

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

LOPRIL
5 mg
tablete
lizinopril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži: Lizinopрила 5 mg (u obliku lizinopril dihidrata).

Za pomoćne supstance vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

LOPRIL 5 mg tablete su bijele boje, okruglog oblika, ravnih glatkih površina, neoštećenih bridova, s utisnutom diobenom crtom po sredini.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- **Hipertenzija**

Terapija hipertenzije.

- **Srčano zatajenje**

Terapija simptomatskog srčanog zatajenja.

- **Akutni infarkt miokarda**

Kratkotrajna (6 sedmica) terapija hemodinamski stabilnih pacijenata, unutar 24 sata od akutnog infarkta miokarda.

- **Bubrežne komplikacije šećerne bolesti**

Terapija bubrežne bolesti u hipertenzivnih pacijenata s dijabetesom tipa 2 i s početnom nefropatijom (vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Način primjene

LOPRIL bi trebalo primjenjivati oralno u jednoj dnevnoj dozi. Kao i druge lijekove koji se primjenjuju jedanput na dan, i LOPRIL bi trebalo primjenjivati u približno isto vrijeme svakog dana. Hrana ne utiče na apsorpciju LOPRILA.

Doza bi trebala biti prilagođena individualno, u skladu s profilom pacijenta i odgovorom krvnog pritiska (vidjeti dio 4.4.).

Doziranje

- **Hipertenzija**

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

Početna doza

U pacijenata s hipertenzijom uobičajena preporučena početna doza je 10 mg. Pacijenti s jako aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron (posebno renovaskularna hipertenzija, deplecija

solu i/ili volumena, srčana dekompenzacija ili teška hipertenzija), mogu iskusiti prekomjeren pad krvnog pritiska nakon inicijalne doze. U takvih pacijenata preporučena inicijalna doza je 2,5-5 mg, a početak terapije bi trebao biti pod pažljivim ljekarskim nadzorom. U prisustvu bubrežnog oštećenja, zahtijeva se niža početna doza (Tabela 1.).

Doza održavanja

Uobičajena efektivna doza održavanja je 20 mg, koja se primjenjuje u jednoj dnevnoj dozi. Općenito, ako pri određenom doznom nivou željeni terapijski efekt ne može biti ostvaren u periodu od 2 do 4 sedmice, dozu lijeka moguće je dalje povećavati. U dugotrajnim, kontroliranim kliničkim studijama, maksimalna primjenjivana doza iznosila je 80 mg/dan.

Pacijenti koji se liječe diureticima

Nakon započinjanja liječenja s LOPRILOM, moguća je pojava simptomatske hipotenzije. Hipotenzija će se vjerovatnije javiti u pacijenata koji su u toku liječenja s diureticima. Stoga se preporučuje oprez, obzirom da ti pacijenti mogu imati depleciju volumena i/ili soli. Ako je to moguće, primjenu diuretika trebalo bi prekinuti 2 do 3 dana prije početka liječenja s LOPRILOM. U hipertenzivnih pacijenata u kojih primjenu diuretika nije moguće prekinuti, liječenje bi trebalo započeti s dozom od 5 mg. Potrebno je pratiti bubrežnu funkciju i serumski kalij. Kasnije doziranje LOPRILA treba prilagoditi u skladu s odgovorom krvnog pritiska. Ukoliko je potrebno, diuretska terapija može se ponovo uključiti (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Prilagođavanje doze u pacijenata s bubrežnim oštećenjem

Doziranje lizinopрила u pacijenata s bubrežnim oštećenjem treba biti određeno temeljem klirensa kreatinina, kako je to prikazano u Tabeli 1.

Tabela 1.

Klirens kreatinina (ml/min)	Početna doza (mg/dan)
manji od 10 ml/min (uključujući i pacijente na dijalizi)	2,5 mg*
10 do 30 ml/min	2,5-5 mg
31 do 80 ml/min	5-10 mg

*Doziranje i/ili učestalost primjene trebalo bi podesiti u zavisnosti od odgovora krvnog pritiska.

Doziranje može biti titrirano prema gore sve dok se ne uspostavi kontrola krvnog pritiska ili do maksimuma od 40 mg na dan.

Primjena u hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6-16 godina

Preporučena početna doza iznosi 2,5 mg jedanput na dan, u pacijenata tjelesne težine od 20 do <50 kg, odnosno, 5 mg jedanput na dan, u pacijenata tjelesne težine ≥50 kg. Doziranje treba biti individualno prilagođeno, a maksimalna doza iznosi 20 mg na dan u pacijenata tjelesne težine od 20 do <50 kg, odnosno, 40 mg u pacijenata tjelesne težine ≥50 kg. Doze preko 0,61 mg/kg (ili veće od 40 mg) nisu ispitivane u pedijatrijskih pacijenata (vidjeti dio 5.1.).

U djece sa smanjenom bubrežnom funkcijom, trebalo bi razmotriti nižu inicijalnu dozu ili povećan dozni interval.

• Srčano zatajenje

U pacijenata sa simptomatskim zatajenjem srca, LOPRIL bi trebalo primjenjivati kao dodatnu terapiju uz diuretike, a gdje je to prikladno, uz digitalis ili beta-blokatore. Početna doza može iznositi 2,5 mg jedanput na dan, a treba je primijeniti pod ljekarskim nadzorom da bi se odredio inicijalni efekt na krvni pritisak.

Dozu LOPRILA treba povećavati na sljedeći način:

- Doznim porastima ne većim od 10 mg;
- U intervalima ne kraćim od 2 sedmice;
- Do najveće doze tolerirane od strane pacijenta, odnosno, do maksimuma od 35 mg jedanput na dan.

Prilagođavanje doze treba biti temeljeno na kliničkom odgovoru svakog pacijenta pojedinačno.

U visoko rizičnih pacijenata za pojavu simptomatske hipotenzije (npr. pacijenti s deplecijom soli sa ili bez hiponatrijemije, hipovolemični pacijenti ili pacijenti koji su primali intenzivnu diuretsku terapiju), trebalo bi korigirati navedena stanja, po mogućnosti prije uvođenja LOPRILA u terapiju. Potrebno je pratiti bubrežnu funkciju i serumski kalij (vidjeti dio 4.4.).

- **Doziranje u akutnom infarktu miokarda**

Pacijenti bi trebali, prema potrebi, primati standardne preporučene terapije poput trombolitika, aspirina i beta-blokatora. Intravenski ili transdermalni gliceril trinitrat može se koristiti zajedno s LOPRILOM.

Početna doza (prva 3 dana nakon infarkta)

Terapija s LOPRILOM može biti započeta unutar 24 sata od početka simptoma. Terapiju ne treba započinjati ako je sistolni krvni pritisak manji od 100 mmHg. Početna oralna doza iznosi 5 mg, zatim slijedi 5 mg nakon 24 sata, 10 mg nakon 48 sati, te potom 10 mg jedanput na dan. Pacijentima s niskim sistolnim krvnim pritiskom (120 mmHg ili niže) na početku terapije ili tokom prva 3 dana nakon infarkta, trebalo bi dati nižu dozu - 2,5 mg oralno (vidjeti dio 4.4.).

U slučajevima bubrežnog oštećenja (klirens kreatinina <80 ml/min), početno doziranje LOPRILA trebalo bi prilagoditi prema pacijentovom klirensu kreatinina (vidjeti Tabelu 1.).

Doza održavanja

Doza održavanja iznosi 10 mg jedanput na dan. Ako dođe do hipotenzije (sistolni krvni pritisak jednak ili niži od 100 mmHg), može se dati dnevna doza održavanja od 5 mg, s privremenim smanjenjima na 2,5 mg, prema potrebi. U slučaju prolongirane hipotenzije (sistolni krvni pritisak ispod 90 mmHg, u trajanju dužem od jednog sata), terapiju s LOPRILOM trebalo bi prekinuti.

Terapiju bi trebalo nastaviti 6 sedmica, nakon čega je potrebno ponovo procijeniti stanje pacijenta. Pacijenti u kojih se razviju simptomi srčanog zatajenja, trebali bi nastaviti primjenu LOPRILA (vidjeti dio 4.2.).

- **Bubrežne komplikacije šećerne bolesti**

U hipertenzivnih pacijenata s dijabetesom tipa 2 i s početnom nefropatijom, primjenjuje se doza od 10 mg jedanput na dan, koja se u svrhu postizanja vrijednosti dijastolnog krvnog pritiska ispod 90 mmHg (u sjedećem položaju), može povećati na 20 mg jedanput na dan, prema potrebi.

U slučajevima bubrežnog oštećenja (klirens kreatinina <80 ml/min), inicijalno doziranje LOPRILA trebalo bi podesiti prema pacijentovom klirensu kreatinina (vidjeti Tabelu 1.).

Pedijatrijska populacija

Postoji ograničeno iskustvo o efikasnosti i sigurnosti lizinopрила u hipertenzivne djece starije od 6 godina, dok iskustvo vezano uz ostale indikacije ne postoji (vidjeti dio 5.1.). LOPRIL se stoga ne preporučuje djeci u okviru drugih indikacija izuzev hipertenzije.

LOPRIL se ne preporučuje djeci uzrasta ispod 6 godina ili djeci s teškim bubrežnim oštećenjem (GFR <30 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dio 5.2.).

Starije osobe

Tokom kliničkih ispitivanja nije bilo promjene u efikasnosti ili sigurnosnom profilu lijeka u povezanosti sa životnom dobi.

Kada je uznapredovala životna dob povezana s padom bubrežne funkcije, trebalo bi primijeniti smjernice iz Tabele 1. u svrhu determiniranja početne doze LOPRILA. Nakon toga, doziranje bi trebalo prilagoditi prema odgovoru krvnog pritiska.

Primjena u pacijenata koji su imali transplantaciju bubrega

Nema iskustva primjene lizinopрила u pacijenata s nedavno izvršenom transplantacijom bubrega. Liječenje s LOPRILOM stoga se ne preporučuje.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na lizinopril, na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1. ili na bilo koji drugi lijek iz grupe inhibitora konvertaze angiotenzina (ACE inhibitori).

- Historija angioedema u povezanosti s prethodnim liječenjem s ACE inhibitorima.
- Istovremena primjena LOPRILA sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje LOPRILOM ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
- Hereditarni ili idiopatski angioedem.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).
- Konkomitantna primjena LOPRILA s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u pacijenata sa šećernom bolešću ili s oštećenjem bubrega (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija rijetko je uočena u pacijenata s nekomplikiranom hipertenzijom. U hipertenzivnih pacijenata koji primjenjuju LOPRIL, hipotenzija će se vjerovatnije javiti ako pacijent ima depleciju volumena, npr. zbog terapije s diureticima, restrikcije soli u prehrani, dijalize, proljeva ili povraćanja, ili ako pacijent ima tešku hipertenziju ovisnu o reninu (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.). Najveća vjerovatnoća da se ovo dogodi je u pacijenata s težim stupnjevima zatajenja srca, što se odražava kroz primjenu visokih doza diuretika Henleove petlje, hiponatrijemiju ili oštećenje funkcije bubrega. U pacijenata s povećanim rizikom od simptomatske hipotenzije, početak terapije i prilagođavanje doze trebaju biti pažljivo nadzirani. Slična razmatranja odnose se i na pacijente s ishemičnom bolešću srca ili s cerebrovaskularnom bolešću, u kojih prekomjeran pad krvnog pritiska može rezultirati infarktom miokarda ili cerebrovaskularnim akcidentom.

Ako se hipotenzija dogodi, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i po potrebi primijeniti intravensku infuziju fiziološke otopine. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za naredne doze lijeka, koje se obično mogu primijeniti bez poteškoće, ali tek nakon što je došlo do povećanja krvnog pritiska uslijed ekspanzije volumena.

U nekih pacijenata sa zatajenjem srca koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, primjena LOPRILA može biti uzrokom dodatnog snižavanja sistolnog krvnog pritiska. Taj efekt može se predvidjeti i obično nije razlog za prekid terapije. Međutim, ukoliko hipotenzija postane simptomatična, može biti potrebno smanjenje doze ili prekid primjene LOPRILA.

Hipotenzija pri akutnom infarktu miokarda

Liječenje s LOPRILOM ne smije biti započeto u pacijenata s akutnim infarktom miokarda, u kojih postoji rizik od daljeg ozbiljnog hemodinamskog pogoršanja nakon terapije s vazodilatatorom. To su pacijenti čiji je sistolni krvni pritisak 100 mmHg ili niži ili pacijenti u kardiogenom šoku. Tokom prva tri dana nakon infarkta, dozu lijeka bi trebalo smanjiti ako je sistolni krvni pritisak 120 mmHg ili niži. Doze održavanja bi trebalo smanjiti na 5 mg ili privremeno na 2,5 mg, ako je sistolni krvni pritisak 100 mmHg ili niži. Ako hipotenzija perzistira (sistolni krvni pritisak ispod 90 mmHg, u trajanju dužem od jednog sata), primjenu LOPRILA treba obustaviti.

Aortalna i mitralna valvularna stenoza/hipertrofična kardiomiopatija

Kao i druge ACE inhibitore, i LOPRIL bi trebalo s oprezom primjenjivati u pacijenata s mitralnom valvularnom stenozom i opstrukcijom u otcicanju krvi iz lijeve srčane komore, poput aortalne stenoze ili hipertrofične kardiomiopatije.

Oštećenje bubrežne funkcije

U slučajevima bubrežnog oštećenja (klirens kreatinina <80 ml/min), inicijalno doziranje LOPRILA trebalo bi podesiti prema pacijentovom klirensu kreatinina (vidjeti Tabelu 1. u dijelu 4.2.), a potom u skladu s odgovorom pacijenta na liječenje. Rutinsko praćenje kalija i kreatinina predstavlja dio uobičajene medicinske prakse za te pacijente.

U pacijenata sa zatajenjem srca, hipotenzija nastala nakon početka terapije s ACE inhibitorima, može dovesti do daljeg oštećenja bubrežne funkcije. Akutno bubrežno zatajenje, obično reverzibilno, prijavljeno je u ovoj situaciji.

U pojedinih pacijenata s obostranom (bilateralnom) stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije solitarnog bubrega, koji su liječeni s ACE inhibitorima, uočena su povećanja uree u krvi i serumskog

kreatinina, obično reverzibilna po prekidu terapije. Ovo se posebno može očekivati u pacijenata s bubrežnom insuficijencijom. Ako je prisutna i renovaskularna hipertenzija, postoji povećan rizik od teške hipotenzije i bubrežne insuficijencije. U tih pacijenata, terapiju treba započeti pod strogim ljekarskim nadzorom, s niskim dozama lijeka i uz pažljivu doznju titraciju. Pošto liječenje s diureticima može biti faktor koji doprinosi iznad navedenom, trebalo bi ga obustaviti, a bubrežnu funkciju pratiti tokom prvih sedmica terapije s LOPRILOM.

U nekih pacijenata s hipertenzijom, koji nisu od ranije imali jasno ispoljenu bubrežnu vaskularnu bolest, zabilježeno je obično blago i prolazno povećanje uree u krvi i serumskog kreatinina, posebno tokom konkomitantne primjene LOPRILA i diuretika. Veća je vjerovatnoća da će se ovo dogoditi u pacijenata s prethodno postojećim bubrežnim oštećenjem. Može biti potrebno smanjenje doze i/ili prekid primjene diuretika i/ili LOPRILA.

Kod akutnog infarkta miokarda, LOPRIL se ne smije uvoditi u terapiju pacijenata s evidentnom bubrežnom disfunkcijom, pri koncentraciji serumskog kreatinina iznad 177 mikromola/l i/ili kod proteinurije iznad 500 mg/24 sata. Ako se bubrežna disfunkcija razvije tokom terapije s LOPRILOM (koncentracija serumskog kreatinina iznad 265 mikromola/l ili je dvostruko veća od vrijednosti prije početka terapije), ljekar bi trebao razmotriti prekid primjene LOPRILA.

Hipersenzitivnost/angioedem

U pacijenata koji su primali ACE inhibitore, uključujući i lizinopril, rijetko je prijavljivao angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili grkljana. Angioedem se može javiti u bilo koje vrijeme tokom terapije. U takvim slučajevima, primjenu LOPRILA treba promptno prekinuti i uključiti odgovarajuću terapiju i nadzor, kako bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma prije otpuštanja pacijenta. Čak i u slučajevima gdje se pojavilo samo oticanje jezika, bez respiratornog distresa, pacijentima može biti potrebna produžena opservacija, obzirom da liječenje s antihistaminicima i kortikosteroidima može biti nedostatan.

Veoma rijetko zabilježeni su fatalni ishodi zbog angioedema udruženog s edemom grkljana ili jezika. U pacijenata u kojih je zahvaćen jezik, glotis ili grkljan, veća je vjerovatnoća nastanka opstrukcije disajnih puteva, posebno u onih s historijom hirurškog zahvata u području disajnih puteva. U ovakvim slučajevima potrebno je promptno primijeniti urgentnu terapiju. To može uključivati primjenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti disajnih puteva. Pacijent treba biti pod strogim medicinskim nadzorom sve dok ne dođe do potpunog i kontinuiranog povlačenja simptoma.

Angioedem uzrokovan s ACE inhibitorima ima veću učestalost javljanja u pacijenata crne rase nego u pacijenata drugih rasa.

Pacijenti s historijom angioedema koji nije povezan uz liječenje s ACE inhibitorima, imaju povećan rizik od angioedema dok primaju ACE inhibitor (vidjeti dio 4.3.).

Istovremena 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 LOPRILA. Liječenje LOPRILOM ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Istovremena primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez poremećaja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez prilikom uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom u pacijenata koji već primjenjuju neki ACE inhibitor.

Anafilaktoidne reakcije u pacijenata na hemodijalizi

U pacijenata na dijalizi s visoko-protočnim membranama (npr. AN 69), koji su bili konkomitantno liječeni s ACE inhibitorom, prijavljivane su anafilaktoidne reakcije. U takvih pacijenata treba razmotriti primjenu drugačijeg tipa dijalizne membrane ili druge klase antihipertenzivnog lijeka.

Anafilaktoidne reakcije tokom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL)

Rijetko su prijavljivane životno-ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije u pacijenata na terapiji s ACE inhibitorima, tokom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL) primjenom dekstran sulfata. Ove reakcije bile su izbjegavane privremenim prekidom primjene ACE inhibitora, prije svake afereze.

Desenzitizacija

Pacijenti koji primaju ACE inhibitore, mogu iskusiti anafilaktoidne reakcije tokom terapije desenzitizacije (npr. *hymenoptera venom* - otrov opnokrilaca). Ove reakcije su izbjegavane privremenim prekidom primjene ACE inhibitora, ali bi se opet javljale u slučaju nehotične ponovne primjene lijeka.

Jetreno zatajenje

U vrlo rijetkim slučajevima, primjena ACE inhibitora povezana je sa sindromom koji započinje s holestatskom žuticom, a progredira do fulminantne nekroze jetre i (ponekad) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije jasan. Pacijenti u kojih dođe do razvoja žutice ili značajnih porasta jetrenih enzima za vrijeme terapije s LOPRILOM, trebaju prekinuti primjenu lijeka i biti pod odgovarajućim medicinskim nadzorom.

Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija zabilježene su u pacijenata koji su primali ACE inhibitore. U pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom i bez drugih komplicirajućih faktora, neutropenija se rijetko javlja. Neutropenija i agranulocitoza reverzibilne su nakon prestanka primjene ACE inhibitora. LOPRIL treba primjenjivati s izuzetnim oprezom u pacijenata s kolagenom vaskularnom bolešću, tokom imunosupresivne terapije, terapije s alopurinolom ili prokainamidom, te kod kombinacije ovih komplicirajućih faktora, a posebno ako postoji prethodno oštećenje bubrežne funkcije. U nekih od navedenih pacijenata, razvijale su se teške infekcije, koje u malom broju slučajeva nisu reagirale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se LOPRIL primjenjuje u ovakvih pacijenta, savjetuje im se periodično praćenje broja leukocita, a treba ih i podučiti da prijave bilo koji znak infekcije.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Postoje dokazi da konkomitantna primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena, povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući i akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a putem kombinirane primjene 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 neophodnom, trebalo bi je provesti isključivo pod nadzorom ljekara specijaliste i uz često pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se konkomitantno primjenjivati u pacijenata s dijabetičkom nefropatijom.

Rasa

Angioedem uzrokovan s ACE inhibitorima češće se javlja u pacijenata crne rase nego u pacijenata drugih rasa.

Poput drugih ACE inhibitora, i LOPRIL može biti manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska u pacijenata crne rase nego u pacijenata drugih rasa, moguće zbog veće prevalencije stanja s niskim reninom u hipertenzivnih pacijenata crne rase.

Kašalj

Tokom liječenja s ACE inhibitorima prijavljivao je kašalj. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, perzistentan, a povlači se nakon prekida terapije. Kašalj induciran primjenom ACE inhibitora trebalo bi uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

Hirurški zahvat/anestezija

U pacijenata podvrgnutih većem hirurškom zahvatu ili tokom anestezije s agensima koji izazivaju hipotenziju, LOPRIL može blokirati stvaranje angiotenzina II sekundarno kompenzatornom otpuštanju renina. Ako dođe do hipotenzije i smatra se da je nastala uslijed ovog mehanizma, ona se može korigirati ekspanzijom volumena.

Hiperkalijemija

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju zbog toga što inhibiraju otpuštanje aldosterona. Ovaj efekat obično nije značajan u pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom. Međutim, u pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom, dijabetičara i/ili pacijenata koji primjenjuju nadomjestke kalija (uključujući zamjenske soli sa sadržajem kalija), diuretike koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), druge lijekove povezane s porastima serumskog kalija (npr. heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol također poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) i posebno antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzin II receptora, može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij i blokatori angiotenzin II receptora se trebaju primjenjivati s oprezom u pacijenata koji primjenjuju ACE inhibitore, uz praćenje serumskog kalija i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5).

Dijabetičari

U dijabetičara liječenih s oralnim antidijabeticima ili s inzulinom, neophodno je pažljivo pratiti kontrolu glikemije tokom prvog mjeseca terapije s ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.5.).

Litij

Kombinacija litija i LOPRILA općenito se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Trudnoća

Terapiju s ACE inhibitorima ne bi trebalo započinjati tokom trudnoće. Izuzev u slučaju da se kontinuirana terapija s ACE inhibitorima smatra neophodnom, pacijentice koje planiraju trudnoću trebalo bi prebaciti na alternativne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća potvrdi, liječenje s ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, i prema potrebi, uključiti alternativnu terapiju (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antihipertenzivni agensi

Kada se lizinopril primjenjuje s drugim antihipertenzivnim lijekovima (npr. gliceril trinitrat i drugi nitrati ili drugi vazodilatatori), mogu se javiti dodatna snižavanja krvnog pritiska.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS), putem kombinirane primjene ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena, povezana s većom učestalošću štetnih događaja poput hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući i akutno zatajenje bubrega), u komparaciji s primjenom samo jednog agensa koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Kontraindicirana je istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom, jer se povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istovremena primjena ACE inhibitora sa mTOR (ciljni enzim za rapamicin kod sisavaca) inhibitorima (npr. temsirolimus, sirolimus, everolimus) ili inhibitorima neutralne endopeptidaze (npr. racekadotril), vildagliptinom ili aktivatorom tkivnog plazminogena, može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

Diuretici

Kada se u terapiju pacijenata koji primaju lizinopril dodatno uključi diuretik, obično se postiže aditivan antihipertenzivni efekt.

Pacijenti koji već primaju diuretike, a posebno oni koji su ih tek nedavno počeli primjenjivati, mogu povremeno iskusi prekomjeren pad krvnog pritiska kada se u terapiju dodatno uključi lizinopril. Mogućnost pojave simptomatske hipotenzije uz lizinopril može se svesti na minimum prekidom primjene diuretika, prije započinjanja terapije s lizinoprilom (vidjeti dijelove 4.4. i 4.2.).

Nadomjesci kalija, diuretici koji štede kalij ili zamjenske soli sa sadržajem kalija i drugi lijekovi koji mogu povećati nivo kalija u serumu

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih pacijenata liječenih lizinoprilom može se javiti hiperkalijemija. Primjena diuretika koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjestaka kalija ili zamjenskih soli sa sadržajem kalija, posebno u pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom, može dovesti do značajnog porasta serumskog kalija. Također potreban je i oprez kada se lizinopril primjenjuje istovremeno sa drugim lijekovima koji povećavaju vrijednosti kalija u serumu, kao što je trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij, kao što je amilorid. S obzirom na to, kombinacija lizinoprila sa navedenim lijekovima se ne preporučuje. Međutim, ako je ipak indicirana konkomitantna primjena, lijekovi bi se trebali primjenjivati s oprezom i uz češće praćenje serumskog kalija.

Ako se lizinopril primjenjuje s diuretikom koji troši kalij, hipokalemija izazvana diuretikom može biti ublažena.

Ciklosporin

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

Heparin

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

Litij

Zabilježena su reverzibilna povećanja serumskih koncentracija i toksičnosti litija, za vrijeme konkomitantne primjene litija s ACE inhibitorima. Konkomitantna primjena tijazidnih diuretika može povećati rizik od toksičnosti litija, te intenzivirati već-povećanu toksičnost litija nastalu uz ACE inhibitore. Primjena lizinoprila zajedno s litijem se ne preporučuje, ali ako se dokaže da je ova kombinacija neophodna, potrebno je pažljivo pratiti nivo litija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL) uključujući i acetilsalicilnu kiselinu ≥ 3 g/dan

Kada se ACE inhibitori primjenjuju istovremeno s nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (npr. acetilsalicilna kiselina pri antiinflamatornim doznim režimima, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-ovi), može doći do smanjenja njihovog antihipertenzivnog učinka. Konkomitantna primjena ACE inhibitora i NSAIL-ova može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i moguće akutno bubrežno zatajenje i povećanje serumskog kalija, posebno u pacijenta s prethodno-postojećom slabom bubrežnom funkcijom. Ovi efekti uglavnom su reverzibilni. Ovu kombinaciju bi trebalo primjenjivati s oprezom, posebno u starijih osoba. Pacijenti bi trebali biti adekvatno hidrirani, a potrebno je razmotriti i praćenje bubrežne funkcije po započinjanju konkomitantne terapije i periodično nakon toga.

Zlato

Nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije koji uključuju navalu crvenila, mučninu, omaglicu i hipotenziju, što može biti veoma ozbiljno), nakon primjene zlata u formi injekcije (npr. natrij aurotiomalat), prijavljivane su češće u pacijenata koji su primali ACE inhibitore.

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetiци

Konkomitantna primjena određenih anestetika, tricikličkih antidepresiva i antipsihotika s ACE inhibitorima, može rezultirati daljim snižavanjem krvnog pritiska (vidjeti dio 4.4.).

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivne efekte ACE inhibitora.

Antidijabetici

Epidemiološke studije ukazuju da istovremena primjena ACE inhibitora i antidijabetika (inzulin, oralni hipoglikemici), može uzrokovati pojačan efekt snižavanja glukoze s rizikom od hipoglikemije. Ovaj fenomen će se izgleda vjerovatnije dogoditi tokom prvih sedmica kombiniranog liječenja i u pacijenata s bubrežnim oštećenjem.

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici, beta-blokatori, nitrati

Lizinopril se može primjenjivati konkomitantno s acetilsalicilnom kiselinom (pri kardiološkim dozama) tromboliticima, beta-blokatorima i/ili nitratima.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena ACE inhibitora se ne preporučuje tokom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Primjena ACE inhibitora kontraindicirana je tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Epidemiološki dokazi o riziku od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog tromjesečja trudnoće nisu uvjerljivi, mada se malo povećanje rizika ne može isključiti. Izuzev u slučaju da se kontinuirana terapija s ACE inhibitorima smatra neophodnom, pacijentice koje planiraju trudnoću trebalo bi prebaciti na alternativne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća potvrdi, liječenje s ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, i prema potrebi, uključiti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost liječenju s ACE inhibitorima tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće inducira humanu fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, zaostajanje u osifikaciji lubanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežno zatajenje, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3.).

Ako je došlo do izlaganja ACE inhibitoru od drugog tromjesečja trudnoće pa na nadalje, preporučuje se ultrazvučna provjera bubrežne funkcije i lubanje.

Novorođenčad čije su majke primale ACE inhibitore, treba pažljivo opservirati na moguću pojavu hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Dojenje

Obzirom da nema dostupnih podataka o primjeni lizinopрила tokom perioda dojenja, lizinopril se u tom periodu i ne preporučuje. Prednost se daje, posebno tokom dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta, alternativnim terapijama koje imaju bolje utvrđene sigurnosne profile za period dojenja.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Prilikom upravljanja vozilima ili rada na mašinama, treba imati na umu da se povremeno može javiti omaglica ili umor.

4.8. Neželjena djelovanja

Sljedeća neželjena djelovanja uočavana su i prijavljivana tokom liječenja s lizinoprilom i s drugim ACE inhibitorima, uz sljedeću učestalost javljanja: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), veoma rijetko ($< 1/10.000$), nepoznato (učestalost nije moguće procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Rijetko: smanjenje hemoglobina, smanjenje hematokrita.

Veoma rijetko: depresija koštane srži, anemija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza (vidjeti dio 4.4.), hemolitička anemija, limfadenopatija, autoimuna bolest.

Poremećaji imunološkog sistema

Nepoznato: anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije

Poremećaji metabolizma i prehrane

Veoma rijetko: hipoglikemija.

Poremećaji nervnog sistema i psihijatrijski poremećaji

Često: omaglica, glavobolja.

Manje često: promjene raspoloženja, parestezije, vrtoglavica, poremećaj ukusa, poremećaji sna, halucinacije.

Rijetko: mentalna konfuzija, olfaktorni poremećaj.
Nepoznato: simptomi depresije, sinkopa.

Poremećaji kardiovaskularnog sistema

Često: ortostatski efekti (uključujući i hipotenziju).

Manje često: infarkt miokarda ili cerebrovaskularni akcident, moguće kao posljedica prekomjerne hipotenzije u visokorizičnih pacijenata (vidjeti dio 4.4.), palpitacije, tahikardija, Raynaudov fenomen.

Poremećaji respiratornog sistema, grudnog koša i medijastinuma

Često: kašalj.

Manje često: rinitis.

Veoma rijetko: bronhospazam, sinusitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija.

Gastrointestinalni poremećaji

Često: proljev, povraćanje.

Manje često: mučnina, abdominalni bol i loša probava.

Rijetko: suha usta.

Veoma rijetko: pankreatitis, intestinalni angioedem, hepatocelularni ili holestatski hepatitis, žutica i zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: osip, pruritus.

Rijetko: urtikarija, alopecija, psorijaza, hipersenzitivnost/angioneurotski edem: angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili grkljana (vidjeti dio 4.4.).

Veoma rijetko: znojenje, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, kutani pseudolinfom.

Zabilježen je i kompleks simptoma koji može uključivati jedan ili više od sljedećih simptoma: groznicu, vaskulitis, mialgiju, artralgiu/artritis, pozitivna antinuklearna antitijela (ANA), ubranu sedimentaciju eritrocita, eozinofiliju i leukocitozu, osip, fotosenzitivnost ili druge dermatološke manifestacije.

Poremećaji bubrežnog i mokraćnog sistema

Često: bubrežna disfunkcija.

Rijetko: uremija, akutno bubrežno zatajenje.

Veoma rijetko: oligurija/anurija.

Endokrini poremećaji

Rijetko: sindrom neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Manje često: impotencija.

Rijetko: ginekomastija.

Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene

Manje često: zamor, astenija.

Pretrage

Manje često: povećanja uree u krvi, povećanja serumskog kreatinina, povećanja jetrenih enzima, hiperkalijemija.

Rijetko: povećanja serumskog bilirubina, hiponatrijemija.

Podaci o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja ukazuju da hipertenzivni pedijatrijski pacijenti općenito dobro podnose lizinopril, te da je sigurnosni profil u toj dobnoj grupi usporediv sa sigurnosnim profilom u odraslih.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

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

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka, doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

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

4.9. Predoziranje

Dostupni podaci o predoziranju s lizinoprilom u ljudi su ograničeni. Simptomi povezani uz predoziranje s ACE inhibitorima mogu uključivati: hipotenziju, cirkulatorni šok, disbalans elektrolita, bubrežno zatajenje, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omaglicu, anksioznost i kašalj.

Preporučeno liječenje predoziranja je intravenska infuzija normalne fiziološke otopine. Ako nastupi hipotenzija, pacijenta treba postaviti u šok-položaj. Ako je dostupno, može se razmotriti i liječenje s infuzijom angiotenzina II i/ili s intravenskim katekolaminima. Ako je ingestija nedavna, treba preduzeti mjere u svrhu eliminacije lijeka (npr. emeza, lavaža želuca, primjena adsorbenasa i natrij sulfata). Lizinopril se može ukloniti iz cirkulacije putem hemodijalizacije (vidjeti dio 4.4.). Liječenje s pejsmejkerom se preporučuje u slučaju bradikardije rezistentne na terapiju. Trebalo bi često provjeravati vitalne znakove, elektrolite u serumu i koncentracije kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori konvertaze angiotenzina - ACE inhibitori, čisti (monokomponentni). Prateći ATC kod lizinopрила je C09AA03.

Mehanizam djelovanja

Lizinopril je inhibitor peptidil dipeptidaze. On inhibira enzim konvertazu angiotenzina (ACE), koji katalizira pretvorbu angiotenzina I u vazokonstriktorni peptid - angiotenzin II. Angiotenzin II također stimulira sekreciju aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde. Inhibicija ACE dovodi do sniženih koncentracija angiotenzina II, što rezultira smanjenim vazopresornim djelovanjem i reduciranom sekrecijom aldosterona. Ovo posljednje smanjenje može rezultirati povećanjem koncentracije kalija u serumu.

Farmakodinamički efekti

Iako se vjeruje da je primarni mehanizam putem kojeg lizinopril snižava krvni pritisak supresija renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema, lizinopril snižava krvni pritisak čak i u pacijenata s hipertenzijom koju prati nizak nivo renina. ACE je identičan kininazi II, enzimu koji razgrađuje bradikinin. Još uvijek nije rasvijetljeno da li povišeni nivoi bradikina, snažnog vazodilatatornog peptida, imaju ulogu u terapijskim efektima lizinopрила.

Klinička efikasnost i sigurnost

Učinak lizinopрила na mortalitet i morbiditet kod zatajenja srca, ispitivan je komparacijom visoke doze (32,5 mg ili 35 mg, jedanput na dan) s niskom dozom (2,5 mg ili 5 mg, jedanput na dan). U ispitivanju s 3164 uključenih pacijenata, uz prosječni period praćenja od 46 mjeseci za preživjele pacijente, visoka doza lizinopрила je, u poređenju s niskom dozom, rezultirala s 12%-tnim smanjenjem rizika u kombiniranom pokazatelju ishoda mortaliteta zbog svih uzroka i hospitalizacija zbog svih uzroka ($p=0,002$) i 8%-tnim smanjenjem rizika od mortaliteta zbog svih uzroka i hospitalizacije zbog kardiovaskularnog uzroka ($p=0,036$). Zapaženo je smanjenje rizika od mortaliteta zbog svih uzroka (8%; $p=0,128$) i od mortaliteta zbog kardiovaskularnog uzroka (10%; $p=0,073$). U *post-hoc* analizi, broj hospitalizacija zbog srčanog zatajenja smanjen je za 24% ($p=0,002$) u pacijenata liječenih s visokom dozom lizinopрила, u poređenju s liječenjem niskom dozom lizinopрила. Simptomatski povoljni efekti bili su slični u pacijenata liječenih s visokim i s niskim dozama lizinopрила.

Rezultati ispitivanja su pokazali da su slični ukupni profili neželjenih događaja u pacijenata liječenih s visokom ili niskom dozom lizinopрила, u odnosu na njihovu prirodu i broj. Predvidljivi događaji koji su posljedica inhibicije ACE, poput hipotenzije ili promijenjena bubrežne funkcije, mogli su se riješiti i rijetko su doveli do prekida liječenja. Kašalj se javljao manje često u pacijenata liječenih s visokom dozom lizinopрила, u komparaciji s niskom dozom.

U ispitivanju GISSI-3, u kojem je korišten 2x2 faktorijski dizajn u svrhu komparaciju efekata lizinopрила i gliceril trinitrata, primijenjenih samostalno ili u kombinaciji u periodu od 6 sedmica versus (nasuprot) kontroli, u 19,394 pacijenata kojima je uključeno liječenje unutar 24 sata od akutnog infarkta miokarda, lizinopril je izazvao statistički značajno smanjenje rizika od mortaliteta od 11% nasuprot kontroli ($2p=0,03$). Smanjenje rizika uz gliceril trinitrat nije bilo značajno, ali je kombinacija lizinopрила i gliceril trinitrata dovela do značajnog smanjenja rizika od mortaliteta od 17% nasuprot kontroli ($2p=0,02$). U podgrupama starijih osoba (dob >70 godina) i žena, prethodno klasificiranim kao pacijenti s visokim rizikom od mortaliteta, uočena je značajna dobrobit u kombiniranom pokazatelju ishoda mortaliteta i srčane funkcije. Kombinirani pokazatelj ishoda za sve pacijente, kao i za visokorizične podgrupe, u periodu od 6 mjeseci, također je pokazao značajnu dobrobit za pacijente liječene s lizinoprilom ili za pacijente liječene s lizinoprilom i gliceril trinitratom u trajanju od 6 sedmica, indicirajući preventivni efekt lizinopрила. Kako se to može i očekivati od svakog vazodilatatornog lijeka, liječenje s lizinoprilom bilo je povezano s povećanim incidencama hipotenzije i bubrežne disfunkcije, ali nije bilo praćeno proporcionalnim povećanjem mortaliteta.

U dvostruko-slijepom, randomiziranom, multicentričnom ispitivanju, u kojem je lizinopril bio kompariran s blokatorom kalcijevih kanala, u 335 hipertenzivna pacijenata s dijabetesom tipa 2 i s početnom nefropatijom karakteriziranom mikroalbuminurijom, lizinopril je u dozi od 10 mg do 20 mg jedanput na dan tokom 12 mjeseci smanjio sistolni/dijastolni krvni pritisak za 13/10 mmHg, a brzinu (stopu) izlučivanja albumina u urinu za 40%. U komparaciji s blokatorom kalcijevih kanala koji je doveo do sličnog pada krvnog pritiska, pacijenti liječeni s lizinoprilom imali su značajno veće smanjenje brzine izlučivanja albumina u urinu, što dokazuje da je inhibitorno djelovanje lizinopрила na ACE smanjilo mikroalbuminuriju direktnim mehanizmom na bubrežna tkiva, kao dodatak njegovom djelovanju na snižavanje krvnog pritiska.

Liječenje s lizinoprilom ne utiče na kontrolu glikemije, što pokazuje izostanak značajnog efekta na nivo glikoliziranog hemoglobina (HbA_{1c}).

Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sistem (RAS)

Provedena se 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*), u svrhu praćenja primjene kombinacije ACE-inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u pacijenata s historijom kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti, ili sa šećernom bolešću tipa 2 praćenom dokazima oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i s dijabetičkom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale nikakav značajan povoljan efekt na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije, u komparaciji s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti rezultati su relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

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

ALTITUDE ispitivanje (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bilo je osmišljeno za testiranje dobrobiti dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili s blokatorom angiotenzin II receptora, u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i s hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili s oboje. Studija je rano prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar bili su oboje numerički učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u placebo grupi, a štetni događaji i ozbiljni štetni

dogadjaji od važnosti (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija), bili su češće zabilježeni u grupi koja je primala aliskiren nego u placebo grupi.

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju s uključenih 115 hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 16 godina, pacijenti tjelesne težine manje od 50 kg primali su 0,625 mg, 2,5 mg ili 20 mg lizinopрила jedanput na dan, a pacijenti tjelesne težine 50 kg ili više primali su 1,25 mg, 5 mg ili 40 mg lizinopрила jedanput na dan. Nakon 2 sedmice liječenja, lizinopril primijenjen jedanput na dan, smanjio je krvni pritisak proporcionalno dozi, uz konzistentnu antihipertenzivnu efikasnost, demonstriranu pri dozama većim od 1,25 mg.

Ovaj efekt potvrđen je i u fazi izostavljanja lijeka, kada je u pacijenata randomiziranih da primaju placebo, dijastolni krvni pritisak porastao za oko 9 mmHg više nego u pacijenata randomiziranih da nastave liječenje sa srednjim i visokim dozama lizinopрила. Antihipertenzivni efekt lizinopрила ovisan o dozi, bio je konzistentan kroz različite demografske podgrupe: životna dob, stadij prema Tanneru, spol i rasa.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Lizinopril je oralno aktivan ne-sulfhidrilni ACE-inhibitor.

Apsorpcija

Nakon oralne primjene lizinopрила, vršne serumske koncentracije postižu se unutar oko 7 sati, iako postoji tendencija ka malom odlaganju vremena za postizanje vršnih serumskih koncentracija u pacijenata s akutnim infarktom miokarda. Temeljem količina nađenih u urinu, procjenjuje se da srednji omjer apsorpcije lizinopрила iznosi oko 25%, uz varijabilnost među pacijentima od 6 do 60%, pri ispitivanom rasponu doza (5-80 mg). Apsolutna bioraspoloživost smanjena je za oko 16% u pacijenata sa srčanim zatajenjem. Prisustvo hrane ne utiče na apsorpciju lizinopрила.

Distribucija

Lizinopril izgleda da se ne veže za druge serumske proteine, osim za cirkulirajući enzim konvertazu angiotenzina. Studije u štakora indiciraju da lizinopril slabo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru.

Eliminacija

Lizinopril se ne metabolizira, a izlučuje se u urinu potpuno nepromijenjen. Kod ponovljenog doziranja, lizinopril ima efektivni poluživot akumulacije od 12,6 sati. Klirens lizinopрила u zdravih osoba iznosi otprilike 50 ml/min. Opadajuće serumske koncentracije pokazuju produženu terminalnu fazu, što ne pridonosi akumulaciji lijeka. Ta terminalna faza vjerovatno odražava zasićeno vezanje za ACE i nije proporcionalna dozi.

Jetreno zatajenje

Oštećenje jetrene funkcije u pacijenata s cirozom rezultiralo je smanjenjem apsorpcije lizinopрила (za oko 30%, prema količini nađenoj u urinu), ali i s povećanjem izloženosti lijeku (za otprilike 50%), u komparaciji sa zdravim osobama, a sve uslijed smanjenog klirensa.

Bubrežno zatajenje

Oštećena bubrežna funkcija uzrokuje smanjenje eliminacije lizinopрила, koji se iz organizma izlučuje putem bubrega. Međutim, to smanjenje postaje klinički značajno samo kada je brzina glomerularne filtracije manja od 30 ml/min. Kod blagog do umjerenog bubrežnog oštećenja (klirens kreatinina 30-80 ml/min), srednji AUC bio je povećan za samo 13%, dok je kod teškog bubrežnog oštećenja (klirens kreatinina 5-30 ml/min) uočeno povećanje srednjeg AUC-a za 4,5 puta.

Lizinopril se može iz organizma odstraniti dijalizom. Tokom 4 sata hemodijalize plazmatske koncentracije lizinopрила smanjenje su u prosjeku za 60%, uz dijalizni klirens između 40 i 55 ml/min.

Srčano zatajenje

Pacijenti sa srčanim zatajenjem imaju veću izloženost lizinoprilu, pri komparaciji sa zdravim osobama (AUC u prosjeku povećan za 125%), dok temeljem količine lizinopрила nađene u urinu, postoji smanjena apsorpcija za otprilike 16%, pri komparaciji sa zdravim osobama.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil lizinopрила ispitivan je u 29 pedijatrijskih pacijenata s hipertenzijom, uzrasta između 6 i 16 godina i s GFR iznad 30 ml/min/1,73 m². Nakon doza od 0,1 do 0,2 mg/kg, stabilne vršne plazmatske koncentracije ostvarivane su unutar 6 sati, a omjer apsorpcije iznosio je oko 28% (temeljem količine lijeka nađene u urinu). Ove vrijednosti slične su prethodno dobivenim vrijednostima za odrasle.

AUC i C_{max} vrijednosti u djece nađene u ovoj studiji, bile su konzistentne s vrijednostima opaženim u odraslih.

Starije osobe

Starije osobe imaju više nivoe lizinopрила u krvi i veće vrijednosti AUC-a (povećano za otprilike 60%), pri komparaciji s mlađim osobama.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude temeljem konvencionalnih studija opće farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. Pokazano je da ACE inhibitori, kao klasa lijekova, izazivaju neželjene efekte na kasni razvoj fetusa, što dovodi do smrti fetusa i kongenitalnih efekata, naročito u području lubanje. Zabilježena je i fetotoksičnost, intrauterino zaostajanje u rastu i otvoreni *ductus arteriosus*. Ove razvojne anomalije pripisuju se dijelom direktnoj aktivnosti ACE inhibitora na renin-angiotenzinski sistem fetusa, a dijelom ishemiji uslijed majčine hipotenzije i smanjenja fetalno-placentalnog protoka krvi i opskrbe fetusa s kisikom/hranjivim supstancama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

- Kalcij hidrogenfosfat dihidrat
- Manitol
- Kukuruzni skrob
- Skrob preželatiziran
- Magnezij stearat
- Talk
- Silicij dioksid koloidni

6.2. Inkompatibilnosti

Podaci o inkompatibilnostima nisu poznati.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Blister pakovanje od termoformirajuće PVC folije i aluminijske folije sa sadržajem 20 tableta (1 blister u kutiji).

Blister pakovanje od termoformirajuće PVC folije i aluminijske folije sa sadržajem 10 tableta (3 blistera u kutiji).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka se vrši u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Administrativno sjedište

Bosnalijek d.d., farmaceutska i hemijska industrija, dioničko društvo
Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka

Bosnalijek d.d., farmaceutska i hemijska industrija, dioničko društvo
Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Bosnalijek d.d., farmaceutska i hemijska industrija, dioničko društvo
Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

LOPRIL, 5 mg, tablete, 20 tableta: 04-07.3-2-715/22 od 10.07.2023.

LOPRIL, 5 mg, tablete, 30 tableta: 04-07.3-2-716/22 od 10.07.2023.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

10.07.2023.