokové polohy. V případě dostupnosti je možné zvážit i léčbu infúzí angiotenzinem II a/nebo intravenózními katecholaminy. Pokud došlo k předávkování v nedávné době, má být lisinopril odstraněn z těla (např. zvracením, výplachem žaludku, podáním absorbentů a síranu sodného). Lisinopril může být odstraněn z celkového oběhu hemodialýzou (viz bod 4.4). Léčba kardiostimulátorem je indikována v případě bradykardie, která odolává léčbě. Životní funkce, sérové elektrolyty a koncentrace kreatininu mají být pravidelně sledovány.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, ACE inhibitory, samotné

ATC kód: C09AA03

Mechanismus účinku

Na rozdíl od většiny ostatních ACE inhibitorů je lisinopril vlastní účinnou látkou, která ke své aktivaci nepotřebuje žádný metabolický proces. Lisinopril je perorálně podávaná syntetická peptidová sloučenina, která inhibuje aktivitu enzymu konvertujícího angiotensin. ACE je enzym, který přeměňuje angiotensin I na angiotensin II, který způsobuje silnou vazokonstrikci a zvyšuje krevní tlak. Angiotensin II také zvyšuje sekreci aldosteronu z kůry nadledvin.

Farmakodynamické účinky

Podávání lisinoprilu pacientům s hypertenzí vedlo ke snížení krevního tlaku v poloze na zádech a ve stoje bez reflexní tachykardie. Posturální hypotenze obvykle nebyla přítomna, ale může být častější u pacientů s deplecí objemu a/nebo hyponatremií (viz bod 4.4).

U většiny pacientů v klinických studiích byl nástup antihypertenzního účinku 1–2 hodiny po perorálním podání jedné dávky lisinoprilu; maximální snížení krevního tlaku po jednorázovém podání bylo dosaženo po šesti hodinách. Maximální snížení krevního tlaku se obvykle projevilo po dvou až čtyřech týdnech léčby. Lék má antihypertenzní účinek po dobu 24 hodin v doporučených dávkách jednou denně. Náhlé přerušování léčby lisinoprilem nemělo za následek prudké zvýšení krevního tlaku a významné zvýšení krevního tlaku nad úroveň před léčbou. Hemodynamické studie u pacientů s esenciální hypertenzí ukázaly, že snížení krevního tlaku bylo způsobeno snížením periferního cévního odporu, někdy doprovázeného mírnými změnami srdečního výdeje nebo srdeční frekvence. V klinické studii s hypertenzí u pacientů léčených lisinoprilem došlo ke zvýšení průtoku krve ledvinami bez změny rychlosti glomerulární filtrace.

ACE se také nachází ve vaskulárním endotelu. Zjištěná zvýšená aktivita tohoto enzymu u pacientů s diabetem zvyšuje produkci angiotensinu II a rozpad vazodilatačního bradykininu, což zvyšuje endoteliální dysfunkci způsobenou hyperglykemií. Inhibitory ACE (včetně lisinoprilu) inhibují produkci angiotensinu II a rozklad bradykininu, čímž zabráňují zhoršení endoteliální dysfunkce. Účinek lisinoprilu na rychlost vylučování albuminu močí a progresi retinopatie u pacientů s diabetem typu 2 a hypertenzí je spojen s antihypertenzním účinkem a přímým účinkem na renální a retinální vaskulární endotel. Léčba lisinoprilem u pacientů s diabetem nezvyšuje výskyt hypoglykemických stavů a neovlivňuje účinek antidiabetik, jak dokazuje jeho nedostatečný účinek na hladiny glykosylovaného hemoglobinu (HbA1c).

Klinická účinnost a bezpečnost

U pacientů se srdečním selháním léčených digitalisem a diuretiky vedla léčba lisinoprilem ke snížení odporu periferního arteriálního průtoku a ke snížení krevního tlaku. Došlo ke zvýšení ejekční frakce a srdečního výdeje bez reflexní tachykardie, ke snížení plicního kapilárního klínového tlaku (PCWP), ke zvýšení tolerance cvičení a ke snížení závažnosti srdečního selhání podle kritérií New York Heart Association. Uvedené účinky lisinoprilu se vyskytly během dlouhodobého užívání. Lisinopril podávaný v jedné denní dávce 5 až 20 mg pacientům se srdečním selháním byl účinný a dobře snášen u starších i mladších pacientů.

Studie GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) byla multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná, otevřená studie zahrnující 19 394 pacientů s akutním infarktem myokardu léčených na kardiologických odděleních. Cílem studie bylo zjistit účinky krátkodobé (6 týdnů) léčby lisinoprilem, nitráty nebo jejich směsí na přežití do 6 týdnů a na přežití a výskyt významného poškození srdce do 6 měsíců od nástupu infarktu myokardu. Pacienti s akutním infarktem myokardu a hemodynamicky kompetentními (bez známek kardiogenního šoku) byli randomizováni během prvních 24 hodin po nástupu infarktu myokardu do jedné ze čtyř skupin, které se lišily léčbou. Délka léčby pro všechny skupiny byla 6 týdnů, ale skupina 1 dostávala pouze lisinopril (n = 4811), skupina 2 dostávala pouze nitráty (n = 4869) a skupina 3 dostávala lisinopril a nitráty (n = 4841).

Skupina 4 byla kontrolní skupina, která zahrnovala 4843 pacientů léčených obvyklým způsobem pro infarkt myokardu (fibrinolytika byla použita u 72 %, antiagregační léky u 84 %, beta-blokátory u 32 % pacientů).

Protokol studie vyloučil účast ve studii u pacientů s hypotenzí (systolický krevní tlak \leq 100 mmHg), těžkým srdečním selháním, kardiogenním šokem a poruchou funkce ledvin (sérový kreatinin $>$ 2 mg/dl).

a/nebo proteinurie > 500 mg/24 h)). Podané dávky lisinoprilu byly titrovány podle krevního tlaku pacienta (viz bod 4.2).

Léčba trvala 6 týdnů, kromě případů, kdy existovaly důvody pro její pokračování. Klíčovými cíli studie bylo zjistit úmrtnost ze všech příčin do 6 týdnů léčby a shrnout výsledky léčby za 6 měsíců: počet úmrtí, počet pacientů s pozdním (4. den) srdečním selháním nebo významným poškozením levé komory definovaným jako ejekční frakce $\leq 35\%$ nebo poměr akineze/dyskineze $\geq 45\%$. Pacienti, kteří dostávali 6 týdnů pouze lisinopril (skupina 1) nebo lisinopril plus nitráty (skupina 3) - obě skupiny = 9646, měli o 11 % nižší riziko úmrtí [2p (oboustranně) = 0,04] než pacienti neléčení lisinopriem (skupiny 2 a 4, obě = 9 672), 6,4 %, respektive 7,2 %.

Četné odchylky od protokolu vylučují možnost vyvodit závěry o druhém prioritním cíli studie.

U pacientů s akutním infarktem myokardu léčených lisinopriem byla častější než v kontrolní skupině (9 %, vs 3,7 %) dlouhodobá hypotenze (systolický krevní tlak <90 mmHg po dobu delší než 1 hodina) a porucha funkce ledvin (2,4 % vs 1,1 %) během pobytu v nemocnici a po 6 týdnech (zvýšení kreatininu nad 3 mg/dl nebo zdvojnásobení nebo více než zdvojnásobení hladin kreatininu ve srovnání s úrovní před léčbou).

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Starší pacienti

Lisinopril podávaný v obvyklých denních dávkách 20 až 80 mg byl stejně účinný u starších pacientů s hypertenzí (65 let nebo starších) i mladších pacientů. V klinických studiích věk pacientů neměl vliv na bezpečnost užívání lisinoprilu.

Pediatrická populace

V klinické studii zahrnující 115 hypertenzních dětí ve věku 6 až 16 let dostávali pacienti vážící méně než 50 kg lisinopril 0,625 mg, 2,5 mg nebo 20 mg jednou denně a pacienti vážící 50 kg a více lisinopril 1,25 mg, 5 mg nebo 40 mg jednou denně. Na konci 2 týdnů lisinopril podávaný jednou denně snižoval krevní tlak v závislosti na dávce s konzistentní antihypertenzivní účinností prokázanou při dávkách vyšších než 1,25 mg.

Tento účinek byl potvrzen během fáze vysazení, kdy se diastolický krevní tlak u pacientů randomizovaných k placebo zvýšil přibližně o 9 mmHg více než u pacientů randomizovaných ke středním a vysokým dávkám lisinoprilu. Antihypertenzní účinek lisinoprilu závislý na dávce byl konzistentní v celé řadě demografických podskupin na základě věku, Tannerova stadia, pohlaví a rasy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Klinické studie prokázaly, že přibližně 25 % perorálně podané dávky lisinoprilu je absorbováno z gastrointestinálního traktu a absorpce není ovlivněna jídlem. V klinických studiích bylo maximálních sérových hladin lisinoprilu dosaženo přibližně za 6–8 hodin po perorálním podání.

Distribuce

Lisinopril se neváže na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Lisinopril není v těle metabolizován.

Eliminace

Pokles koncentrace léčiva v séru byl v terminální fázi pomalejší, ale nebyla pozorována žádná akumulace léčiva. Prodloužení terminální eliminační fáze je nezávislé na dávce a pravděpodobně je způsobeno nasycením ACE vazby lisinoprilu. Efektivní akumulací poločas lisinoprilu po více dávkách je 12 hodin. Lisinopril se vylučuje hlavně nezměněný ledvinami.

Starší pacienti

Maximální sérové hladiny lisinoprilu byly vyšší u zdravých starších dobrovolníků než u mladých zdravých dobrovolníků a také vyšší než u starších pacientů se srdečním selháním. Renální clearance lisinoprilu byla také nižší u starších pacientů ve srovnání s mladšími pacienty, zejména při srdečním selhání.

Porucha funkce ledvin

Tkáňová distribuce lisinoprilu u pacientů s renální nedostatečností byla podobná distribuci u pacientů s normální funkcí ledvin za předpokladu, že rychlost glomerulární filtrace nepřesáhla 30 ml/min.

Pediatrická populace

Farmakokinetický profil lisinoprilu byl zkoumán u 29 hypertenzních dětí ve věku od 6 do 16 let s GFR vyšší než 30 ml/min/1,73 m². Po dávkách 0,1 až 0,2 mg/kg bylo dosaženo maximálních plazmatických koncentrací lisinoprilu v ustáleném stavu po 6 hodinách a rozsah absorpce, stanovený na základě sběru moči, byl přibližně 28 %. Tyto hodnoty jsou podobné výsledkům získaným dříve u dospělých. Pediatrické hodnoty AUC a C_{max} v této studii byly konzistentní s hodnotami pozorovanými u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie na potkanech prokázaly, že lisinopril v malém množství prochází hematoencefalickou bariérou. Vícenásobné dávky lisinoprilu potkanům neměly za následek akumulaci v tkáních.

Ve studiích na myších a potkanech byla orální LD₅₀ lisinoprilu vyšší než 20 g/kg. Po podání ¹⁴C-lisinoprilu byla zjištěna radioaktivita v mléce kojících potkanů. Po podání značeného léčiva březím potkanům byla radioaktivita zjištěna v placentě, ale ne u plodů. Byl nalezen velký odstup mezi terapeutickými dávkami pro pacienty a dávkami toxickými pro zvířata. Poměr netoxické dávky pro psy (5 mg/kg tělesné hmotnosti/den) k denní jednotlivé dávce doporučené pro člověka 40 mg/den byl vyšší než 6 (pes je druh citlivý na inhibitory konvertázy). Hlavní příznaky toxicity u psů byly způsobeny poškozením funkce ledvin (zvýšené hladiny dusíku močoviny v séru a zvýšené hladiny kreatininu v séru), někdy doprovázené tubulární degenerací. Renální tubulární degenerace se u potkanů neobjevila navzdory zvýšeným hladinám dusíku v močoviny v séru. Porucha funkce ledvin je pravděpodobně způsobena prerenální azotemií související s farmakologickým účinkem lisinoprilu na ledviny.

Intravenózní infuze 0,9% fyziologického roztoku snižovaly nebo odstraňovaly výše popsané toxické účinky lisinoprilu u potkanů a psů, což také potvrzuje, že toxicita souvisí se způsobem působení léčiva.

Neexistují důkazy o karcinogenním účinku lisinoprilu podávaného po dobu 105 týdnů samcům a samicím potkanů v dávkách až 90 mg/kg denně (přibližně 110násobek doporučené denní dávky pro člověka). Lisinopril nebyl mutagení v Amesově testu s metabolickou stimulací nebo bez ní.

Lisinopril nebyl teratogenní u myši podávaných v dávkách až 1000 mg/kg od 6. do 15. dne těhotenství denně (1200násobek doporučené dávky pro člověka). U potkanů, kterým byl podáván lisinopril v dávkách až 300 mg/kg denně od 6. do 17. dne těhotenství, nebyly prokázány žádné známky fetotoxicity nebo teratogenity (375násobek doporučené dávky pro člověka).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, červený oxid železitý, kukuřičný škrob, magnesium-stearát, předbobtnalý kukuřičný škrob

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu. Uchovávejte blistr v krabičce.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 mg: průhledný PVC/PVDC Al blistr, krabička. 30, 60 a 100 tablet v balení.

10 mg: průhledný PVC/PVDC Al blistr, krabička. 30, 60 a 100 tablet v balení.

20 mg: průhledný PVC/PVDC Al blistr, krabička. 30 a 60 tablet v balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

DAPRIL 5 mg tablety: 58/912/95-A/C

DAPRIL 10 mg tablety: 58/912/95-B/C

DAPRIL 20 mg tablety: 58/912/95-C/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 11. 1995

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 12. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 11. 2021