

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

IRUMED 2,5 mg tablete
IRUMED 5 mg tablete
IRUMED 10 mg tablete
IRUMED 20 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, odnosno 20 mg lizinopрила u obliku lizinopril dihidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

IRUMED 2,5 mg tablete su bijele do gotovo bijele boje, okrugle, bikonveksne tablete, promjera oko 6,5 mm, s urezom na jednoj strani.

IRUMED 5 mg tablete su bijele, okrugle tablete, promjera oko 6,5 mm, s urezom na jednoj strani.

IRUMED 10 mg tablete su svijetlo žute, okrugle tablete, promjera oko 8 mm, s urezom na jednoj strani.

IRUMED 20 mg tablete su boje breskve, okrugle tablete, promjera oko 8 mm, s urezom na jednoj strani.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

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 tjedana) hemodinamski stabilnih bolesnika unutar 24 sata od akutnog infarkta miokarda.

Renalne komplikacije šećerne bolesti

Lizinopril se primjenjuje u liječenju bubrežnih komplikacija u hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom tipa 2 i početnom nefropatijom (vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje je individualno i treba ga prilagoditi svakom pojedinom bolesniku, ovisno o vrijednostima krvnog tlaka (vidjeti 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 sustava renin-angiotenzin-aldosteron (posebice 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 tlaka. U tih je bolesnika preporučena početna doza lizinopрила 2,5 mg/dan do 5 mg/dan, a terapiju treba započeti pod pažljivim nadzorom liječnika.

Liječenje treba započeti manjom dozom i u bolesnika sa zatajivanjem bubrega (vidjeti Tablicu 1).

Doza održavanja

Uobičajena učinkovita doza održavanja je 20 mg, primijenjena kao jednokratna dnevna doza. U nekih je bolesnika za postizanje optimalnih vrijednosti krvnog tlaka potrebno 2 do 4 tjedna terapije. Ukoliko nije postignut zadovoljavajući terapijski učinak, dozu treba postupno povećavati. Maksimalna doza lizinopрила koja se primjenjivala tijekom dugotrajnih kontroliranih 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 smanjeni volumen tekućine i/ili razinu soli. Po mogućnosti, primjenu diuretika treba prekinuti 2 do 3 dana prije početka liječenja lizinoprilom. U hipertenzivnih bolesnika u kojih primjenu diuretika nije moguće prekinuti, liječenje lizinoprilom treba započeti dozom od 5 mg na dan. Potrebno je pratiti funkciju bubrega i razinu kalija. Daljnje doziranje treba prilagoditi vrijednostima krvnog tlaka. U slučaju potrebe može se ponovo započeti s primjenom diuretika (vidjeti dijelove 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 Tablici 1:

Tablica 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 tlaka.

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

Pedijatrijski bolesnici u dobi 6-16 godina koji 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 \geq 50 kg. Doza se mora individualno prilagoditi

do najveće doze od 20 mg dnevno u bolesnika mase od 20 kg do manje od 50 kg ili 40 mg u bolesnika mase \geq 50 kg. Doze veće od 0,61 mg/kg (odnosno iznad 40 mg) nisu bile ispitivane u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti 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, s digitalisom ili beta-blokatorima.

Uobičajena početna doza, koja se mora primijeniti pod liječničkim nadzorom kako bi se odredio početni učinak na krvni tlak, 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 tjedna
- do najveće doze koju bolesnik podnosi, odnosno do maksimalno 35 mg na dan.

Prilagođavanje doze treba temeljiti na kliničkom odgovoru svakog pojedinog bolesnika.

U bolesnika kod kojih postoji visoki rizik od simptomatske hipotenzije, tj. u onih kod kojih postoji gubitak soli s ili bez hiponatrijemije, odnosno u onih koji su uzimali velike doze diuretika, spomenuta stanja treba korigirati, ako je moguće prije početka liječenja lizinoprilom. Potrebno je kontrolirati funkciju bubrega te vrijednosti kalija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

Akutni infarkt miokarda

Bolesnici moraju uzimati uobičajenu standardnu terapiju koja se sastoji od trombolitika, acetilsalicilatne kiseline i beta-blokatora. Gliceriltrinitrat u intravenskom ili transdermalnom obliku može se primjenjivati istodobno 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 tlak 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 tijekom prva tri dana nakon infarkta, bolesnicima s niskim sistoličkim krvnim tlakom (120 mmHg ili niži) treba dati manju dozu lizinoprila – 2,5 mg (vidjeti dio 4.4.).

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

Doza održavanja

Uobičajena doza održavanja je 10 mg lizinoprila jedanput na dan. Ukoliko dođe do hipotenzije (sistolički tlak 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 duljeg trajanja hipotenzije (sistolički tlak niži od 90 mmHg dulje od 1 sata), liječenje lizinoprilom treba prekinuti.

U bolesnika s akutnim infarktom miokarda lijek treba primjenjivati tijekom 6 tjedana, a zatim treba načiniti ponovnu evaluaciju stanja bolesnika.

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

Renalne komplikacije šećerne bolesti

U hipertenzivnih bolesnika 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 tlaka 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 (vidjeti Tablicu 1).

Pedijatrijska populacija

U djece mlađe od 6 godina koja boluju od hipertenzije postoje ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene lizinopрила, dok o primjeni u drugim indikacijama nema podataka (vidjeti dio 5.1.). Primjena lizinopрила se ne preporučuje u djece mlađe od 6 godina ili u djece s teškim oštećenjem bubrega (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dio 5.2.).

Stariji bolesnici

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

Bolesnici s transplantiranim bubregom

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

Način primjene

Lijek se primjenjuje kroz usta.

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

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

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili neki drugi lijek iz skupine ACE-inhibitora
- angioedem u anamnezi povezan s ranijim uzimanjem nekog od ACE-inhibitora
- hereditarni ili idiopatski angioedem
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 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 sakubitriplom/valsartanom. Liječenje lizinoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Simptomatska hipotenzija

U slučajevima nekomplicirane 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 (vidjeti dijelove 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 liječničkim 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 tlaka može dovesti do srčanog infarkta ili cerebrovaskularnog inzulata.

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 tlak uspostavljen povećanjem volumena.

U nekih bolesnika sa zatajivanjem srca koji imaju normalan ili nizak krvni tlak, može doći do dodatnog sniženja krvnog tlaka pri primjeni lizinopрила. Ovaj je učinak 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 tlakom od 100 mmHg ili nižim, odnosno bolesnicima u kardiogenom šoku. Tijekom prvih tri dana nakon infarkta dozu lijeka treba smanjiti, ukoliko je sistolički krvni tlak 120 mmHg ili niži. Dozu održavanja treba smanjiti na 5 mg ili privremeno na 2,5 mg, ako je sistolički krvni tlak 100 mmHg ili niži. U slučaju kad hipotenzija potraje (sistolički krvni tlak niži od 90 mmHg dulje 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 klijetke, kao što je slučaj kod aortalne stenozе ili hipertrofičke kardiomiopatije.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika sa zatajivanjem bubrega (klirens kreatinina < 80 ml/min), početnu dozu lizinopрила treba uskladiti s vrijednostima klirensa kreatinina (vidjeti Tablicu 1, u dijelu 4.2.), a kasnije s vrijednostima krvnog tlaka. Praćenje razine 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 pretvorbe angiotenzina, uočen je porast ureje i kreatinina u serumu, obično reverzibilan nakon prestanka liječenja. Ovo je posebno često u bolesnika sa zatajivanjem bubrega. Ukoliko istodobno postoji i renovaskularna hipertenzija, postoji povećani rizik od teške hipotenzije i zatajivanja bubrega. U tih je bolesnika potrebno liječenje započeti pod liječničkim nadzorom, niskim dozama lizinopрила te pažljivo prilagođavati dozu. Budući da istodobna primjena diuretika može doprinijeti razvoju gore navedenog stanja, terapiju diureticima treba prekinuti te pažljivo kontrolirati funkciju bubrega tijekom prvih tjedana primjene lizinopрила.

U nekih je bolesnika s hipertenzijom bez prethodne očite bolesti krvnih žila bubrega opažen porast ureje i kreatinina u serumu, uglavnom blag i prolazan, naročito kada je lizinopril primjenjivan istodobno 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 se 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 tijekom liječenja lizinoprilom dođe do zatajivanja bubrega (vrijednost kreatinina u serumu premašuje 265 $\mu\text{mol/l}$ ili je podvostručena u odnosu na vrijednost prije početka liječenja), liječnik 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 pretvorbe angiotenzina, uključujući lizinopril. Do toga može doći

tijekom bilo kojeg razdoblja liječenja. U tom slučaju liječenje lizinoprilom treba odmah 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 ili edemom jezika. U bolesnika u kojih su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan može doći do opstrukcije dišnih puteva, posebice u onih koji su ranije imali neki kirurški zahvat u području dišnih puteva. Takvi slučajevi zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć koja uključuje primjenu adrenalina i/ili mjere za osiguranje prohodnosti dišnih puteva. Ti bolesnici moraju biti pod stalnim liječničkim nadzorom sve dok ne dođe do potpunog povlačenja simptoma.

Opazeno 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 sakubitrila/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 svezi s prethodnim liječenjem ACE-inhibitorima, mogu imati povećani rizik od razvoja angioedema za vrijeme trajanja liječenja ACE-inhibitorom (vidjeti dio 4.3.).

Anafilaktoidna 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.

Anafilaktoidna reakcija za vrijeme afereze lipoproteina male gustoće (LDL)

Zabilježeni su rijetki slučajevi po život opasnih anafilaktoidnih 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 tijekom desenzibilizacije na himenopteru mogu, iako 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 kolestatske 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 liječničkim 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 bolešću krvnih žila, u onih koji dobivaju imunosupresivnu terapiju, odnosno koji su na terapiji alopurinolom ili prokainamidom te u bolesnika koji imaju kombinaciju spomenutih čimbenika rizika, posebice ukoliko je funkcija bubrega otprije poremećena. Neki od spomenutih bolesnika razvili su teške infekcije, koje u nekoliko slučajeva nisu reagirale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se lizinopril primjenjuje u tih bolesnika, preporučuje se povremeno praćenje broja leukocita, a bolesnike se mora upozoriti da liječnika 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 (vidjeti 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 tlaka u bolesnika crne rase, možda zbog veće prevalencije hipertenzije povezane s niskom razinom 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.

Kirurgija / anestezija

U bolesnika koji se moraju podvrgnuti većem kirurškom zahvatu ili tijekom 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 bolešću

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

Litij

Ne preporučuje se istodobna primjena lizinoprila i litija (vidjeti dio 4.5.).

Trudnoća i dojenje

Ne smije se započeti s primjenom lizinoprila tijekom trudnoće. Osim ukoliko je za zdravlje bolesnica presudan nastavak liječenja ACE-inhibitorom, pri planiranju trudnoće trebalo bi terapiju zamijetiti s nekim drugim antihipertenzivom koji ima potvrđen profil neškodljivosti tijekom primjene u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, liječenje ACE-inhibitorima treba odmah prekinuti te prema mogućnosti uvesti alternativnu terapiju (vidjeti dijelove 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

Istodobna primjena tih lijekova može pojačati hipotenzivni učinak lizinoprila. Istodobna primjena gliceriltrinitrata kao i drugih nitrata ili drugih vazodilatatora može još više sniziti krvni tlak.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (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 (vidjeti 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 tlaka kada se u terapiju doda lizinopril.

Kako bi se mogućnost pojave simptomatske hipotenzije pri primjeni lizinoprila svela na minimum, preporučuje se prekid liječenja diureticima prije početka primjene lizinoprila (vidjeti dijelove 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 povisiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se lizinopril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju 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

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

Heparin

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

Litij

Tijekom istodobne primjene litija i ACE-inhibitora zabilježeni su slučajevi prolaznog povećanja koncentracije litija u serumu i posljedične toksičnosti. Istodobna primjena tijazidskih diuretika može povećati rizik toksičnosti litija te tako još više pojačati njegovu toksičnost izazvanu istodobnom primjenom ACE-inhibitora. Istodobna primjena lizinoprila i litija se ne preporučuje, međutim, ukoliko je ona neophodna, potrebna je pažljiva kontrola razine litija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

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

Kada se ACE-inhibitori primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. acetilsalicilatna kiselina primijenjena u dozama za protuupalno liječenje, COX-2 inhibitori i neselektivni nesteroidni protuupalni lijekovi) može doći do smanjenja antihipertenzivnog učinka. Istodobna primjena ACE-inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova može uzrokovati pogoršanje funkcije bubrega, uključujući i moguće zatajenje bubrega te povećanje razine kalija u serumu, posebno u bolesnika s već poremećenom funkcijom bubrega. Spomenuti učinci su obično reverzibilni. Stoga te lijekove treba istodobno primijeniti uz oprez, posebno u starijih osoba. Bolesnika treba dovoljno hidrirati, a posebnu pažnju treba posvetiti praćenju funkcije bubrega na početku njihove istodobne 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

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

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu umanjiti hipertenzivni učinak ACE-inhibitora.

Antidijabetici

Epidemiološke studije su pokazale da istodobna 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 vjerojatnost za pojavu spomenutog učinka je tijekom prvih tjedana istodobne primjene te u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega.

Tkivni aktivator plazminogena

Istodobna primjena tkivnog aktivatora plazminogena može povećati rizik za razvoj angioedema.

Acetilsalicilatna kiselina, trombolitici, beta-blokatori, nitrati

Lizinopril se može primjenjivati istodobno s acetilsalicilatnom 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 tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Kontraindicirana je primjena ACE-inhibitora tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Iako nema konačnih epidemioloških podataka vezanih uz rizik za teratogenost nakon izloženosti ACE-inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće, ne može se isključiti malen porast rizika. Tijekom trudnoće ne smije se započeti s primjenom lizinoprila. 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 tijekom 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 tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće uzrokuje fetotoksičnost u ljudi (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnion, usporavanje osifikacije lubanje) te neonatalnu toksičnost (zatajivanje bubrega, hipotenziju, hiperkalemiju (vidjeti dio 5.3.).

Ukoliko dođe do ekspozicije lizinoprilu od drugog tromjesečja 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 (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Dojenje

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

Tijekom primjene lizinoprila i drugih ACE-inhibitora opažene su i prijavljene sljedeće nuspojave, uz sljedeću učestalost:

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

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

Poremećaji metabolizma i i prehrane

- vrlo rijetko: hipoglikemija.

Poremećaji živčanog sustava i psihijatrijski poremećaji

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

Srčani i krvožilni poremećaji

- često: ortostatski učinci (uključujući hipotenziju)
- manje često: infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj, moguće kao posljedica izražene hipotenzije u bolesnika s visokim rizikom (vidjeti dio 4.4.), palpitanje, tahikardija, Raynaudov fenomen.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

- često: kašalj
- manje često: rinitis
- vrlo rijetko: bronhospazam, sinusitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija.

Poremećaji probavnog sustava

- često: proljev, povraćanje
- manje često: mučnina, bolovi u trbuhu, poremećaj probave
- rijetko: suha usta
- vrlo rijetko: pankreatitis, intestinalni angioedem, hepatitis – hepatocelularni ili kolestatski, žutica i zatajivanje jetre (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Opisan je skup simptoma koji može obuhvaćati sve ili samo neke od sljedećih simptoma: vrućica, vaskulitis, mijalgija, artralgiya/artritis, pozitivni ANA (antinuklearna antitijela), ubrzana sedimentacija eritrocita, eozinofilija i leukocitoza. Mogu se javiti osip, fotosenzitivnost ili neke druge kožne promjene.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

- često: disfunkcija bubrega
- rijetko: uremija, akutno zatajenje bubrega
- vrlo rijetko: oligurija/anurija.

Endokrini poremećaji

- rijetko: sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

- manje često: impotencija
- rijetko: ginekomastija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- manje često: umor, astenija.

Pretrage

- manje često: povećanje vrijednosti ureje i kreatinina u krvi, jetrenih enzima, hiperkalemija
- rijetko: povećanje vrijednosti bilirubina, hiponatremija.

Podaci o sigurnosti primjene dobiveni tijekom 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 sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Predoziranje

Podaci o predoziranju lizinoprilom u ljudi su oskudni. Simptomi povezani s predoziranjem ACE-inhibitorima mogu uključivati: hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaje elektrolita, zatajenje 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 katekolamini iv.

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

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; ACE-inhibitori, čisti; ATK oznaka: C09A A03

Mehanizam djelovanja

Lizinopril je inhibitor peptidil dipeptidaze. Lizinopril inhibira enzim pretvorbe angiotenzina koji katalizira pretvorbu 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 učinka te smanjenog lučenja aldosterona. Ovo posljednje može dovesti do laganog porasta serumskog kalija.

Farmakodinamički učinci

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkom ispitivanju u koje su bili uključeni bolesnici sa zatajivanjem srca uspoređivan je učinak 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 tijekom 46 mjeseci. U usporedbi s niskom dozom, primjena lizinoprila u visokoj dozi imala je za posljedicu smanjenje kombiniranog rizika ukupne smrtnosti i hospitalizacije zbog bilo kojeg razloga za 12 % ($p=0,002$) te kombiniranog 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 nuspojava koje su se javljale bila je također podjednaka u obje skupine bolesnika. Uobičajene i predvidljive nuspojave koje su posljedica ACE inhibicije (npr. hipotenzija ili poremećaji funkcije bubrega) su se uspješno tretirale 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 usporedili učinci lizinoprila i gliceriltrinitrata primijenjenih pojedinačno ili u kombinaciji tijekom 6 tjedana, 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 učinak na kombinirani 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 tijekom 6 tjedana, uočen je značajan povoljni učinak na praćene parametre nakon 6 mjeseci, upućujući na preventivni učinak 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 uspoređivali učinci lizinoprila i blokatora kalcijjskih kanala u 355 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 tijekom 12 mjeseci imala za posljedicu smanjenje sistoličkog/dijastoličkog tlaka za 13/10 mmHg te smanjenje izlučivanja albumina u urinu za 40 %. Za razliku od blokatora kalcijjskih kanala, čiji je učinak na smanjenje krvnog tlaka 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 tlaka, putem ACE inhibirajućeg učinka dodatno smanjuje mikroalbuminuriju direktnim mehanizmom djelovanja na tkivo bubrega.

Primjena lizinopрила ne utječe na kontrolu glikemije, što se očituje izostankom značajnog učinka na razinu glikoziliranog hemoglobina (HbA_{1c}).

Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav (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 drugog tjedna primjene, lizinopril, koji je primjenjivan jednom dnevno, pokazao je antihipertenzivan učinak ovisno o primijenjenoj dozi i bio je održan pri dozama većim od 1,25 mg.

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Lizinopril je oralno aktivan ne-sulfhidrilni ACE-inhibitor.

Apsorpcija

Nakon oralne primjene lizinopрила, vršne koncentracije u plazmi postižu se unutar 7 sati, iako u bolesnika s akutnim infarktom miokarda to vrijeme može biti malo produljeno. Prosječni stupanj apsorpcije iznosi oko 25 %, uz interindividualnu 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 utjecaj na apsorpciju lizinopрила.

Distribucija

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

Eliminacija

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 lizinopрила u zdravih osoba je otprilike 50 ml/min. Pri eliminaciji se javlja produljena završna faza, međutim, ona ne doprinosi akumulaciji lijeka. Spomenuta završna faza vjerojatno se javlja kao posljedica zasićenja vezanja za ACE i nije proporcionalna dozi.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

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

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega izlučivanje lizinopрила je smanjeno, međutim, to ima klinički značaj samo kada je klirens kreatinina < 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. Tijekom 4 sata hemodijalize, koncentracija lizinopрила 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 lizinopрила 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, vršna koncentracija lizinopрила 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.

Starije osobe

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti te kancerogenog potencijala.

Uočeno je kako ACE-inhibitori kao skupina uzrokuju nepoželjne učinke na razvoj fetusa u kasnoj fazi, što ima za posljedicu smrt fetusa te kongenitalne malformacije koje se posebice očituju na lubanji. Zabilježeni su također slučajevi fetotoksičnosti, intrauterinog zastoja rasta te otvorenog duktusa arteriozusa. Spomenute anomalije u razvoju nastaju djelomično kao posljedica direktnog učinka ACE-inhibitora na renin-angiotenzinski sustav 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 tvari

Manitol

Kalcijev hidrogenfosfat, dihidrat

Kukuruzni škrob

Škrob, prethodno geliran

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijev stearat

Željezov oksid, žuti (E172) za tablete doze 10 mg i 20 mg

Željezov oksid, crveni (E172) za tablete doze 20 mg

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (1x30) tableta u PVC/PVDC/Al blisteru.

60 (2x30) tableta u PVC /PVDC/Al blisteru.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.

Ulica Danica 5

48000 Koprivnica

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

IRUMED 2,5 mg tablete: HR-H-793477275
IRUMED 5 mg tablete: HR-H-583293497
IRUMED 10 mg tablete: HR-H-327520384
IRUMED 20 mg tablete HR-H-218634237

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 01. prosinac 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 30. lipanj 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08.09.2020.