

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

IRUMED

5 mg, tableta
10 mg, tableta
20 mg, tableta
lizinopril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg, 10 mg, odnosno 20 mg lizinopрила u obliku lizinopril dihidrata.
Za pomoćne supstance vidjeti dio 6.1 Popis pomoćnih supstanci.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

IRUMED 5 mg tableta je bijela, okrugla tableta s razdjelnom crtom na jednoj strani.

IRUMED 10 mg tableta je svijetlo žuta, okrugla tableta s razdjelnom crtom na jednoj strani.

IRUMED 20 mg tableta je boje breskve, okrugla tableta s razdjelnom crtom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hipertenzija

Lizinopril se primjenjuje u liječenju hipertenzije.

Zatajivanje srca

Lizinopril se primjenjuje u liječenju simptomatskog zatajivanja srca.

Akutni infarkt miokarda

Lizinopril se primjenjuje za kratkotrajno liječenje (kroz 6 sedmica) hemodinamski stabilnih bolesnika unutar 24 sata od akutnog infarkta miokarda.

Renalne komplikacije šećerne bolesti

Lizinopril se primjenjuje u liječenju bubrežnih komplikacija u hipertoničara s dijabetesom tipa 2 i početnom nefropatijom (vidi dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Lizinopril treba primjenjivati jedanput na dan, otprilike u isto vrijeme.

Hrana nema uticaj na apsorpciju lizinopрила, pa se lizinopril može uzimati neovisno o obroku.

Doziranje je individualno i treba ga prilagoditi svakom pojedinom bolesniku, ovisno o vrijednostima krvnog pritiska (vidi dio 4.4).

Hipertenzija

Lizinopril se može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivima (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.).

Početna doza

U bolesnika s hipertenzijom preporučuje se liječenje započeti dozom od 10 mg na dan.

U bolesnika sa snažnijom aktivacijom sistema renin-angiotenzin-aldosteron (posebno onih s renovaskularnom hipertenzijom, deplecijom soli i/ili volumena krvi, dekompenzacijom srca ili teškom hipertenzijom) može nakon primjene početne doze doći do značajnog pada krvnog

pritiska. U tih je bolesnika preporučena početna doza lizinopрила 2,5 mg/dan do 5 mg/dan, a terapiju treba započeti pod pažljivim nadzorom ljekara.

Liječenje treba započeti manjom dozom i u bolesnika sa zatajivanjem bubrega (vidi Tabelu 1).

Doza održavanja

Uobičajena efektivna doza održavanja je 20 mg, primijenjena kao jednokratna dnevna doza. U nekih je bolesnika za postizanje optimalnih vrijednosti krvnog pritiska potrebno 2 do 4 sedmice terapije. Ukoliko nije postignut zadovoljavajući terapijski efekat, dozu treba postepeno povećavati. Maksimalna doza lizinopрила koja se primjenjivala tokom dugotrajnih kontrolisanih kliničkih ispitivanja iznosila je 80 mg na dan.

Bolesnici koji uzimaju diuretike

Na početku liječenja lizinoprilom može doći do pojave simptomatske hipotenzije. To je češće u bolesnika koji uzimaju diuretike. Stoga treba biti oprezan, s obzirom na to da ti bolesnici mogu imati smanjen volumen tekućine i/ili soli. Po mogućnosti, primjenu diuretika treba prekinuti 2 do 3 dana prije početka liječenja lizinoprilom. U hipertenzivnih bolesnika kod kojih primjenu diuretika nije moguće prekinuti, liječenje lizinoprilom treba započeti dozom od 5 mg na dan. Daljnje doziranje treba prilagoditi vrijednostima krvnog pritiska. U slučaju potrebe može se ponovo započeti s primjenom diuretika (vidi dio 4.4 i 4.5).

Bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega

Doziranje u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega treba prilagoditi na temelju vrijednosti klirensa kreatinina kao što je prikazano u tabeli 1:

Tabela 1. Doziranje u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega

<i>Klirens kreatinina (ml/min)</i>	<i>Početna doza (mg/dan)</i>
< 10 (uključujući i bolesnike na dijalizi)	2,5*
10-30	2,5 - 5
31-80	5 - 10

* Doziranje i/ili učestalost primjene treba prilagoditi u skladu s vrijednostima krvnog pritiska.

Doza se može povećavati sve dok se ne uspostavi kontrola krvnog pritiska ili do najviše 40 mg na dan.

Primjena u djece starosti 6-16 godina koja boluju od hipertenzije

Preporučena početna doza je 2,5 mg jednom dnevno u bolesnika tjelesne mase od 20 kg do manje od 50 kg, ili 5 mg jednom dnevno u bolesnika tjelesne mase ≥ 50 kg. Doza se mora individualno prilagoditi do najveće doze od 20 mg dnevno u bolesnika mase od 20 kg do manje 50 kg, ili 40 mg u bolesnika mase ≥ 50 kg. Doze veće od 0,61 mg/kg (odnosno iznad 40 mg) nisu bile ispitivane u pedijatrijskih bolesnika (vidi dio 5.1).

U djece sa smanjenom funkcijom bubrega, treba razmotriti primjenu manje početne doze ili povećati razmak između doza.

Zatajivanje srca

U bolesnika sa simptomatskim zatajivanjem srca lizinopril se treba primjenjivati zajedno s diureticima te, ukoliko je potrebno, digitalisom ili beta-blokatorima.

Uobičajena početna doza, koja se mora primijeniti pod ljekarskim nadzorom kako bi se odredio početni efekat na krvni pritisak, iznosi 2,5 mg jednom na dan.

Kasnije se doza može povećavati na sljedeći način:

- za najviše 10 mg odjednom
- u intervalima koji ne smiju biti kraći od 2 sedmice
- do najveće doze koju bolesnik podnosi, odnosno do maksimalno 35 mg na dan.

Prilagođavanje doze treba temeljiti na kliničkom odgovoru kod svakog pojedinog bolesnika.

U bolesnika kod kojih postoji visoki rizik od simptomatske hipotenzije, tj. u onih kod kojih postoji gubitak soli sa ili bez hiponatrijemije, odnosno u onih koji su uzimali velike doze diuretika,

spomenuta stanja treba korigovati, ako je moguće prije početka liječenja lizinoprilom. Potrebno je kontrolisati funkciju bubrega te vrijednosti kalija u serumu (vidi dio 4.4).

Akutni infarkt miokarda

Bolesnici moraju uzimati uobičajenu standardnu terapiju koja se sastoji od trombolitika, acetilsalicilne kiseline i beta-blokatora. Gliceriltrinitrat u intravenskom ili transdermalnom obliku može se primjenjivati istovremeno s lizinoprilom.

Početna doza (prva 3 dana nakon infarkta miokarda)

Liječenje lizinoprilom može započeti unutar 24 sata od početka simptoma. Lizinopril se ne smije primijeniti ukoliko je sistolički krvni pritisak niži od 100 mmHg. Prva doza lizinoprila iznosi 5 mg oralno, zatim 5 mg nakon 24 sata, 10 mg nakon 48 sati i nakon toga 10 mg jedanput na dan.

Na početku liječenja ili tokom prva tri dana nakon infarkta, bolesnicima s niskim sistoličkim krvnim pritiskom (120 mmHg ili niži) treba dati manju dozu lizinoprila - 2,5 mg (vidi dio 4.4).

U bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min), početnu dozu lizinoprila treba uskladiti s vrijednostima klirensa kreatinina (vidi Tabelu 1).

Doza održavanja

Uobičajena doza održavanja je 10 mg lizinoprila jedanput na dan. Ukoliko dođe do pojave hipotenzije (sistolički pritisak manji ili jednak 100 mmHg), može se primijeniti dnevna doza od 5 mg koja se može, ako je potrebno, privremeno smanjiti na 2,5 mg. U slučaju dužeg trajanja hipotenzije (sistolički pritisak niži od 90 mmHg duže od 1 sata), liječenje lizinoprilom treba prekinuti.

U bolesnika s akutnim infarktom miokarda lijek treba primjenjivati tokom 6 sedmica, a zatim treba uraditi ponovnu evaluaciju stanja bolesnika.

Bolesnici u kojih se razviju simptomi zatajivanja srca trebaju nastaviti s primjenom lizinoprila (vidi dio 4.2).

Renalne komplikacije šećerne bolesti

U hipertoničara s dijabetesom tipa 2 i početnom nefropatijom uobičajena doza lizinoprila iznosi 10 mg jedanput na dan. Doza se može, prema potrebi, povećati na 20 mg jedanput na dan, kako bi se postigle vrijednosti dijastoličkog krvnog pritiska u sjedećem položaju ispod 90 mmHg.

U bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min), početnu dozu lizinoprila treba uskladiti s vrijednostima klirensa kreatinina (vidi Tablicu 1).

Pedijatrijska populacija

U djece mlađe od 6 godina koja boluju od hipertenzije postoje ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene lizinoprila, dok o primjeni u drugim indikacijama nema podataka (vidi dio 5.1).

Primjena lizinoprila se ne preporučuje u djece mlađe od 6 godina ili u djece s teškim oštećenjem bubrega (GFR<30 ml/min/1,73 m²) (vidi dio 5.2).

Stariji

Tokom kliničkih ispitivanja nije bilo promjena efektivnosti i sigurnosti primjene lijeka u odnosu na dob bolesnika. Ipak, ako je uznapredovala dob povezana sa smanjenom funkcijom bubrega, treba primijeniti smjernice iz Tabele 1, kako bi se odredila početna doza lizinoprila. Nakon toga dozu treba uskladiti s vrijednostima krvnog pritiska.

Bolesnici s transplantiranim bubregom

Nema dovoljno iskustava s primjenom lizinoprila u bolesnika s transplantiranim bubregom, stoga se njegova primjena u tih bolesnika ne preporučuje.

4.3

Kontraindikacije

Irured tablete se ne smiju primijeniti u slučaju kad postoji:

- preosjetljivost na lizinopril ili neki od pomoćnih sastojaka lijeka, odnosno na neki drugi lijek iz skupine ACE-inhibitora
- angioedem u anamnezi povezan s ranijim uzimanjem nekog od ACE-inhibitora
- hereditarni ili idiopatski angioedem

- drugi i treći trimestar trudnoće (vidi dio 4.4 i 4.6).
- Istodobna primjena lizinopрила s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).
- istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje lizinoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Simptomatska hipotenzija

U slučajevima nekomplikirane hipertenzije, simptomatska hipotenzija se rijetko viđa. U hipertenzivnih bolesnika koji primjenjuju lizinopril, do hipotenzije češće dolazi kada postoji gubitak volumena izazvan terapijom diureticima, smanjenjem soli u prehrani, dijalizom, proljevom ili povraćanjem, odnosno u teškim oblicima hipertenzije ovisne o reninu (vidi dio 4.5 i 4.8). U bolesnika sa zatajivanjem srca, sa ili bez pridruženog zatajenja bubrega, zabilježeni su slučajevi simptomatske hipotenzije. Ona je bila češća u bolesnika s težim oblikom zatajivanja srca, a kao odraz primjene velikih doza diuretika Henleove petlje, hiponatrijemije ili smanjene funkcije bubrega. U takvih bolesnika liječenje treba započeti pod ljekarskim nadzorom, a bolesnika treba pažljivo pratiti prilikom svakog prilagođavanja doze.

Slična pravila vrijede i za bolesnike s ishemičkom bolešću srca ili cerebrovaskularnom bolešću u kojih pretjerani pad krvnog pritiska može dovesti do srčanog infarkta ili cerebrovaskularnog inzulta.

U slučaju hipotenzije bolesnika treba poleći, te ako je potrebno, primijeniti intravensku infuziju fiziološke otopine. Prolazna hipotenzivna reakcija nije kontraindikacija za sljedeću dozu lijeka, koja se može primijeniti uobičajeno, bez poteškoća, jednom kad je krvni pritisak uspostavljen povećanjem volumena.

U nekih bolesnika sa zatajivanjem srca koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, može doći do dodatnog sniženja krvnog pritiska pri primjeni lizinopрила. Ovaj je efekat prihvatljiv i obično nije razlog za prekid liječenja. U slučaju kad hipotenzija postane simptomatska, može biti potrebno smanjiti dozu lijeka ili prekinuti liječenje lizinoprilom.

Hipotenzija u akutnom infarktu miokarda

U bolesnika s akutnim infarktom miokarda liječenje lizinoprilom ne smije se započeti ako postoji rizik od daljnjih ozbiljnih hemodinamskih poremećaja nakon terapije vazodilatatorima. Tu se radi o bolesnicima sa sistoličkim krvnim pritiskom od 100 mmHg ili nižim, odnosno bolesnicima u kardiogenom šoku. Tokom prva tri dana nakon infarkta dozu lijeka treba smanjiti, ukoliko je sistolički krvni pritisak 120 mmHg ili niži. Dozu održavanja treba smanjiti na 5 mg ili privremeno na 2,5 mg, ako je sistolički krvni pritisak 100 mmHg ili niži. U slučaju kad hipotenzija potraje (sistolički krvni pritisak niži od 90 mmHg duže od 1 sata), primjenu lizinopрила treba prekinuti.

Stenoza aortalne i mitralne valvule / Hipertrofička kardiomiopatija

Kao i ostale ACE-inhibitore, lizinopril treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa stenozom mitralne valvule te opstrukcijom istisnog dijela lijeve komore, kao što je slučaj kod aortalne stenozе ili hipertrofičke kardiomiopatije.

Poremećena funkcija bubrega

U bolesnika sa zatajivanjem bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min), početnu dozu lizinopрила treba uskladiti s vrijednostima klirensa kreatinina (vidi Tabelu 1), a kasnije s vrijednostima krvnog pritiska. Praćenje nivoa kalija i kreatinina u serumu je dio uobičajenog postupka kod tih bolesnika.

U bolesnika sa zatajivanjem srca pojava hipotenzije nakon početka liječenja ACE-inhibitorima može dovesti do daljnjeg oštećenja funkcije bubrega. U takvim je slučajevima opisano i akutno zatajivanje bubrega, obično reverzibilno.

U nekih bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije solitarnog bubrega koji su bili liječeni inhibitorom enzima konverzije angiotenzina, uočen je porast uree i kreatinina u serumu, obično reverzibilan nakon prestanka liječenja. Ovo je posebno često u

bolesnika sa zatajivanjem bubrega. Ukoliko istovremeno postoji i renovaskularna hipertenzija, postoji povećani rizik od teške hipotenzije i zatajivanja bubrega. U tih je bolesnika potrebno liječenje započeti pod ljekarskim nadzorom, niskim dozama lizinopрила te pažljivo prilagođavati dozu. Budući da istovremena primjena diuretika može doprinijeti razvoju gore navedenog stanja, terapiju diureticima treba prekinuti te pažljivo kontrolisati funkciju bubrega tokom prvih sedmica primjene lizinopрила.

U nekih je bolesnika s hipertenzijom bez prethodne očite bolesti krvnih sudova bubrega opažen porast uree i kreatinina u serumu, uglavnom blag i prolazan, naročito kada je lizinopril primjenjivan istovremeno s diureticima. Do toga češće dolazi u bolesnika s već postojećim poremećajem funkcije bubrega. Može biti potrebno smanjenje doze i/ili prekid primjene diuretika i/ili lizinopрила.

U bolesnika s akutnim infarktom miokarda liječenje lizinoprilom ne smije započeti u slučaju kada se radi o bolesnicima s očitom disfunkcijom bubrega, definiranom kao koncentracija kreatinina u serumu koja prelazi 177 $\mu\text{mol/l}$ i/ili proteinurijom koja premašuje vrijednost od 500 mg/24 sata. Ako tokom liječenja lizinoprilom dođe do zatajivanja bubrega (vrijednost kreatinina u serumu premašuje 256 $\mu\text{mol/l}$ ili je podvostručena u odnosu na vrijednost prije početka liječenja), ljekar treba razmotriti mogućnost prekida liječenja lizinoprilom.

Preosjetljivost / angioedem

Angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili grkljana uočen je rijetko u bolesnika koji su liječeni inhibitorom enzima konverzije angiotenzina, uključujući lizinopril. Do toga može doći tokom bilo kojeg razdoblja liječenja. U tom slučaju liječenje lizinoprilom treba što prije prekinuti i odgovarajuće pratiti bolesnika do potpunog povlačenja simptoma. Čak i u slučajevima u kojima je otok ograničen samo na lice i usne, bez respiratornih poremećaja, bolesnik se mora pažljivo nadzirati do povlačenja simptoma budući da primjena antihistaminika i kortikosteroida može biti nedovoljna.

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi smrtnog ishoda kod angioneurotskog edema udruženog s edemom grkljana. U bolesnika u kojih su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan može doći do opstrukcije disajnih puteva, posebno u onih koji su ranije imali neki hirurški zahvat u području disajnih puteva. Takvi slučajevi zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć koja uključuje primjenu adrenalina i/ili mjere za osiguranje prohodnosti disajnih puteva. Ti bolesnici moraju biti pod stalnim ljekarskim nadzorom sve dok ne dođe do potpunog povlačenja simptoma.

Opaženo je kako se angioedem povezan s primjenom ACE-inhibitora javlja češće u bolesnika crne rase u odnosu na bolesnike drugih rasa.

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze lizinopрила. Liječenje lizinoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

Bolesnici koji u anamnezi navode podatak o angioedemu koji nije u vezi s prethodnim liječenjem ACE-inhibitorima, mogu imati povećani rizik od razvoja angioedema za vrijeme trajanja liječenja ACE-inhibitorom (vidi dio 4.3).

Anafilaktička reakcija u bolesnika na hemodijalizi

Reakcija slična anafilaktičkoj uočena je u bolesnika koji su bili na hemodijalizi membranom visokog protoka (npr. AN 69®) i istodobno uzimali ACE-inhibitor. U takvih bolesnika treba razmotriti primjenu druge vrste dijalizatorne membrane ili druge vrste antihipertenziva.

Anafilaktička reakcija za vrijeme afereze lipoproteina male gustoće (LDL)

Zabilježeni su rijetki slučajevi po život opasnih anafilaktičkih reakcija u bolesnika koji su dobivali ACE-inhibitor za vrijeme LDL afereze s dekstran sulfatom. Spomenute reakcije mogu se izbjeći privremenim prestankom primjene ACE-inhibitora prije svake afereze.

Desenzibilizacija

Bolesnici koji uzimaju ACE-inhibitore tokom desenzibilizacije na himenopteru mogu, mada rijetko, razviti po život opasnu reakciju sličnu anafilaktičkoj. To se može izbjeći privremenim prekidom liječenja ACE-inhibitorom prije svake desenzibilizacije.

Zatajivanje jetre

U vrlo rijetkim slučajevima primjena ACE-inhibitora bila je povezana sa sindromom koji je započeo pojavom holestatske žutice te zatim progresijom do fulminantne nekroze jetre i (ponekad) smrtnog ishoda. Mehanizam nastanka spomenutog sindroma nije objašnjen. Bolesnici koji primjenjuju lizinopril u kojih se razvije žutica ili se javi značajan porast vrijednosti jetrenih enzima moraju prestati uzimati lizinopril te biti pod odgovarajućim ljekarskim nadzorom.

Neutropenija / agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija opisane su u bolesnika koji su dobivali ACE-inhibitor. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega bez drugih komplikacija, neutropenija se javlja rijetko. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilne nakon prekida primjene lijeka. Lizinopril se mora s posebnim oprezom primjenjivati u bolesnika s kolagenom bolesti krvnih sudova, u onih koji dobivaju imunosupresivnu terapiju, odnosno koji su na terapiji alopurinolom ili prokainamidom te u bolesnika koji imaju kombinaciju spomenutih faktora rizika, posebno ukoliko je funkcija bubrega otprije poremećena. Neki od spomenutih bolesnika razvili su teške infekcije, koje u nekoliko slučajeva nisu reagovale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se lizinopril primjenjuje u tih bolesnika, preporučuje se povremeno praćenje broja leukocita, a bolesnike se mora upozoriti da ljekara obavijeste o svakom znaku moguće infekcije.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidi dijelove 4.5. i 5.1.).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se provoditi samo pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Rasa

ACE-inhibitori uzrokuju veću učestalost angioedema u bolesnika crne rase u odnosu na pripadnike drugih rasa.

Kao i ostali ACE-inhibitori, lizinopril može imati manju učinkovitost u snižavanju krvnog pritiska u bolesnika crne rase, možda zbog veće prevalencije hipertenzije povezane s niskim nivoom renina u bolesnika crne rase.

Kašalj

Pri primjeni ACE-inhibitora može se pojaviti karakteristični kašalj koji je neproduktivan, trajan i nestaje nakon prekida terapije. Pri diferencijalnoj dijagnozi kašlja treba uzeti u obzir i mogućnost da je on posljedica primjene ACE-inhibitora.

Hirurgija / anestezija

U bolesnika koji se moraju podvrgnuti većem hirurškom zahvatu ili tokom anestezije preparatima koji izazivaju hipotenziju, lizinopril može sekundarno blokirati stvaranje angiotenzina II uslijed kompenzacijskog oslobađanja renina.

Ako se pojavi hipotenzija za koju se smatra da je posljedica tog mehanizma, može se popraviti povećanjem volumena krvi.

Kalij u serumu

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalijemije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici sa šećernom bolesti

U bolesnika koji uzimaju oralne antidijabetike ili inzulin, tokom prvih mjeseci primjene ACE-inhibitora mora se provoditi pažljiva kontrola glikemije (vidi dio 4.5).

Litij

Ne preporučuje se istovremena primjena lizinopрила i litija (vidi dio 4.5).

Trudnoća

Ne smije se započeti s primjenom lizinopрила tokom trudnoće. Osim ukoliko je za zdravlje bolesnica presudan nastavak liječenja ACE inhibitorom, pri planiranju trudnoće trebalo bi terapiju zamijeniti s nekim drugim antihipertenzivom koji ima potvrđen profil neškodljivosti tokom primjene u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti te prema mogućnosti uvesti alternativnu terapiju (vidi dio 4.3 i 4.6).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

Antihipertenzivi

Istovremena primjena tih lijekova može pojačati hipotenzivni efekat lizinopрила. Istovremena primjena gliceriltrinitrata kao i drugih nitrata ili drugih vazodilatatora može još više sniziti krvni pritisak.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombiniranom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidi dijelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

Diuretici

U slučaju kada se bolesnicima koji uzimaju lizinopril doda u terapiju diuretik, antihipertenzivni učinak je obično aditivan.

U bolesnika koji već uzimaju diuretike, a posebno u onih koji su ih nedavno počeli uzimati, može ponekad doći do pretjeranog pada krvnog pritiska kada se u terapiju doda lizinopril.

Kako bi se mogućnost pojave simptomatske hipotenzije pri primjeni lizinopрила svela na minimum, preporučuje se prekid liječenja diureticima prije početka primjene lizinopрила (vidi dio 4.2 i 4.4).

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih lizinoprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povišati vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se lizinopril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povišuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija lizinoprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Ciklosporin

Tokom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Heparin

Tokom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Litij

Tokom istovremene primjene litija i ACE-inhibitora zabilježeni su slučajevi prolaznog povećanja koncentracije litija u serumu i posljedične toksičnosti. Istovremena primjena tiazidskih diuretika može povećati rizik toksičnosti litija te tako još više pojačati njegovu toksičnost izazvanu istovremenom primjenom ACE-inhibitora. Istovremena primjena lizinoprila i litija se ne preporučuje, međutim, ukoliko je ona neophodna, potrebna je pažljiva kontrola nivoa litija u serumu (vidi dio 4.4).

Nesteroidni protuupalni lijekovi, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u dozi ≥ 3 g/dan

Kada se ACE-inhibitori primjenjuju istovremeno s nesteroidnim protivupalnim lijekovima (npr. acetilsalicilatna kiselina primijenjena u dozama za protivupalno liječenje, COX-2 inhibitori i neselektivni nesteroidni protivupalni lijekovi) može doći do smanjenja antihipertenzivnog učinka. Istovremena primjena ACE-inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova može uzrokovati pogoršanje funkcije bubrega, uključujući i moguće zatajenje bubrega te povećanje nivoa kalija u serumu, posebno u bolesnika s već poremećenom funkcijom bubrega. Spomenuti efekti su obično reverzibilni. Stoga te lijekove treba istovremeno primijeniti uz oprez, posebno u starijih osoba. Bolesnika treba dovoljno hidrirati, a posebnu pažnju treba posvetiti praćenju funkcije bubrega na početku njihove istovremene primjene te povremeno nakon toga.

Zlato

Nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije, uključujući crvenilo lica, mučninu, omaglicu i hipotenziju, koji mogu biti vrlo teški) nakon injekcije zlata (npr. natrijev aurotiomalat) češće su zabilježene u bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore.

Triciklički antidepresivi / antipsihotici / anestetici

Istovremena primjena nekih anestetika, tricikličkih antidepresiva ili antipsihotika s ACE-inhibitorima može imati za posljedicu još veće sniženje vrijednosti krvnog pritiska (vidi dio 4.4).

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu umanjiti antihipertenzivni učinak ACE-inhibitora.

Antidijabetici

Epidemiološke studije su pokazale da istovremena primjena ACE-inhibitora i antidijabetika (inzulina ili oralnih hipoglikemika) može dovesti do jačeg sniženja vrijednosti glukoze u krvi te na taj način povećati rizik od hipoglikemije. Veća vjerovatnost za pojavu spomenutog efekta je tokom prvih sedmica istovremene primjene te u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega.

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici, beta-blokatori, nitrati

Lizinopril se može primjenjivati istovremeno s acetilsalicilnom kiselinom (u dozama za kardiološke indikacije), tromboliticima, beta-blokatorima i/ili nitratima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne preporučuje se primjena ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće (vidi dio 4.4). Kontraindicirana je primjena ACE inhibitora tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (vi dio 4.3 i 4.4).

Iako nema konačnih epidemioloških podataka vezanih uz rizik za teratogenost nakon izloženosti ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće, ne može se isključiti malen porast rizika. Tokom trudnoće ne smije se započeti s primjenom lizinopрила. Osim ukoliko je za zdravlje bolesnica presudan nastavak liječenja ACE inhibitorom, pri planiranju trudnoće trebalo bi terapiju zamijeniti s nekim drugim antihipertenzivom koji ima potvrđen profil neškodljivosti tokom primjene u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti te prema mogućnosti uvesti alternativnu terapiju.

Poznato je da dugotrajna izloženost lizinoprilu tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće uzrokuje fetotoksičnost u ljudi (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnion, usporavanje osifikacije lubanje) te neonatalnu toksičnost (zatajivanje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju (vidi dio 5.3).

Ukoliko dođe do ekspozicije lizinoprilu od drugog trimestra trudnoće, potrebno je ultrazvučno praćenje funkcije bubrega i osifikacije lubanje u fetusa.

Djecu čije su majke uzimale lizinopril treba pažljivo motriti zbog mogućnosti razvoja hipotenzije (4.3 i 4.4).

Dojenje

Budući da nema odgovarajućih podataka o primjeni lizinopрила tokom dojenja, lizinopril se ne preporučuje, a prednost se daje alternativnoj terapiji s bolje potvrđenim profilom neškodljivosti tokom dojenja, posebno pri dojenju novorođenčadi i nedonoščadi.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Ponekad se pri primjeni lizinopрила mogu javiti omaglica i umor, stoga bolesnici koji upravljaju vozilima ili mašinama o tome trebaju voditi računa.

4.8 Neželjeni efekti

Tokom primjene lizinopрила i drugih ACE-inhibitora opaženi su i prijavljeni sljedeći neželjeni efekti, uz sljedeću učestalost:

- vrlo česti ($\geq 1/10$)
- česti ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- manje česti ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- rijetki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- vrlo rijetki ($< 1/10.000$)
- nepoznate učestalosti (na temelju dostupnih podataka nije moguće je odrediti učestalost).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

- rijetki: smanjenje vrijednosti hemoglobina i hematokrita
- vrlo rijetki: depresija koštane srži, anemija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza (vidi dio 4.4), hemolitička anemija, limfadenopatija, autoimuna bolest.

Poremećaji imunog sistema

- nepoznata učestalost: anafilaktička / anafilaktoidna reakcija

Poremećaji metabolizma i i prehrane

- vrlo rijetki: hipoglikemija.

Poremećaji nervnog sistema

- česti: omaglica, glavobolja
- manje česti: promjene raspoloženja, parestezije, vrtoglavica, poremećaji okusa, poremećaji spavanja, halucinacije
- rijetki: mentalna konfuzija, poremećaji njuha
- nepoznata učestalost: simptomi depresije, sinkopa.

Srčani i vaskularni poremećaji

- česti: ortostatski efekti (uključujući hipotenziju)
- manje česti: infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj, moguće kao posljedica izražene hipotenzije u bolesnika s visokim rizikom (vidi dio 4.4), palpitacije, tahikardija, Raynaudov fenomen.

Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i sredogruda

- česti: kašalj
- manje česti: rinitis
- vrlo rijetki: bronhospazam, sinuitis, alergijski alveolitis/upala pluća s eozinofilijom.

Poremećaji probavnog sistema

- česti: proljev, povraćanje
- manje česti: mučnina, bolovi u stomaku, poremećaj probave
- rijetki: suha usta
- vrlo rijetki: pankreatitis, intestinalni angioedem, hepatitis-hepatocelularni ili holestatski, žutica i zatajivanje jetre (vidi dio 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- manje česti: osip, svrbež
- rijetki: urtikarija, opadanje kose, psorijaza, preosjetljivost/angioneurotski edem, angioneurotski edem lica, udova, usana, jezika, glotisa i/ili grkljana (vidi dio 4.4)
- vrlo rijetki: pojačano znojenje, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, *erythema multiforme*, kožni pseudolimfom.

Opisan je skup simptoma koji može obuhvatati sve ili samo neke od sljedećih simptoma: temperatura, vaskulitis, mijalgija, artralgijska/artritis, pozitivni ANA (antinuklearna antitijela), ubrzana sedimentacija eritrocita, eozinofilija i leukocitoza. Mogu se javiti osip, preosjetljivost na sunčevu svjetlost ili neke druge kožne promjene.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

- česti: disfunkcija bubrega
- rijetki: uremija, akutno zatajivanje bubrega
- vrlo rijetki: oligurija/anurija.

Endokrini poremećaji

- rijetki: poremećaj u izlučivanju antidiuretskog hormona.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

- manje česti: impotencija
- rijetki: ginekomastija.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- manje česti: umor, astenija.

Pretrage

- manje česti: povećanje vrijednosti ureje i kreatinina u krvi, jetrenih enzima, hiperkalijemija
- rijetki: povećanje vrijednosti bilirubina, hiponatremija.

Podaci o sigurnosti primjene dobivenih tokom kliničkih ispitivanja ukazuju da se lizinopril općenito dobro podnosi u hipertenzivnih pedijatrijskih bolesnika i da sigurnosni profil u toj dobnoj skupini odgovara sigurnosnom profilu u odraslih.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj se više informacija može dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALIMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Podaci o predoziranju lizinoprilom u ljudi su oskudni. Simptomi povezani s predoziranjem ACE-inhibitorima mogu uključivati: hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaje elektrolita, zatajivanje bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omaglicu, tjeskobu i kašalj.

Terapija kod predoziranja

Preporučuje se primjena intravenske infuzije fiziološke otopine. Ukoliko dođe do hipotenzije, bolesnik se mora postaviti u šok-položaj. Ukoliko je dostupan, može se primijeniti i angiotenzin II u infuziji i/ili kateholamini iv.

Ako je od predoziranja proteklo kratko vrijeme, potrebno je poduzeti mjere za odstranjenje lijeka iz probavnog sistema (tj. izazvati povraćanje, izvršiti ispiranje želuca, primijeniti neki adsorbens i natrijev sulfat).

Lizinopril je moguće odstraniti iz cirkulacije hemodijalizom (vidi dio 4.4).

Ako je prisutna bradikardija otporna na terapiju, može se primijeniti srčani elektrostimulator (pacemaker).

Potrebne su česte kontrole vitalnih parametara te koncentracije elektrolita i kreatinina u serumu.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamske karakteristike

Farmakoterapijska skupina: ACE-inhibitori (inhibitori konvertaze angiotenzina)

ATC kod: C09AA03

Mehanizam djelovanja

Lizinopril je inhibitor peptidil dipeptidaze. Lizinopril inhibira enzim konverzije angiotenzina koji katalizira konverziju angiotenzina I u vazokonstriktornu supstancu - angiotenzin II. Angiotenzin II također stimulira lučenje aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde. Inhibicija ACE rezultira smanjenjem količine angiotenzina II u plazmi, što opet dovodi do smanjenja vazopresornog efekta

te smanjenog lučenja aldosterona. Ovo posljednje može dovesti do laganog porasta serumskog kalija.

Farmakodinamski učinci

Iako se vjeruje kako je osnovni mehanizam putem kojeg lizinopril primarno ostvaruje svoj antihipertenzivni efekat supresija sistema renin-angiotenzin-aldosteron, uočeno je da lizinopril djeluje antihipertenzivno čak i u bolesnika s vrstom hipertenzije za koju je karakteristična niska količina renina. ACE je jednak kininazi II, enzimu koji razgrađuje bradikinin. Igra li povećanje razine bradikinina, moćnog vazodilatirajućeg peptida, ulogu u terapijskim efektima lizinoprila tek se treba razjasniti.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

U kliničkom ispitivanju u koje su bili uključeni bolesnici sa zatajivanjem srca uspoređivan je efekat visokih (32,5 mg ili 35 mg jedanput na dan) i niskih (2,5 mg ili 5 mg) doza lizinoprila. U ispitivanje je bilo uključeno 3164 bolesnika koji su bili praćeni prosječno tokom 46 mjeseci. U usporedbi s niskom dozom, primjena lizinoprila u visokoj dozi imala je za posljedicu smanjenje kombinovanog rizika ukupne smrtnosti i hospitalizacije zbog bilo kojeg razloga za 12% ($p=0,002$) te kombinovanog rizika ukupne smrtnosti i hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga za 8% ($p=0,036$). Isto tako je uočeno smanjenje rizika ukupne smrtnosti (8%, $p=0,128$) i kardiovaskularne smrtnosti (10%, $p=0,073$). U «post-hoc» analizi, broj hospitalizacija zbog zatajivanja srca smanjio se za 24% ($p=0,002$) u bolesnika koji su liječeni visokim dozama lizinoprila u odnosu na bolesnike liječene niskim dozama. Simptomatsko poboljšanje bilo je podjednako u obje skupine bolesnika.

Vrsta i učestalost neželjenih efekata koji su se javljali bila je također podjednaka u obje skupine bolesnika. Uobičajeni i predvidljivi neželjeni efekti koji su posljedica ACE inhibicije (npr. hipotenzija ili poremećaji funkcije bubrega) su se uspješno tretirali tako da je rijetko bio potreban prekid terapije. Kašalj se rjeđe javljao u bolesnika koji su dobivali visoke doze lizinoprila u odnosu na one koji su dobivali niske doze.

U GISSI-3 kliničkom ispitivanju, u kojem je bio korišten 2X2 faktorijalni dizajn kako bi se uporedili efekti lizinoprila i gliceriltrinitrata primijenjenih pojedinačno ili u kombinaciji tokom 6 sedmica, u usporedbi s kontrolom, u 19394 bolesnika koji su dobili terapiju unutar 24 sata od akutnog infarkta miokarda, primjena lizinoprila imala je za posljedicu statistički značajno smanjenje rizika smrtnosti od 11% u odnosu na kontrolu ($p=0,03$). Smanjenje rizika s gliceriltrinitratom nije bilo statistički značajno, međutim, kombinacija lizinoprila i gliceriltrinitrata dovela je do značajnog smanjenja smrtnosti od 17% u odnosu na kontrolu ($p=0,02$). U podskupinama starijih bolesnika (stariji od 70 godina) odnosno žena, koje su prethodno definirane kao skupine s povećanim rizikom smrtnosti, uočen je značajan povoljni efekat na kombinovani rizik smrtnosti i kardijalne funkcije. U svih bolesnika, uključujući i one iz skupina s povećanim rizikom, koji su dobivali lizinopril ili lizinopril u kombinaciji s gliceriltrinitratom tokom 6 sedmica, uočen je značajan povoljni efekat na praćene parametre nakon 6 mjeseci, upućujući na preventivni efekat lizinoprila.

Kao što se može očekivati kod liječenja bilo kojim vazodilatatorom, primjena lizinoprila bila je povezana s povećanom učestalošću hipotenzije i poremećaja funkcije bubrega, međutim, to nije imalo za posljedicu proporcionalno povećanje smrtnosti.

U dvostruko slijepom, randomiziranom, multicentričnom ispitivanju u kojem su se upoređivali efekti lizinoprila i blokatora kalcijevih kanala u 335 bolesnika s hipertenzijom i dijabetesom tipa 2 koji su imali početnu nefropatiju s mikroalbuminurijom, pokazalo se da je primjena lizinoprila u dozi od 10 do 20 mg jedanput na dan tokom 12 mjeseci imala za posljedicu smanjenje sistoličkog/dijastoličkog pritiska za 13/10 mmHg te smanjenje izlučivanja albumina u urinu za 40%. Za razliku od blokatora kalcijevih kanala, čiji je efekat na smanjenje krvnog pritiska bio podjednak, u skupini bolesnika koja je dobivala lizinopril uočeno je značajno veće smanjenje izlučivanja albumina u urinu, čime je pokazano da lizinopril, osim svojim djelovanjem na smanjenje krvnog pritiska, putem ACE inhibirajućeg efekta dodatno smanjuje mikroalbuminuriju direktnim mehanizmom djelovanja na tkivo bubrega.

Primjena lizinopрила ne utiče na kontrolu glikemije, što se očituje izostankom značajnog efekta na nivo glikoziliranog hemoglobina (HbA1c).

Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sistem (RAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE-inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 115 hipertenzivnih pedijatrijskih bolesnika starosti od 6 do 16 godina, bolesnici koji su imali manje od 50 kg tjelesne mase primali su 0,625 mg, 2,5 mg ili 20 mg lizinopрила jednom dnevno, a bolesnici tjelesne mase 50 kg i više primali su 1,25 mg, 5 mg ili 40 mg lizinopрила jednom dnevno. Na kraju druge sedmice primjene, lizinopril, koji je primjenjivan jednom dnevno, pokazao je antihipertenzivan efekat ovisno o primijenjenoj dozi i bio je održan pri dozama većim od 1,25 mg.

Efekat je bio potvrđen nakon prestanka primjene lijeka, kada se dijastolički pritisak povisio za oko 9 mmHg više u bolesnika randomiziranih u placebo skupinu, u uporedbi s bolesnicima randomiziranim u skupine sa srednjom ili velikom dozom lizinopрила. Antihipertenzivni efekat lizinopрила, koji je ovisan o dozi, ostao je nepromijenjen u nekoliko demografskih podskupina definiranim prema: životnoj dobi, stepenima pubertetskog razvoja prema Tanneru, spolu i rasi.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Lizinopril je oralno aktivan ne-sulfhidrilni ACE-inhibitor.

Apsorpcija

Nakon oralne primjene lizinopрила, maksimalne koncentracije u plazmi postižu se unutar 7 sati, iako u bolesnika s akutnim infarktom miokarda to vrijeme može biti malo produženo. Prosječni stepen apsorpcije iznosi oko 25%, uz intraindividualnu varijabilnost od 6-60% u rasponu ispitivanih doza (5-80 mg).

U bolesnika sa zatajivanjem jetre, apsolutna bioraspoloživost smanjena je za otprilike 16%. Hrana nema uticaja na apsorpciju lizinopрила.

Raspodjela

Lizinopril se izgleda ne veže za proteine plazme osim za cirkulirajući enzim konverzije angiotenzina (ACE). Studije na štakorima pokazale su da lizinopril slabo prolazi krvno-moždanu barijeru.

Izlučivanje

Lizinopril se ne metabolizira te se izlučuje u urinu u gotovo nepromijenjenom obliku. Nakon višekratnog doziranja lizinopril ima poluvrijeme akumulacije od 12,6 sati. Klirens lizinoprila u zdravih osoba je otprilike 50 ml/min. Pri eliminaciji se javlja produžena završna faza, međutim, ona ne doprinosi akumulaciji lijeka. Spomenuta završna faza vjerovatno se javlja kao posljedica zasićenja vezanja za ACE i nije proporcionalna dozi.

Bolesnici s poremećenom funkcijom jetre

U bolesnika s cirozom jetre dolazi do smanjene apsorpcije lizinoprila (oko 30%), međutim, zbog smanjenog klirensa, dolazi i do produženja izloženosti lijeku (oko 50%) u usporedbi sa zdravim osobama.

Bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega

U bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega izlučivanje lizinoprila je smanjeno, međutim, to ima klinički značaj samo kada je glomerularna filtracija <30 ml/min. U slučajevima blago do umjereno poremećene funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-80 ml/min) prosječna AUC (površina ispod koncentracijske krivulje) bila je povećana za svega 13%, dok je s druge strane, u slučajevima teško poremećene funkcije bubrega (klirens kreatinina 5-30 ml/min), bila povećana 4,5 puta.

Lizinopril se može odstraniti postupkom dijalize. Tokom 4 sata hemodijalize, koncentracija lizinoprila u plazmi smanjuje se za prosječno 60%, uz klirens dijalize između 40 i 55 ml/min.

Bolesnici sa zatajivanjem srca

U bolesnika sa zatajivanjem srca postoji povećana izloženost lijeku u usporedbi sa zdravim osobama (povećanje AUC za prosječno 125%), međutim, u njih postoji smanjena apsorpcija lizinoprila za oko 16%.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil je ispitivan u 29 pedijatrijskih hipertenzivnih bolesnika, starosti između 6 i 16 godina, s GFR iznad 30 ml/min/1,73 m². Nakon primjene doze od 0,1 do 0,2 mg/kg, maksimalna koncentracija lizinoprila u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postigla se unutar 6 sati, a opseg apsorpcije bio je oko 28%. Te su vrijednosti slične onima zabilježenim u prethodnim ispitivanjima u odraslih.

AUC i C_{max} vrijednosti u djece su u skladu s onima uočenim u odraslih.

Stariji

U starijih bolesnika uočene su veće koncentracije lizinoprila u krvi kao i veće vrijednosti AUC (za otprilike 60%) u odnosu na mlađe osobe.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pretklinički podaci o lizinoprilu koji se temelje na uobičajenim ispitivanjima opšte farmakologije, toksičnosti nakon ponovljenih doza, genotoksičnosti te kancerogenog potencijala ne ukazuju na posebnu opasnost tog lijeka za čovjeka.

Uočeno je kako ACE-inhibitori kao skupina uzrokuju nepoželjne efekte na razvoj fetusa u kasnoj fazi, što ima za posljedicu smrt fetusa te kongenitalne malformacije koje se posebno očituju na lubanji. Zabilježeni su također slučajevi fetotoksičnosti, intrauterinog zastoja rasta te otvorenog duktusa arteriozusa. Spomenute anomalije u razvoju nastaju djelomično kao posljedica direktnog efekta ACE-inhibitora na renin-angiotenzinski sistem fetusa, a djelomično uslijed ishemije koja nastaje kao posljedica hipotenzije majke te smanjenog fetalno-placentarnog protoka krvi i dopremanja kisika/hranjivih tvari fetusu.

- 6. FARMACEUTSKI PODACI**
- 6.1 Popis pomoćnih supstanci**
Manitol
Kalcijev hidrogenfosfat, dihidrat
Kukuruzni škrob
Škrob, prethodno geliran
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijev stearat
Željezov oksid, žuti (E172) za tablete doze 10 i 20 mg
Željezov oksid, crveni (E172) za tablete doze 20 mg
- 6.2 Inkompatibilnosti**
Nisu poznate.
- 6.3 Rok trajanja**
3 godine.
- 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**
Čuvati pri temperaturi do 25°C.
- 6.5 Vrsta i sastav unutrašnjeg pakovanja (spremnika)**
30 tableta u PVC/PVDC/Al blisteru (1 blister sa 30 tableta).
- 6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**
Nema posebnih zahtjeva.
- 6.7. Režim izdavanja**
Lijek se izdaje uz ljekarski recept.
- 7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)**
FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO,
Igmanska 5a,
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina
- PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)**
FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a,
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina
- NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**
FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a,
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina
- 8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Irumed, 30x5 mg, tableta, 04-07.3-2044/23 od 13.03.2024.
Irumed, 30x10 mg, tableta, 04-07.3-2-2045/23 od 13.03.2024.
Irumed, 30x20 mg, tableta, 04-07.3-2-2046/23 od 13.03.2024.
- 9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

13.03.2024