

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SKOPRYL PLUS H 20 mg/12,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje lisinoprilum 20 mg (jako lisinoprilum dihydricum) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Světle hnědo-fialové kulaté bikonvexní tablety s půlicí rýhou na jedné straně.

Průměr tablet je přibližně 9 mm.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Léčba lehké až středně těžké hypertenze u pacientů, kteří byli stabilizováni jednotlivými složkami ve stejných poměrech.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Obvyklé dávkování je jedna tableta podávaná jednou denně. V případě potřeby může být dávkování zvýšeno na 2 tablety podávané jednou denně.

Dávkování při renální insuficienci: Thiazidy nemusí být vhodnou diuretickou léčbou u pacientů s poruchou funkce ledvin a jsou neúčinné při clearance kreatininu 30 ml/min nebo nižší (tj. středně těžká nebo těžká renální insuficience).

Skopryl Plus H se nesmí užívat jako počáteční léčba u žádného pacienta s renální insuficiencí.

U pacientů s clearance kreatininu vyšší než 30 a nižší než 80 ml/min může být přípravek Skopryl Plus H užíván, ale pouze po titraci jednotlivých složek.

Předchozí diuretická léčba:

Po počáteční dávce přípravku Skopryl Plus H se může objevit symptomatická hypotenze: pravděpodobnost jejího vzniku je vyšší u pacientů s deplecí objemu a/nebo soli jako důsledku předchozí diuretické léčby. Pokud je to možné, diuretická léčba má být přerušena na 2-3 dny před zahájením léčby samotným lisinopilem v dávce 2,5 mg.

Použití u starších pacientů

Lisinopril byl stejně účinný u starších pacientů (od 65 let věku) a mladších hypertenzních pacientů. U starších pacientů s hypertenzí byla monoterapie lisinoprilem stejně účinná v redukci diastolického krevního tlaku jako monoterapie hydrochlorothiazidem nebo atenololem. V klinických studiích věk neovlivnil snášenlivost lisinoprilu.

V klinických studiích byla účinnost a snášenlivost kombinace lisinoprilu s hydrochlorothiazidem podobná u starších i mladších pacientů s hypertenzí.

Pediatriká populace

Vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti se užívání přípravku Skopryl Plus H u dětí nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3. Kontraindikace

- Hypersenzitivita na lisinopril, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo jakýkoli jiný inhibitor enzymu konvertujícího angiotenzin (ACE).
- Hypersenzitivita na hydrochlorothiazid či jiné deriváty sulfonamidů.
- Anamnéza angioedému s předchozí terapií inhibitory ACE.
- Hereditární nebo idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).
- Anurie nebo hyperkalemie.
- Těžká porucha funkce jater.
- Souběžné užívání přípravku Skopryl Plus H s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).
- Souběžné užívání se sakubitrilem / valsartanem. Skopryl Plus H 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 vzácně zaznamenávána u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí, ale pravděpodobněji se vyskytne u pacientů s deplecí objemu, například vlivem diuretické terapie, omezení soli v dietě, dialýzou, průjmem nebo zvracením nebo u pacientů, kteří mají těžkou hypertenzi závislou na reninu (viz body 4.5 a 4.8). U takových pacientů je třeba provádět ve vhodných intervalech pravidelné měření sérových elektrolytů. U pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze je třeba zahájení terapie a úpravu dávky monitorovat pod pečlivým lékařským dohledem. Zvláštní pozornosti je potřeba při léčbě pacientů s ischemickým srdečním nebo cerebrovaskulárním onemocněním, protože výrazný pokles krevního tlaku může způsobit infarkt myokardu nebo cerebrovaskulární příhodu.

Pokud se hypotenze objeví, pacienta je třeba uvést do polohy vleže na zádech a případně mu podat intravenózní infúzi fyziologického roztoku. Přechodná hypotenze není kontraindikací pro podání dalších dávek. Po úpravě krevního objemu a tlaku může dojít ke znovuzavedení léčby redukováným dávkováním, nebo může být použita jedna složka samostatně.

U některých pacientů se srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může po podání lisinoprilu dojít k dalšímu poklesu systémového krevního tlaku. Tento účinek lze očekávat a není obvykle důvodem k přerušení léčby. Pokud se hypotenze stane symptomatickou, může být nezbytné snížit dávku nebo vysadit kombinaci lisinopril-hydrochlorothiazid.

Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako ostatní inhibitory ACE se má lisinopril podávat s opatrností u pacientů se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí výtokové části levé komory, jako je aortální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie

Porucha funkce ledvin

Thiazidy nemusí být vhodnou diuretickou léčbou u pacientů s poruchou funkce ledvin a jsou neúčinné při clearance kreatininu 30 ml/min nebo nižší (odpovídá středně těžké nebo těžké renální insuficienci).

Lisinopril/hydrochlorothiazid nesmí být podán pacientům s renální insuficiencí (clearance kreatininu 80 ml/min nebo nižší), pokud titrace jednotlivých složek neprokáže potřebu dávek přítomných v kombinovaném přípravku.

U pacientů se srdečním selháním může vést hypotenze následující po zahájení léčby inhibitory ACE k dalšímu zhoršení funkce ledvin. V této situaci bylo hlášeno akutní selhání ledvin, obvykle reverzibilní.

U některých pacientů s bilaterální renální arteriální stenózou nebo se stenózou artérie solitární ledviny, kteří byli léčeni inhibitory ACE, byl pozorován vzestup hladiny močoviny v krvi a hladiny sérového kreatininu, a to většinou reverzibilní po přerušení léčby. Toto je zejména pravděpodobné u pacientů s renální insuficiencí. Pokud je také přítomná renovaskulární hypertenze, existuje zvýšené riziko těžké hypotenze a renální insuficience. U těchto pacientů je třeba léčbu zahájit pod pečlivou kontrolou lékaře nízkými dávkami a s opatrnou titrací. Vzhledem k tomu, že léčba diuretiky může být přispívajícím faktorem výše uvedeného, je třeba funkci ledvin monitorovat během prvních týdnů léčby lisinopril/hydrochlorothiazidem.

U některých pacientů s hypertenzí bez předchozího renálního onemocnění se při podávání lisinoprilu společně s diuretikem rozvinulo obvykle malé a přechodné zvýšení hladiny močoviny v krvi a sérového kreatininu. Pokud k tomuto při léčbě lisinoprilem/hydrochlorothiazidem dojde, léčba kombinovaným přípravkem musí být přerušena. Toto je pravděpodobnější u pacientů s již existující poruchou funkce ledvin. Znovuzavedení léčby je možné redukovánými dávkami nebo jednou složkou samotnou.

Předchozí diuretická léčba

Diuretickou léčbu je třeba přerušit na 2-3 dny před zahájením léčby lisinopril/hydrochlorothiazidem. Není-li to možné, je třeba zahájit léčbu samotným lisinoprilem v dávce 5 mg.

Transplantace ledvin

Nesmí se užívat, jelikož neexistuje žádná zkušenost u pacientů s nedávno transplantovanými ledvinami.

Anafylaktoidní reakce u hemodialyzovaných pacientů

Užívání kombinace lisinopril/hydrochlorothiazid není indikováno u pacientů s renálním selháním podrobujících se dialýze.

Byl hlášen výskyt anafylaktoidních reakcí u pacientů dialyzovaných určitými hemodialyzačními metodami (např. při použití vysokoprůtokové membrány AN 69 a během aferézy lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL) s dextran-sulfátem) a současně léčených inhibitorem ACE. U těchto pacientů má být zváženo použití jiného typu dialyzační membrány nebo jiné skupiny antihypertenziv.

Anafylaktoidní reakce související s aferézou lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL)

Vzácně se u pacientů užívajících inhibitory ACE vyskytly život ohrožující anafylaktické reakce během LDL aferézy s dextran-sulfátem. Těmto reakcím by mohlo být zabráněno dočasným vysazením inhibitoru ACE před každou aferézou.

Onemocnění jater

Pacientům s poruchou funkce jater nebo progresivním jaterním onemocněním musí být thiazidy podávány s opatrností, protože malé změny rovnováhy tekutin a elektrolytů mohou přivodit jaterní kóma (viz bod 4.3).

Vzácně byly inhibitory ACE spojené se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou či hepatitidou a který progreduje do fulminantní jaterní nekrózy a (někdy) smrti. Mechanismus tohoto syndromu je nejasný. Pacienti, kteří dostávají lisinopril/hydrochlorothiazid, u nichž se vyvine žloutenka nebo výrazné zvýšení jaterních enzymů, mají ukončit podávání lisinopril/hydrochlorothiazidu a mají být odpovídajícím způsobem lékařsky sledováni.

Operace/anestezie

U pacientů podstupujících velký chirurgický zákrok nebo během anestezie navozené léky způsobujícími hypotenzi, lisinopril může blokovat tvorbu angiotenzinu II při druhotném kompenzačním uvolnění reninu. Pokud se hypotenze objeví z tohoto důvodu, je možné ji odstranit objemovou expanzí.

Metabolické a endokrinní účinky

Léčba thiazidovými diuretiky a inhibitorem ACE může narušit glukózovou toleranci. Může být zapotřebí upravit dávkování antidiabetik včetně inzulínu. U pacientů s diabetem léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulínem má být během prvního měsíce léčby inhibitorem ACE důkladně monitorována hladina glykemie. Během léčby thiazidem může dojít k manifestaci latentního diabetu mellitu.

S thiazidovou diuretickou terapií mohou být spojeny zvýšené hladiny cholesterolu a triacylglycerolů.

Thiazidová diuretika mohou u některých pacientů způsobit hyperurikemii a/nebo dnu. Lisinopril však může zvýšit urinární kyselinu močovou a tak zmírnit hyperurikemický účinek hydrochlorothiazidu.

Elektrolytová nerovnováha

Stejně jako u kteréhokoli pacienta s diuretickou terapií je třeba ve vhodných intervalech provádět pravidelné stanovení sérových elektrolytů.

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou způsobit nerovnováhu tekutin nebo elektrolytů (hypokalemie, hyponatremie a hypochloremická alkalóza). Varovnými známkami nerovnováhy tekutin nebo elektrolytů jsou sucho v ústech, žízeň, slabost, letargie, ospalost, bolest svalů či křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální poruchy jako například nauzea a zvracení. Diluční hyponatremie se může objevit u pacientů s otoky v horkém počasí. Deficit chloridů je obecně mírný a obvykle nevyžaduje léčbu. Bylo prokázáno, že thiazidy zvyšují vylučování hořčiku močí, což může mít za následek hypomagnesemii.

Thiazidy mohou snižovat vylučování kalcia v moči a mohou způsobovat intermitentní a lehké zvýšení kalcia v séru. Výrazná hyperkalcemie může být známkou skryté hyperparatyreózy. Léčba thiazidy musí být před provedením testů na funkci příštítných tělísek přerušena.

Sérové kalium

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, diabetem mellitem, hypoaldosteronismem a/nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika, a také pacienti užívající jiné léčivé látky související se zvýšenou hladinou draslíku v séru např. heparin, trimethoprim nebo kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotenzinu se ale hyperkalemie může objevit. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5). Pokud je souběžné používání výše uvedených přípravků považováno za vhodné, doporučuje se pravidelně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.5).

Pacienti s diabetem

Během prvního měsíce léčby inhibitory ACE je u pacientů s diabetem léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulínem nutné pravidelné monitorování glykemie (viz bod 4.5).

Hypersenzitivita/angioedém

Angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glotis a/nebo laryngu byl hlášen méně často u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, včetně lisinoprilu. Může se objevit kdykoli během léčby. V

takovém případě má být léčba lisinoprilem okamžitě přerušena a má být zahájena odpovídající léčba a monitorování pacienta, aby před propuštěním pacienta byla jistota úplného odeznění příznaků. Dokonce i v případech, kdy je otok omezen pouze na jazyk, bez respirační tísně, může být zapotřebí prodloužené sledování pacienta, jelikož léčba antihistaminiky a kortikosteroidy nemusí být dostačující.

Velmi vzácně byly hlášeny případy, kdy byl angioedém spojený s edémem laryngu či jazyka fatální. V případě, kdy dojde k postižení jazyka, glotis nebo hrtanu, je pravděpodobná blokáda dýchacích cest, obzvláště u pacientů s předchozím chirurgickým zákrokem na dýchacích cestách. V takových případech je třeba urychleně poskytnout neodkladnou léčbu. To může zahrnovat podávání adrenalinu a/nebo zajištění průchodnosti dýchacích cest. Pacient má být pod důkladným dohledem lékaře do kompletního a trvalého ústupu příznaků.

Velmi vzácně byl u pacientů léčených inhibitory ACE zaznamenán také intestinální angioedém, a proto by měl být zvážen při stanovování diferenciální diagnózy u pacientů užívajících inhibitory ACE s bolestí břicha.

Angioedém po inhibitech angiotenzin konvertujícího enzymu se vyskytuje více u černošských pacientů než u pacientů s jinou barvou pleti.

U pacientů s anamnézou angioedému bez vztahu k léčbě inhibitory ACE může být zvýšené riziko angioedému při užívání inhibitoru ACE (viz bod 4.3.).

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 / hydrochlorothiazidu. Léčbu lisinoprilem / hydrochlorothiazidem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu / valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

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.

U pacientů užívajících thiazidy se mohou hypersenzitivní reakce objevit s i bez předchozí alergie nebo bronchiálního astmatu. Byla hlášena exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses v souvislosti s užíváním thiazidů.

Desenzibilizace

U pacientů léčených inhibitory ACE během desenzibilizační léčby (např. jed blanokřídlého hmyzu) byly sledovány anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů se bylo možné takovým reakcím vyhnout dočasným přerušением léčby inhibitory ACE, ale po náhodném opětovném vystavení se znovu objeví.

Neutropenie/agranulocytóza

U pacientů léčených inhibitory ACE byly hlášeny neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anemie. U pacientů s normální renální funkcí a bez jiných komplikujících faktorů se neutropenie objevuje vzácně. Neutropenie i agranulocytóza jsou reverzibilní po ukončení léčby inhibitory ACE. Lisinopril se má používat s extrémní opatrností u pacientů s kolagenovou cévní chorobou, imunosupresivní terapií, léčbou alopurinolem nebo prokainamidem nebo kombinací těchto komplikujících faktorů, zejména pokud je přítomna preexistující porucha funkce ledvin. U některých těchto pacientů se vyvinuly těžké infekce, které v některých případech nereagovaly na intenzivní antibiotickou léčbu. Pokud se lisinopril používá u takových pacientů, doporučuje se pravidelné monitorování počtu bílých krvinek a pacienti mají dostat pokyny, aby hlásili jakékoli známky infekce.

Rasa

Angioedém po inhibitech angiotenzin konvertujícího enzymu se vyskytuje více u černošských pacientů než u pacientů s jinou barvou pleti.

Tak jako u jiných inhibitorů ACE, může být lisinopril méně účinný na snižování krevního tlaku u černošských pacientů než u ostatních pacientů, možná kvůli vyšší prevalenci stavů s nízkou hladinou reninu u černošské populace s hypertenzí.

Kašel

Při užívání inhibitorů ACE byl hlášen charakteristický kašel. Tento kašel je neproduktivní, perzistující a ustávající po ukončení léčby. Tento účinek inhibitorů ACE musí být brán v úvahu při diferenciální diagnostice kašle.

Lithium

Kombinace lithia a inhibitorů ACE není obecně doporučena (viz bod 4.5).

Antidopingový test

Hydrochlorothiazid obsažený v tomto léku může způsobit pozitivitu výsledku analýzy při antidopingovém testu.

Těhotenství

Podávání inhibitorů ACE nemá být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba inhibitory ACE nezbytná, všechny ostatní pacientky mají být 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 inhibitorů ACE a v případě nutnosti další léčby zahájit jinou léčbu (viz body 4.3, 4.6).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-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 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.

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku.

Primární léčba spočívá v co nejrychlejší vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projeví v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba Skopryl Plus H vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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).

Lithium

Reverzibilní zvýšení koncentrací lithia v séru a toxické účinky byly hlášeny během souběžného podávání lithia s inhibitory ACE. Diuretické látky a inhibitory ACE snižují renální clearance lithia a tím zvyšují riziko toxicity lithia. Kombinace lisinoprilu a hydrochlorothiazidu s lithiem není proto doporučována a pokud je její použití nezbytné, je třeba provádět pečlivé monitorování sérových hladin lithia (viz bod 4.4).

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 lisinopilem / hydrochlorothiazidem objevit hyperkalemie. Ztráta draslíku způsobená thiazidovými diuretiky je obvykle zmírněna retenčním účinkem lisinoprilu na draslík. 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, zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo diabetem mellitem. Při podávání lisinoprilu / hydrochlorothiazidu 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 / hydrochlorothiazidu s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru (viz bod 4.4).

Cyklosporin

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a cyklosporinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru. Současné podávání inhibitorů ACE a cyklosporinu zvyšuje riziko poškození ledvin.

Heparin

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

Léčivé přípravky, které vyvolávají torsades de pointes

Současné podání hydrochlorothiazidu a léčivých přípravků, které vyvolávají torsades de pointes, například některých antiarytmik, některých antipsychotik a dalších léků známých svou schopností vyvolávat torsades de pointes, musí být z důvodu rizika hypokalemie prováděno s opatrností.

Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika

Při současném používání určitých anestetických léčivých přípravků, tricyklických antidepresiv a antipsychotik spolu s inhibitory ACE se může objevit další snížení krevního tlaku (viz bod 4.4).

Nesteroidní protizánětlivé/antirevmatické léky (NSAID)

Dlouhodobé podání NSAID (selektivní inhibitory COX-2, kyselina acetylsalicylová >3 g/den a neselektivní NSAID) může snižovat antihypertenzní a diuretické účinky inhibitorů ACE a thiazidových diuretik. NSAID a

inhibitory ACE mají aditivní účinek na zvýšení hladin sérového draslíku, což může způsobit zhoršení funkce ledvin. Tento účinek je za normálních podmínek reverzibilní. Vzácně může u pacientů s narušenou funkcí ledvin, například u starších a dehydratovaných pacientů, dojít k akutnímu renálnímu selhání.

Zlato

Nitritoidní reakce (příznaky vazodilatace zahrnují zrudnutí, nauzeu, závratě a hypotenzi, která může být velmi závažná) u pacientů léčených injekčním zlatem (např. natrium-aurothiomalát) byly hlášeny častěji u pacientů podstupujících léčbu inhibitory ACE.

Sympatomimetika

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinek inhibitorů ACE.

Další antihypertenziva

Souběžné použití s jinými léky může zvýšit hypotenzní účinky lisinopril/hydrochlorothiazidu. Současné použití nitroglycerinu a jiných nitrátů nebo jiných vazodilatačních léků může dále snížit krevní tlak.

Antidiabetika

Epidemiologické studie naznačují, že současné používání inhibitorů ACE a antidiabetik (inzuliny, perorální antidiabetika) může vést ke zvýšenému hypoglykemickému účinku s rizikem hypoglykemie. K tomuto jevu dochází s větší pravděpodobností v prvních týdnech kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin. Dlouhodobá kontrolovaná klinická hodnocení lisinoprilu tato zjištění nepotvrzují a nevylučují používání lisinoprilu u diabetických pacientů. Doporučuje se však tyto pacienty monitorovat (viz níže, informace týkající se antidiabetik a thiazidových diuretik).

Amfotericin B (parenterální), karbenoxolon, kortikosteroidy, kortikotropin (ACTH) či stimulační laxativa

Hydrochlorothiazid může posilovat elektrolytovou nerovnováhu, především hypokalemii.

Kalciové soli

Zvýšení hladiny solí kalcia v séru z důvodu jejich sníženého vylučování může nastat při jeho současném podávání s thiazidovými diuretiky.

Srdeční glykosidy

Existuje zvýšené riziko digitalisové toxicity spojené s hypokalemií indukovanou thiazidem.

Kolestyramin a kolestipol

Tyto látky mohou zpomalit či snížit absorpci hydrochlorothiazidu. Sulfonamidová diuretika se proto mají užívat nejméně 1 hodinu před nebo 4 až 6 hodin po užití těchto látek.

Nedepolarizující svalová relaxancia (např. tubokurarinium-chlorid)

Účinek těchto látek může být posílen hydrochlorothiazidem.

Sotalol

Thiazidem indukovaná hypokalemie může zvyšovat riziko sotalolem indukované arytmie.

Alopurinol

Současné podávání alopurinolu s inhibitory ACE zvyšuje riziko poškození ledvin a může vést ke zvýšenému riziku leukopenie.

Lovastatin

Současné podávání inhibitorů ACE s lovastatinem zvyšuje riziko hyperkalemie.

Cytostatika, imunosupresiva, prokainamid

Současné podávání s inhibitory ACE může vést ke zvýšenému riziku leukopenie (viz bod 4.4).

Alkohol

Alkohol může umocňovat hypotenzní účinek jakýchkoli antihypertenziv.

Antacida

Způsobují nižší biologickou dostupnost inhibitorů ACE.

Presorické aminy (např. epinefrin (adrenalin))

Možnost snížené odpovědi na presorické aminy, ne však natolik, aby zabránila jejich použití.

Barbituráty a narkotika

Může dojít k potenciaci ortostatické hypotenze.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-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).

Další přípravky

Indometacin může snižovat antihypertenzní účinek souběžně podávaného přípravku Skopryl Plus H. Antihypertenzní účinek přípravku Skopryl Plus H se může zvýšit, pokud je přípravek podáván souběžně s dalšími přípravky, které mohou způsobovat posturální hypotenzi.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Lisinopril

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

Jsou-li inhibitory ACE podávány během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemie, viz bod 5.3). Pokud došlo k expozici inhibitorům ACE po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky. Kojenci matek, které užívaly v těhotenství inhibitory ACE, musí být sledováni pro možnou hypotenzi (viz také body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid

S podáváním hydrochlorothiazidu v těhotenství, zvláště v prvním trimestru, jsou omezené zkušenosti. Studie na zvířatech nejsou dostatečné.

Hydrochlorothiazid přechází přes placentu. Na základě svého farmakologického mechanismu účinku může hydrochlorothiazid užívaný během druhého a třetího trimestru ohrozit fetoplacentární perfuzi a způsobit u plodu a novorozence ikterus, poruchu elektrolytové rovnováhy a trombocytopenii.

Hydrochlorothiazid se nesmí používat k léčbě těhotenského edému, těhotenské hypertenze a preeklampsie kvůli riziku sníženého plazmatického objemu a placentární hypoperfuze bez terapeutického zlepšení onemocnění.

Hydrochlorothiazid nemá být používán k léčbě esenciální hypertenze u těhotných žen, s výjimkou vzácných stavů, kdy nemůže být jiná léčba použita.

Kojení

Podávání přípravku Skopryl Plus H během kojení se nedoporučuje. Je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti. Pokud je přípravek Skopryl Plus H užíván během kojení, je třeba podávat co nejnižší dávku.

Lisinopril

Údaje o používání lisinoprilu během kojení nejsou k dispozici.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid se vylučuje do mateřského mléka v malém množství. Thiazidová diuretika ve velkých dávkách, které působí intenzivní diurézu, mohou snižovat tvorbu mléka.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Stejně jako jiná antihypertenziva má Skopryl Plus H mírný až středně závažný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. To platí obzvláště na počátku léčby nebo při změně dávky a také při použití v kombinaci s alkoholem, ale tyto účinky jsou závislé na individuální citlivosti.

Při řízení vozidel nebo obsluhování strojů je třeba mít na paměti, že se mohou příležitostně objevit závratě nebo únava.

4.8. Nežádoucí účinky

Přípravek Skopryl Plus H je obvykle dobře snášen. Nežádoucí účinky v klinických studiích byly obvykle mírné a přechodné a ve většině případů nevyžadovaly přerušeni léčby. Pozorovány byly pouze nežádoucí účinky, které byly hlášeny v minulosti u lisinoprilu nebo hydrochlorothiazidu.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny při léčbě lisinoprilem a/nebo hydrochlorothiazidem s následujícími frekvencemi: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ 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).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly kašel, závrať, hypotenze a bolesti hlavy, které se vyskytují u 1 až 10 % léčených pacientů. Při klinických studiích byly nežádoucí účinky většinou mírné a přechodné a ve většině případů nevyžadovaly přerušeni léčby.

Lisinopril

Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné	snížení hladiny hemoglobinu, pokles hematokritu
Velmi vzácné	útlum kostní dřeně, anemie, trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza (viz bod 4.4), hemolytická anemie, lymfadenopatie, autoimunitní onemocnění
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi vzácné	hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	
Méně časté	změny nálady
Vzácné	duševní zmatenost
Není známo	příznaky deprese
Poruchy nervového systému	

Časté	závrať, bolesti hlavy, synkopa
Méně časté	parestezie, vertigo, poruchy vnímání chuti, poruchy spánku
Srdeční poruchy	
Méně časté	infarkt myokardu nebo cerebrovaskulární příhoda, pravděpodobně jako důsledek nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4), palpitate, tachykardie
Cévní poruchy	
Časté	ortostatické účinky (včetně ortostatické hypotenze)
Méně časté	Raynaudův fenomén
Není známo	zrudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	kašel (viz bod 4.4)
Méně časté	rýma
Velmi vzácné	bronchospasmus, sinusitida, alergická alveolitida/eozinofilní pneumonie
Gastrointestinální poruchy	
Časté	průjem, zvracení
Méně časté	nauzea, bolest břicha a porucha trávení
Vzácné	sucho v ústech
Velmi vzácné	pankreatitida, střevní angioedém
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté	zvýšené hladiny jaterních enzymů a bilirubinu
Velmi vzácné	hepatitida – hepatocelulární nebo cholestatická, ikterus a selhání jater (viz bod 4.4)*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté	vyrážka, pruritus
Vzácné	hypersenzitivita/angioedém – angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glotis a/nebo hrtanu (viz bod 4.4), kopřivka, alopecie, psoriáza
Velmi vzácné	nadměrné pocení, pemfigus, toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, pseudolymfom kůže **
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	porucha funkce ledvin
Vzácné	uremie, akutní selhání ledvin
Velmi vzácné	oligurie/anurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	

Méně časté	impotence
Vzácné	gynekomastie
Endokrinní poruchy	
Vzácné	syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté	astenie, únava
Vyšetření	
Méně časté	zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatininu v séru, hyperkalemie
Vzácné	hyponatremie

* Velmi vzácně byl u některých pacientů hlášen nežádoucí vývoj hepatitidy na selhání jater. Pacienti, kteří dostávají kombinaci lisinopril/hydrochlorothiazid, a u nichž se vyvine žloutenka nebo výrazné zvýšení jaterních enzymů, mají ukončit podávání lisinopril/hydrochlorothiazidu a mají být odpovídajícím způsobem lékařsky sledováni.

** Byl hlášen komplex symptomů, který může zahrnovat jeden či více z následujících symptomů: horečka, vaskulitida, myalgie, artralgie/artritida, pozitivní antinukleární protilátky (ANA), zvýšená rychlost sedimentace červených krvinek (FW), eozinofilie a leukocytóza, vyrážka, citlivost na světlo nebo jiné dermatologické projevy.

Hydrochlorothiazid

Infekce a infestace	
Není známo	Sialoadenitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené(včetně cyst a polypů)	
Není známo	Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)*
Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo	leukopenie, neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie, aplastická anemie, hemolytická anemie, útlum kostní dřeně.
Poruchy metabolismu a výživy	
Není známo	anorexie, hyperglykemie, glykosurie, hyperurikemie, elektrolytová nerovnováha (včetně hyponatremie, hypokalemie, hypochloremické alkalózy a hypomagnesemie), zvýšená hladina cholesterolu a triacylglycerolů, dna, ztráta chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	
Není známo	neklid, deprese, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Není známo	parestezie, závrať
Poruchy oka	
Není známo	xantopsie, přechodné rozmazané vidění, akutní myopie, akutní glaukom s uzavřeným úhlem, choroidální efuze

Poruchy ucha a labyrintu	
Není známo	vertigo
Srdeční poruchy	
Není známo	posturální hypotenze
Cévní poruchy	
Není známo	nekrotizující angiitida (vaskulitida, kožní vaskulitida)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi vzácné	syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)
Není známo	respirační tíseň (včetně pneumonitidy a edému plic)
Gastrointestinální poruchy	
Není známo	podráždění žaludku, průjem, zácpa, pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	ikterus (intrahepatální cholestatická žloutenka)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Není známo	fotosenzitivní reakce, vyrážka, reakce podobné kožnímu lupus erythematoses, reaktivace kožního lupus erythematoses, kopřivka, anafylaktické reakce, toxická epidermální nekrolýza, purpura
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Není známo	svalové spasmy, svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	dysfunkce ledvin, intersticiální nefritida
Celkové poruchy	
Není známo	horečka, slabost

*Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

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

K dispozici jsou pouze omezené údaje o předávkování u člověka. Příznaky spojené s předávkováním inhibitory ACE mohou zahrnovat hypotenzi, cirkulační šok, elektrolytové poruchy, renální selhání, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závrať, úzkost a kašel.

Doporučená léčba předávkování je nitrožilní infúze fyziologického roztoku. Pokud dojde k hypotenzii, pacienti mají být umístěni do polohy vleže na zádech. Pokud je k dispozici, je možné také zvážit léčbu infúzí

angiotenzinu II a/nebo intravenózními katecholaminy. Jedná-li se o nedávné požití, proveďte nezbytná opatření pro eliminaci lisinoprilu (např. vyvolání zvracení, gastrická laváž, podání absorbentů a síranu sodného). Lisinopril je možné odstranit z celkové cirkulace hemodialýzou (viz bod 4.4). Pro léčbu bradykardie rezistentní na terapii je indikováno použití pacemakeru. Je třeba často monitorovat vitální funkce, sérové elektrolyty a hladinu kreatininu.

Dalšími příznaky předávkování hydrochlorothiazidem jsou zvýšená diuréza, snížené vědomí (včetně komatu), křeče, paréza, srdeční arytmie a renální selhání.

Bradykardie nebo rozsáhlé vagové reakce mají být léčeny podáním atropinu.

Pokud byl podán také digitalis, může hypokalemie zvýraznit srdeční arytmie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, ACE inhibitory, kombinace, ATC kód: C09BA03

Skopryl Plus H se skládá z antihypertenziva a diuretika. Lisinopril a hydrochlorothiazid jsou používány samostatně i v kombinaci k léčbě hypertenze, kdy vykazují přibližně aditivní účinky.

Lisinopril je inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE). Inhibice tvorby angiotenzinu II vede k vazodilataci a poklesu krevního tlaku.

Hydrochlorothiazid je diuretikum a antihypertenzní látka. Použití samotného hydrochlorothiazidu způsobí zvýšení sekrece reninu. I když je lisinopril samotný antihypertenzivum, dokonce u pacientů s hypertenzí s nízkou hladinou reninu, současné podání s hydrochlorothiazidem způsobí větší snížení krevního tlaku. Lisinopril tlumí ztrátu draslíku způsobenou hydrochlorothiazidem.

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 diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 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 diabetem mellitem 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.

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách ($\sim 25\,000$ mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky ($\sim 100\,000$ mg) (viz též bod 4.4).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Lisinopril

Absorpce

V klinických studiích po perorálním podání lisinoprilu je maximální sérové koncentrace dosaženo přibližně za 6-8 hodin. Během poklesu sérové hladiny byla zaznamenána prolongovaná terminální fáze, která však nevedla k akumulaci léčiva. Tato terminální fáze pravděpodobně odráží saturovatelnost vazby na ACE a není úměrná podané dávce. Na základě obsahu v moči v klinických studiích byl určen rozsah absorpce lisinoprilu přibližně 25 %. Absorpce lisinoprilu není ovlivněna přítomností potravy v gastrointestinálním traktu.

Distribuce

Lisinopril se pravděpodobně neváže na jiné plazmatické bílkoviny. Studie na zvířatech naznačují, že lisinopril slabě prochází hematoencefalickou bariérou.

Biotransformace

Lisinopril není významně metabolizován.

Eliminace

Lisinopril je vylučován nezměněný především močí.

Po opakovaném podání lisinoprilu byl účinný poločas akumulace stanoven na 12 hodin.

U pacientů s renální insuficiencí byla hladina lisinoprilu podobná jako u pacientů s normální funkcí ledvin, dokud nebyla glomerulární filtrace 30 ml/min nebo méně; maximální a minimální hladiny lisinoprilu a čas dosažení maximální koncentrace poté vzrůstají a čas dosažení rovnovážného stavu byl někdy prodloužen.

Nebyly nalezeny žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi lisinopilem a současně užívaným propranololem, dioxinem a hydrochlorothiazidem.

Hydrochlorothiazid

Při sledování plazmatických hladin hydrochlorothiazidu po dobu nejméně 24 hodin se plazmatický poločas pohyboval mezi 5,6 a 14,8 hodiny. Hydrochlorothiazid není v organismu metabolizován, je rychle vylučován ledvinami. Nejméně 61 % perorální dávky je eliminováno v nezměněném stavu během 24 hodin.

Hydrochlorothiazid prochází placentou, ale neprostupuje hematoencefalickou bariérou.

Současné opakované dávky lisinoprilu a hydrochlorothiazidu mají malý nebo žádný vliv na biologickou dostupnost některé složky. Kombinované tablety jsou bioekvivalentní k současnému užívání tablet s oddělenými složkami.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Mannitol,
hydrogenfosforečnan vápenatý,
kukuřičný škrob,
předbobtnalý kukuřičný škrob,
povidon,
magnesium-stearát a pigmentová hněd' 75 E 172 (obsahuje černý oxid železitý a červený oxid železitý)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Průhledné Al/PVC blistry.
Velikost balení: 30 tablet

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4,
1231 Ljubljana - Črnuče
Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

58/1008/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 12. 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 22. 8. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 2. 2022