

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta od 5 mg sadrži:
Lizinopril 5 mg

1 tableta od 10 mg sadrži:
Lizinopril 10 mg

1 tableta od 20 mg sadrži:
Lizinopril 20 mg

Za pomoćne supstance vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete od 5 mg su bijele boje, okrugle, bikonveksne, sa podionom linijom sa obje strane tako da se mogu podijeliti na dva dijela. Na tabletama piše 5.

Tablete od 10 i 20 mg su bijele boje, okrugle, bikonveksne, sa dvije podione linije sa obje strane tako da se mogu podijeliti na četiri dijela. Na tabletama piše 10 odnosno 20.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

☞ **Hipertenzija**

Liječenje hipertenzije.

☞ **Zastoj srca**

Liječenje simptoma zastoja srca.

☞ **Akutni infarkt miokarda**

Kratkotrajno (6 nedjelja) liječenje hemodinamski stabilnih pacijenata do 24 sata nakon akutnog infarkta miokarda.

☞ **Renalne komplikacije dijabetes melitusa**

Liječenje renalnih komplikacija kod hipertenzivnih pacijenata koji imaju dijabetes tipa 2 i početnu nefropatiju (vidjeti dio 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

VITOPRIL se daje peroralnim putem jednom dnevno. Kao i kod svih drugih lijekova koji se uzimaju jednom dnevno VITOPRIL treba uzimati otprilike uvijek u isto vrijeme. Na resorpciju lijeka VITOPRIL ne utiče hrana.

Dozu lijeka VITOPRIL treba posebno odrediti za svakog pacijenta prema tome kako se kontroliše krvni pritisak (vidjeti dio 4.4).

Hipertenzija

VITOPRIL se može upotrebljavati kao monoterapija ili u kombinaciji sa antihipertenzivnim lijekovima iz drugih grupa (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Početna doza

Kod pacijenata sa hipertenzijom obično se preporučuje početna doza od 10 mg. Kod pacijenata kod kojih je aktiviran sistem renin-angiotenzin-aldosteron (posebno kod pacijenata koji imaju renovaskularnu hipertenziju, depleciju soli, dekompenzaciju srca ili ozbiljnu hipertenziju) nakon davanja početne doze može doći do većeg pada krvnog pritiska. Kod ovih pacijenata preporučuje se početna doza od 2,5 do 5 mg, a početak terapije treba da se vrši pod medicinskim nadzorom. Kod pacijenata koji imaju renalnu insuficijenciju treba dati manju početnu dozu (vidjeti Tabelu 1).

Doza održavanja

Efikasna doza održavanja je 20 mg jednom dnevno. Generalno, ako se željeni terapijski efekat ne može postići u periodu od 2-4 nedjelje primjenom određene doze ona se može povećati. Maksimalna doza koja je ispitana u dugotrajnim kliničkim studijama je 80 mg dnevno.

Pacijenti koji se liječe diureticima

Na početku terapije lijekom VITOPRIL može doći do simptomatske hipotenzije. Ovo se posebno odnosi na pacijente koji koriste diuretike. Preporučuje se pažljivo doziranje obzirom da kod ovih pacijenata može da postoji nedostatak volumena i/ili soli. Ako je moguće upotrebu diuretika treba prekinuti 2-3 dana prije početka terapije lijekom VITOPRIL. Kod hipertenzivnih pacijenata kod kojih se ne može prekinuti davanje diuretika, primjenu lijeka VITOPRIL treba početi u dozi od 5 mg. Treba pratiti renalnu funkciju i koncentraciju kalijuma u serumu. Naredne doze lijeka VITOPRIL treba prilagoditi prema kontroli krvnog pritiska. Ako je neophodno mogu se ponovo dati diuretici (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem bubrega

Doziranje lizinopрила kod pacijenata koji imaju oštećenje bubrega treba da bude bazirano na klirensu kreatinina kao što je prikazano u Tabeli 1:

Tabela 1. Prilagođavanje doze kod pacijenata koji imaju oštećenje bubrega

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

* Doziranje i/ili frekvenciju doziranja treba prilagoditi prema dejstvu na krvni pritisak.

Doza se može postepeno povećavati dok se ne postigne kontrola krvnog pritiska ili do najviše 40 mg dnevno.

Primjena kod djece starosti 6-16 godina koja imaju hipertenziju

Preporučuje se početna doza od 2,5 mg jednom dnevno kod pacijenata tjelesne mase 20 do <50 kg, kao i 5 mg jednom dnevno kod pacijenata koji imaju ≥50 kg. Dozu treba prilagoditi svakom pacijentu do najviše 20 mg dnevno kod pacijenata tjelesne mase 20 do <50 kg, odnosno 40 mg kod pacijenata koji imaju ≥50 kg. Doze veće od 0,61 mg/kg (ili veće od 40 mg) nisu ispitivane u kliničkim studijama na djeci (vidjeti dio 5.1).

Kod djece sa oslabljenom funkcijom bubrega treba razmotriti primjenu manje početne doze ili povećanje intervala između doziranja.

Zastoj srca

Kod pacijenata koji imaju simptomatski zastoj srca VITOPRIL treba dati kao dodatak terapiji diureticima i, kada je to odgovarajuće, digitalisu i beta blokatorima. Početna doza lijeka VITOPRIL je

2,5 mg jednom dnevno, koju treba dati pod medicinskim nadzorom kako bi se odredilo početno dejstvo na krvni pritisak. Dozu lijeka VITOPRIL treba povećati:

- u dozama koje nisu veće od 10 mg;
- u intervalima koji nisu kraći od 2 nedjelje;
- do najveće doze koju pacijenti tolerišu od 35 mg jednom dnevno.

Podešavanje doze treba bazirati na kliničkom odgovoru svakog pacijenta.

Pacijenti kod kojih postoji rizik za nastajanje simptomatske hipotenzije (pacijenti koji imaju depleciju soli sa ili bez hiponatremije, pacijenti sa hipovolemijom i pacijenti koji se liječe diureticima) prije početka terapije lijekom VITOPRIL treba da koriguju ta stanja ako je moguće. Treba pratiti funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma u serumu (vidjeti dio 4.4).

Doziranje kod akutnog infarkta miokarda

Pacijenti treba da dobiju odgovarajuću standardnu preporučenu terapiju tromboliticima, acetilsalicilnom kiselinom i beta blokatorima. Zajedno sa lijekom VITOPRIL može se dati intravenski ili transdermalni gliceril trinitrat.

Početna doza (prva 3 dana poslije infarkta)

Terapiju lijekom VITOPRIL treba početi do 24 sata nakon pojave simptoma. Terapiju ne treba počinjati ako je sistolni krvni pritisak niži od 100 mm Hg. Početna doza lijeka VITOPRIL je 5 mg peroralnim putem, a poslije toga se daje 5 mg nakon 24 sata, 10 mg poslije 48 sati, a poslije toga 10 mg jednom dnevno. Pacijentima koji imaju nizak sistolni krvni pritisak (120 mm Hg ili manje) i kojima je liječenje počelo u roku od 3 dana poslije infarkta treba dati manju dozu od 2,5 mg (vidjeti dio 4.4).

Ako kod pacijenta postoji oštećenje bubrega (klirens kreatinina < 80 ml/min) početnu dozu lijeka VITOPRIL treba odrediti na osnovu klirensa kreatinina i podataka iz Tabele 1.

Doza održavanja

Doza održavanja je 10 mg jednom dnevno. Ako nastane hipotenzija (sistolni krvni pritisak 100 mmHg ili manji) dnevna doza održavanja je 5 mg, što se može po potrebi privremeno smanjiti na 2,5 mg. Ako nastane produžena hipotenzija (sistolni krvni pritisak manji od 90 mmHg koji traje duže od jednog sata) treba prekinuti davanje lijeka VITOPRIL.

Liječenje se može nastaviti poslije 6 nedjelja kada pacijenta treba ponovo pregledati. Kod pacijenata kod kojih se pojave simptomi zastoja srca treba da nastave sa upotrebom lijeka VITOPRIL (vidjeti dio 4.2).

Renalne komplikacije kod dijabetesa melitusa

Kod hipertenzivnih pacijenata koji imaju dijabetes tipa 2 i početnu nefropatiju doza od 10 mg lijeka VITOPRIL jednom dnevno može se povećati na 20 mg jednom dnevno, ako je neophodno, kako bi se postigao dijastolni krvni pritisak u sjedećem položaju manji od 90 mm Hg.

Kod pacijenata koji imaju oštećenje bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min) početnu dozu lijeka VITOPRIL treba odrediti na osnovu klirensa kreatinina i podataka iz Tabele 1.

Pedijatrijska upotreba

Podaci o efikasnosti i bezbjednosti lijeka VITOPRIL kod djece starije od 6 godina koja imaju hipertenziju su ograničeni bez iskustva u drugim indikacijama (vidjeti dio 5.1). VITOPRIL se ne preporučuje kod djece u drugim indikacijama osim hipertenzije. VITOPRIL se ne preporučuje kod djece mlađe od 6 godina, kao ni kod djece koja imaju ozbiljno oštećenje bubrega ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$) (vidjeti dio 5.2).

Upotreba kod osoba starije životne dobi

U kliničkim studijama nije bilo razlika u efikasnosti i bezbjednosti lizinopрила koje su zavisile od starosti pacijenta. Ako je starost pacijenta praćena i promjenama u funkciji bubrega početnu dozu lijeka

VITOPRIL treba odrediti prema parametrima prikazanim u Tabeli 1. Poslije toga, dozu treba podesiti prema kontroli krvnog pritiska.

Upotreba kod pacijenata sa transplantiranim bubrezima

Nema iskustva sa primjenom lijeka VITOPRIL kod pacijenata koji su nedavno imali transplantaciju bubrega. Prema tome, primjena lijeka VITOPRIL kod ovih pacijenata se ne preporučuje.

4.3. Kontraindikacije

- ✗ Preosjetljivost na lijek VITOPRIL, ekscipijense navedene u dijelu 6.1 ili druge ACE inhibitore.
- ✗ Angioedem koji je bio povezan sa upotrebom ACE inhibitora.
- ✗ Nasljedni ili idiopatski angioedem.
- ✗ Drugi i treći trimestar trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- ✗ Istovremena primjena lijeka VITOPRIL sa lijekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata koji imaju dijabetes melitus ili oštećenje bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).
- ✗ Istovremena primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Lizinopril se ne smije primijeniti ranije od 36 sati poslije posljednje doze sakubitrila/valsartana (takođe vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija se rijetko viđa kod hipertenzivnih pacijenata koji nemaju komplikacije. Kod hipertenzivnih pacijenata koji se koriste lijek VITOPRIL hipotenzija se javlja kod pacijenata u slučaju smanjene zapremine tečnosti poslije terapije diureticima, restrikcije soli u hrani, dijalize, proliva ili povraćanja, kao i kod pacijenata koji imaju tešku renin-zavisnu hipertenziju (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). Kod pacijenata koji imaju zastoj srca, bez obzira na renalnu insuficijenciju, opisana je simptomatska hipotenzija. To se dešava kod pacijenata koji imaju teže oblike zastoja srca koji nastaju poslije upotrebe velikih doza diuretika petlje, hiponatremije ili funkcionalne insuficijencije bubrega. Kod pacijenata kod kojih postoji povećan rizik za nastajanje simptomatske hipotenzije treba pažljivo pratiti početak terapije i podešavanje doze. Slično je i kod pacijenata koji imaju ishemičnu bolest srca ili cerebrovaskularna oboljenja kod kojih nagli pad krvnog pritiska može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog incidenta.

Ako nastane hipotenzija pacijenta treba staviti u ležeći položaj i, ako je to neophodno, dati mu intravensku infuziju fiziološkog rastvora. Prolazne hipotenzivne reakcije ne predstavljaju kontraindikaciju za dalje davanje lijeka VITOPRIL koji se može koristiti kad se poveća krvni pritisak posle nadoknade volumena.

Kod pacijenata sa zastojem srca koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak poslije davanja lijeka VITOPRIL može doći do dodatnog snižavanja krvnog pritiska. Ovaj efekat ne predstavlja razlog za prekid davanja lijeka. Ako hipotenzija postane simptomatska može biti neophodno smanjenje doze ili prekid primjene lijeka VITOPRIL.

Hipotenzija u akutnom infarktu miokarda

Terapija lijekom VITOPRIL ne smije se započeti kod pacijenata koji imaju akutni infarkt miokarda kod kojih postoji rizik daljeg hemodinamskog pogoršanja poslije upotrebe vazodilatatora. To su pacijenti koji imaju sistolni krvni pritisak od 100 mmHg ili manji ili oni koji imaju kardiogeni šok. U toku prva 3 dana poslije infarkta dozu treba smanjiti ako je sistolni krvni pritisak 120 mmHg ili manji. Doze održavanja treba smanjiti na 5 mg ili privremeno na 2,5 mg ako je sistolni pritisak 100 mmHg ili manji. Ako hipotenzija perzistira (sistolni krvni pritisak manji od 90 mmHg duže od 1 sat) treba prekinuti davanje lijeka VITOPRIL.

Stenoza aortnih i mitralnih zalistaka/hipertrofična kardiomiopatija

Kao i kod drugih ACE inhibitora, lijek VITOPRIL treba pažljivo davati pacijentima koji imaju stenozu mitralnih zalistaka i opstrukciju izbacivanja krvi iz lijeve komore (stenozu aorte, hipertrofična kardiomiopatija).

Oštećenje funkcije bubrega

U slučaju oštećenja bubrega (klirens kreatinina manji od 80 ml/min) početnu dozu lijeka VITOPRIL treba prilagoditi prema pacijentovom klirensu kreatinina (Tabela 1 u dijelu 4.2), a zatim prema kontroli krvnog pritiska. Treba redovno pratiti sadržaj kalijuma i kreatinina u serumu pacijenta.

Kod pacijenata koji imaju zastoj srca hipotenzija koja nastaje nakon početka terapije ACE inhibitorima može dovesti do dodatnog oštećenja funkcije bubrega. U ovim situacijama opisana je akutna renalna insuficijencija koja je najčešće reverzibilna.

Kod nekih pacijenata koji imaju bilateralnu stenozu renalnih arterija ili stenozu arterija jedinog bubrega, koji se liječe ACE inhibitorima, opisano je reverzibilno povećanje uree u krvi i kreatinina u serumu i to najčešće poslije prekida terapije. Ovo se posebno dešava kod pacijenata koji imaju renalnu insuficijenciju. Ako je prisutna i renovaskularna hipertenzija postoji rizik za nastajanje ozbiljne hipotenzije i renalne insuficijencije. Kod ovih pacijenata primjenu lijeka VITOPRIL treba početi pod nadzorom ljekara davanjem malih doza i pažljivom titracijom doze. Obzirom da davanje diuretika može doprinijeti renalnoj insuficijenciji njihovu upotrebu treba obustaviti, a renalnu funkciju treba pratiti u prvim nedjeljama terapije lijekom VITOPRIL.

Kod nekih pacijenata sa hipertenzijom, kod kojih nisu primjećena već postojeća renovaskularna oboljenja, dolazilo je do blagog i reverzibilnog povećanja uree u krvi i kreatinina u serumu naročito poslije istovremene upotrebe lijeka VITOPRIL i diuretika. Ovo se češće dešava kod pacijenata kod kojih već postoje oštećenja bubrega. Može biti neophodno smanjenje doze i/ili prekid primjene diuretika i/ili lijeka VITOPRIL.

U akutnom infarktu miokarda lijek VITOPRIL ne treba davati pacijentima koji imaju renalnu disfunkciju koja se definiše kao koncentracija kreatinina u serumu veća od 177 $\mu\text{mol/l}$ i/ili proteinurija veća od 500 mg/24 sata. Ako se renalna disfunkcija razvije u toku terapije lijekom VITOPRIL (kreatinin u serumu veći od 265 $\mu\text{mol/l}$ ili dvostruko povećanje u odnosu na koncentraciju prije početka liječenja) ljekar će odlučiti da li treba da se prekine davanje lijeka VITOPRIL.

Preosjetljivost/Angioedem

Poslije upotrebe ACE inhibitora, uključujući i lijek VITOPRIL, opisana je rijetka pojava angioedema lica, ekstremiteta, usana, jezika i grla. Angioedem se može pojaviti u bilo kom trenutku. U ovim slučajevima treba odmah obustaviti davanje lijeka VITOPRIL i pratiti pacijenta dok ne prestanu simptomi prije njegovog otpusta. Čak i u slučajevima u kojima dolazi samo do oticanja jezika bez respiratornog distresa, pacijenta treba duže pratiti obzirom da liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima ne mora da bude dovoljno.

Veoma rijetko su opisani slučajevi sa letalnim ishodom zbog angioedema larinksa i jezika. Kod pacijenata koji imaju edem jezika, glotisa i larinksa, kao i kod pacijenata koji su imali hiruršku intervenciju na respiratornim putevima, često dolazi do opstrukcije respiratornih puteva. U tim slučajevima treba odmah preduzeti hitne mjere kao što je davanje adrenalina i/ili održavanje prohodnosti respiratornih puteva. Pacijenta treba pažljivo pratiti dok ne prestanu svi simptomi.

ACE inhibitori češće izazivaju angioedem kod ljudi crne rase u odnosu na druge rase.

Kod pacijenata koji su ranije imali angioedem koji nije bio u vezi sa upotrebom ACE inhibitora može da postoji povećan rizik pojave angioedema u toku primjene ovih lijekova (vidjeti dio 4.3).

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovana zbog povećanog rizika za pojavu angioedema. Primjena sakubitrila/valsartana ne smije se započeti prije nego što prođe 36 sati poslije posljednje doze lizinopрила. Primjena lijeka VITOPRIL ne smije se započeti prije nego što prođe 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istovremena primjena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (kao što su sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptin može dovesti do povećanja rizika pojave angioedema (kao što je oticanje disajnih puteva ili jezika sa ili bez oštećenjem disanja) (vidjeti dio 4.5). Oprez je potreban

kada se počinje primjena racekadotriila, mTOR inhibitora (kao što su sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptina kod pacijenta koji već koristi neki ACE inhibitor.

Istovremena primjena sa mTOR inhibitorima (kao što su sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacijenti koji istovremeno koriste mTOR inhibitore (kao što su sirolimus, everolimus, temsirolimus) mogu biti pod povećanim rizikom pojave angioedema (oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez oštećenja disanja) (vidjeti dio 4.5).

Anafilaktoidne reakcije kod pacijenata na hemodijalizi

Prijavljene su anafilaktoidne reakcije kod pacijenata na dijalizi, u kojoj se koriste visoko protočne membrane (npr. AN69), koji se liječe istovremeno ACE inhibitorom. Kod ovih pacijenata treba upotrebljavati ili druge membrane ili druge lijekove protiv visokog krvnog pritiska.

Anafilaktoidne reakcije u toku afereze lipoproteina male gustine (LDL)

Kod pacijenata koji se liječe ACE inhibitorima u toku LDL afereze dekstran sulfatom rijetko su opisane anafilaktoidne reakcije opasne po život. Ove reakcije se mogu izbjeći privremenim prekidom terapije ACE inhibitorom prije svake afereze.

Desenzitizacija

Kod pacijenata koji koriste ACE inhibitore u toku tretmana desenzitizacije (npr. koja je izazvana otrovima nekih insekata) javljale su se anafilaktoidne reakcije. Kod nekih pacijenata ove reakcije su se mogle izbjeći ako je privremeno prekinuto davanje ACE inhibitora, ali su se ponovo javljale nakon ponovne upotrebe ovih lijekova.

Hepatična insuficijencija

ACE inhibitori su povezivani sa rijetkom pojavom sindroma koji počinje holestatičkom žuticom i napreduje do fulminantne nekroze dovodeći ponekad do letalnog ishoda. Mehanizam ovog efekta nije poznat. Pacijenti koji dobijaju lijek VITOPRIL kod kojih se pojavi žutica ili značajno povećane aktivnosti enzima jetre u krvi treba da prekinu upotrebu lijeka VITOPRIL. Ovi pacijenti treba da budu pod odgovarajućim medicinskim nadzorom.

Neutropenija/Agranulocitoza

Kod pacijenata koji se liječe ACE inhibitorima opisani su neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija. Kod pacijenata koji imaju normalnu funkciju bubrega bez komplikacija neutropenija se javlja rijetko. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilni nakon prekida upotrebe ACE inhibitora. Kod pacijenata koji imaju kolagena vaskularna oboljenja, primaju imunosupresivnu terapiju, liječe se alopurinolom ili prokainamidom, ili imaju kombinaciju ovih komplikujućih faktora, lijek VITOPRIL treba upotrebljavati sa velikom pažnjom, a posebno ako kod njih već postoji renalna insuficijencija. Kod nekih od ovih pacijenata razvijale su se ozbiljne infekcije koje nisu reagovala na terapiju antibioticima. Ako se lijek VITOPRIL upotrebljava kod ovih pacijenata treba periodično kontrolisati broj bijelih krvnih ćelija, a pacijentima treba reći da prijave bilo koji simptom infekcije.

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje podaci da istovremena primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik za pojavu hipotenzije, hiperkalemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutni zastoj bubrega). Prema tome, dvostruka blokada RAAS poslije kombinovane primjene ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se smatra da je terapija dvostrukom blokadom apsolutno neophodna treba je vršiti samo pod kontrolom specijaliste uz čestu kontrolu funkcije bubrega, elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora ne treba primjenjivati istovremeno kod pacijenata koji imaju dijabetičku nefropatiju.

Rasa

ACE inhibitori češće izazivaju angioedem kod ljudi crne rase u odnosu na druge rase.

Kao i drugi ACE inhibitori i lijek VITOPRIL može da bude manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne rase u odnosu na druge rase vjerovatno zbog toga što kod pacijenata crne rase koji imaju hipertenziju većina ima manje koncentracije renina u krvi.

Kašalj

Kod pacijenata koji koriste ACE inhibitore karakterističan je kašalj koji nije produktivan, perzistira i prestaje poslije prekida terapije. Kašalj izazvan ACE inhibitorima treba koristiti za diferencijalnu dijagnozu kašlja.

Hirurgija/Anestezija

Kod pacijenata kod kojih se vrši veća hirurška intervencija ili u toku anestezije lijekovima koji izazivaju hipotenziju lijek VITOPRIL može da blokira formiranje angiotenzina II poslije kompenzatornog oslobađanja renina. Ako nastane hipotenzija ovim mehanizmom stanje se može korigovati povećanjem volumena krvi.

Hiperkalemija

ACE inhibitori mogu da izazovu hiperkalemiju zbog toga što oni inhibiraju oslobađanje aldosterona. Ovaj efekat obično nije značajan kod pacijenata koji imaju normalnu funkciju bubrega. Međutim, hiperkalemija se može pojaviti kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i/ili pacijenata koji uzimaju suplemente kalijuma (uključujući zamjene soli), diuretike koji štede kalijum, trimetoprim ili kotrimoksazol takođe poznate kao trimetoprim/sulfametoksazol i posebno antagoniste aldosterona ili blokatore receptora angiotenzina. Diuretike koji štede kalijum i blokatore receptora angiotenzina treba oprezno primjenjivati kod pacijenata koji koriste ACE inhibitore. Treba pratiti nivo kalijuma u serumu i funkciju bubrega (vidjeti dio 4.5).

Kod nekih pacijenata koji se liječe ACE inhibitorima, uključujući i lijek VITOPRIL, opisano je povećanje koncentracije kalijuma u serumu. Pacijenti kod kojih postoji rizik za nastajanje hiperkalemije su oni koji imaju renalnu insuficijenciju, dijabetes, kao i oni koji koriste suplementaciju kalijuma, diuretike koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid) ili lijekove koji su povezani sa povećanjem kalijuma u serumu (npr. heparin, kombinacija trimetoprim/sulfametoksazol koja je poznata kao kotrimoksazol). Ako je neophodna istovremena upotreba ovih lijekova treba redovno pratiti koncentraciju kalijuma u serumu.

Pacijenti koji imaju dijabetes

Kod dijabetičara koji se liječe oralnim antidijabeticima ili insulinom treba pažljivo pratiti koncentraciju glukoze u krvi u toku prvog mjeseca upotrebe ACE inhibitora (vidjeti dio 4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija).

Litijum

Ne preporučuje se kombinacija litijuma i lijeka VITOPRIL (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

ACE inhibitore ne treba upotrebljavati u toku trudnoće. Ukoliko se smatra da je terapija ACE inhibitorima neophodna kod pacijenata koji planiraju trudnoću treba koristiti alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima definisan bezbjednosni profil u toku trudnoće. Kada se ustanovi trudnoća odmah treba prekinuti davanje ACE inhibitora i, ako je neophodno, započeti alternativnu terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Antihipertenzivni lijekovi

Kad se lijek VITOPRIL kombinuje sa drugim antihipertenzivima (kao što su gliceril trinitrat i drugi nitrati ili drugi vazodilatatori) može doći do aditivnog pada krvnog pritiska.

Podaci iz kliničkih studija pokazali su da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) kombinovanom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena praćena češćom pojavom neželjenih dejstava kao što su hipotenzija, hiperkalemija i oslabljena funkcija bubrega (uključujući i zastoj rada bubrega) u poređenju sa pojedinačnim lijekovima koji djeluju na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Diuretici

Kada se diuretik doda kao lijek pacijentima koji koriste VITOPRIL antihipertenzivni efekat je obično aditivan.

Kod pacijenata koji koriste diuretike, a posebno kod onih kod kojih je terapija diureticima nedavno počela, poslije dodavanja lijeka VITOPRIL može doći do pojačanog smanjenja krvnog pritiska. Mogućnost nastajanja simptomatske hipotenzije poslije primjene lijeka VITOPRIL može se smanjiti obustavljanjem davanja diuretika prije početka davanja lijeka VITOPRIL (vidjeti dijelove 4.4 i 4.2).

Lijekovi koji povećavaju rizik za pojavu angioedema

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovana obzirom da se povećava rizik pojave angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istovremena primjena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (kao što su sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može povećati rizik za pojavu angioedema (vidjeti dio 4.4).

Suplementacija kalijuma, diuretici koji zadržavaju kalijum i lijekovi koji sadrže kalijum

Iako je u kliničkim studijama sadržaj kalijuma u serumu bio normalan, ipak se kod nekih pacijenata javljala hiperkalemija. Faktori rizika za razvoj hiperkalemije bili su renalna insuficijencija, dijabetes, istovremena upotreba suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum, ili primjena zamjena soli koje sadrže kalijum i lijekovi koji mogu da povećaju nivo kalijuma, posebno kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega, mogu dovesti do značajnog povećanja nivoa kalijuma u serumu. Treba redovno pratiti nivo kalijuma u serumu. Vidjeti u dijelu 4.4 ako se lijek VITOPRIL primjenjuje sa diureticima koji izbacuju kalijum hipokalemija izazvana diureticima može se ublažiti.

Iako nivo kalijuma u serumu obično ostaje u normalnim granicama, hiperkalemija se može javiti kod nekih pacijenata koji se liječe lizinoprilom. Diuretici koji štede kalijum (kao što su spironolakton, triamterene ili amilorid), suplementi kalijuma ili zamjene za so koji sadrže kalijum mogu dovesti do značajnog povećanja nivoa kalijuma u serumu. Takođe treba voditi računa kada se lizinopril primjenjuje istovremeno sa drugim lijekovima koji povećavaju nivo kalijuma u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) obzirom da je poznato da trimetoprim djeluje kao diuretik koji štedi kalijum kao amilorid. Prema tome, ne preporučuje se kombinacija lizinoprila sa navedenim lijekovima. Ako je indikovana istovremena primjena treba je primjenjivati uz oprez sa čestim praćenjem nivoa kalijuma u serumu.

Ciklosporin

Hiperkalemija se može javiti u toku istovremene primjene ACE inhibitora i ciklosporina. Preporučuje se praćenje nivoa kalijuma u serumu.

Heparin

Hiperkalemija se može javiti u toku istovremene primjene ACE inhibitora i heparina. Preporučuje se praćenje nivoa kalijuma u serumu.

Litijum

Kod pacijenata koji istovremeno koriste litijum i ACE inhibitore opisano je reverzibilno povećanje koncentracije litijuma u serumu i njegove toksičnosti. Istovremena upotreba tiazidnih diuretika može dodatno povećati rizik za nastajanje toksičnih efekata litijuma i povećati već povećanu toksičnost litijuma u kombinaciji sa ACE inhibitorima. Upotreba lijeka VITOPRIL i litijuma se ne preporučuje, a ako je to neophodno treba pažljivo pratiti koncentracije litijuma u serumu (vidjeti dio 4.4).

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL) uključujući i acetilsalicilnu kiselinu u dozi od 3 g dnevno ili više

Kada se ACE inhibitori primjenjuju istovremeno sa NSAIL (kao što su acetilsalicilna kiselina u antiinflamatornom doznom režimu, inhibitori COX-2 i neselektivni NSAIL) može doći do ublažavanja antihipertenzivnog dejstva. Istovremena primjena ACE inhibitora i NSAIL može dovesti do povećanog rizika za slabljenje funkcije bubrega, uključujući i mogući akutni zastoj rada bubrega i povećanje nivoa kalijuma u serumu, posebno kod pacijenata kod kojih je funkcija bubrega već bila oslabljena. Ovi efekti su obično reverzibilni. Ovu kombinaciju treba primjenjivati uz oprez posebno kod osoba starije životne dobi. Pacijente treba dovoljno hidrirati i posebno pratiti funkciju njihovih bubrega nakon početka istovremene terapije, a i kasnije po potrebi.

Zlato

Nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije kao što su crvenilo, mučnina, vrtoglavica i hipotenzija koji mogu da budu veoma ozbiljni) nakon primjene zlata u obliku injekcija (kao što je natrijum aurotiomalat) javljale su se češće kod pacijenata koji su liječeni ACE inhibitorima.

Triciklični antidepresivi/Antipsihotici/Anestetici

Istovremena upotreba nekih anestetika, tricikličnih antidepresiva i antipsihotika sa ACE inhibitorima može dodatno smanjiti krvni pritisak (vidjeti dio 4.4).

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu da smanje antihipertenzivna dejstva ACE inhibitora.

Antidijabetici

Epidemiološke studije su pokazale da istovremena upotreba ACE inhibitora i antidijabetika (insulini, oralni hipoglikemici) može da izazove pojačano sniženje nivoa glukoze u krvi sa rizikom pojave hipoglikemije. Ovaj efekat obično nastaje tokom prvih nedjelja kombinovane terapije i kod pacijenata koji imaju renalnu insuficijenciju.

Aktivatori plazminogena u tkivima

Istovremena primjena sa aktivatorima plazminogena u tkivima može povećati rizik pojave angioedema.

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici, beta blokatori, nitrati

VITOPRIL se može istovremeno upotrebljavati sa acetilsalicilnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima, beta blokatorima i/ili nitratima.

mTOR inhibitori (kao što su sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacijenti koji istovremeno koriste mTOR inhibitore mogu biti pod povećanim rizikom pojave angioedema (vidjeti dio 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazole)

Pacijenti koji istovremeno koriste kotrimoksazol mogu biti pod povećanim rizikom pojave hiperkalemije (vidjeti dio 4.4).

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Upotreba ACE inhibitora se ne preporučuje u toku prvog trimestra trudnoće (vidjeti dio 4.4). Upotreba ACE inhibitora je kontraindikovana u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci koji se odnose na moguće teratogene efekte poslije upotrebe ACE inhibitora u toku prvog tromjesečja trudnoće pokazali su da se ne može isključiti blago povećanje rizika. Kod pacijenata koji planiraju trudnoću, osim onih kod kojih je upotreba ACE neophodna, treba promijeniti terapiju i dati alternativne antihipertenzive koji imaju definisan bezbjednosni profil u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća treba odmah prekinuti davanje ACE inhibitora i, ako je neophodno, treba započeti alternativnu terapiju.

Ekspozicija ACE inhibitorima u toku drugog i trećeg tromjesečja trudnoće kod ljudi izaziva fetotoksične efekte (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, uporenu osifikaciju lobanje) i neonatalnu toksičnost (zastoj bubrega, hipotenzija, hiperkalemija, vidjeti dio 5.3). Ako dođe do ekspozicije ACE inhibitorima u toku drugog tromjesečja trudnoće preporučuje se ultrazvučna provjera funkcije bubrega i lobanje.

Novorođene bebe čije su majke koristile ACE inhibitor u toku trudnoće treba pratiti zbog mogućeg nastanka hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Obzirom da nema podataka koji se odnose na upotrebu lijeka VITOPRIL u toku dojenja, VITOPRIL se ne preporučuje i predlaže se alternativna terapija lijekovima koji imaju definisan bezbjednosni profil u fazi dojenja novorođene bebe ili prijevremeno rođene bebe.

Nije poznato da li lizinopril prelazi u mlijeko dojilja. Poznato je da se lizinopril izlučuje u mlijeko pacova. Ne preporučuje se upotreba lizinopрила kod dojilja.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

VITOPRIL može povremeno da izazove vrtoglavicu i zamor kod vozača i osoba koje upravljaju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva rangirana su prema učestalosti na slijedeći način: veoma česta ($\geq 10\%$); česta ($\geq 1\%$ i $< 10\%$); ne tako česta ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$); rijetka ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$); veoma rijetka ($< 0,01\%$).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Rijetko: Smanjenje hemoglobina i hematokrita.

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

Poremećaji metabolizma i ishrane

Veoma rijetko: Hipoglikemija

Poremećaji nervnog sistema i psihijatrijski poremećaji

Često: Vrtoglavica, glavobolja

Ne tako često: Promjene raspoloženja, parestezija, vertigo, promjena okusa, poremećaji spavanja.

Rijetko: Mentalna konfuzija, olfaktorni poremećaji.

Nije poznato: Simptomi depresije, sinkopa.

Kardiovaskularni poremećaji

Često:	Ortostatski efekti (uključujući hipotenziju).
Ne tako često:	Infarkt miokarda ili cerebrovaskularni incident kao mogući sekundarni efekat pojačanoj hipertenziji kod pacijenata pod visokim rizikom (vidjeti dio 4.4), palpitacije, tahikardija, Raynaudov fenomen.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često:	Kašalj.
Ne tako često:	Rinitis.
Veoma rijetko:	Bronhospazam, sinuzitis, alergijski alveolitis, eozinofilna pneumonija.

Gastrointestinalni poremećaji

Često:	Proliv, povraćanje.
Ne tako često:	Mučnina, abdominalni bol, loše varenje.
Rijetko:	Suvoća usta.
Veoma rijetko:	Pankreatitis, intestinalni angioedem, hepatitis - hepatocelularni ili holestatski, žutica i insuficijencija jetre (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Ne tako često:	Crvenilo, pruritis.
Rijetko:	Urtikarija, alopecija, psorijaza, hipersenzitivnost/angioneurotski edem: angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i larinksa (vidjeti dio 4.4).
Veoma rijetko:	Znojenje, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, pseudolimfom kože.

Kompleks simptoma može da bude izražen kao groznica, vaskulitis, mijalgija, artralgijska/artritis, pozitivna antinuklearna antitijela (ANA), povećana sedimentacija eritrocita (ESR), eozinofilija i leukocitoza, crvenilo, fotosenzitivnost i drugi dermatološki simptomi.

Renalni i urinarni poremećaji

Često:	Renalna disfunkcija.
Rijetko:	Uremija, akutni renalni zastoj.
Veoma rijetko:	Oligurija/anurija.

Endokrini poremećaji

Rijetko:	Sindrom neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH).
----------	--

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke

Ne tako često:	Impotencija.
Rijetko:	Ginekomastija.

Opšti poremećaji i stanje na mjestu aplikacije

Ne tako često:	Mučnina, astenija.
----------------	--------------------

Ispitivanja

Ne tako često:	Povećanje uree u krvi, kreatinina u serumu, enzima jetre u serumu, hiperkalemija.
Rijetko:	Povećanje bilirubina u serumu, hiponatremija.

Podaci o bezbjednosti lizinopрила u kliničkim studijama pokazali su da lizinopril dobro podnose djeca sa hipertenzijom i da je bezbjednosni profil kod ove grupe pacijenata uporediv sa istim kod odraslih pacijenata.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva 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 Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Prekomjerna doza

Postoji malo podataka o predoziranju lizinoprilom kod ljudi. Simptomi predoziranja ACE inhibitorima su hipotenzija, cirkulatorni šok, elektrolitni disbalans, renalna insuficijencija, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, vrtoglavica, anksioznost i kašalj.

U liječenju predoziranja lizinoprilom preporučuje se intravenska infuzija fiziološkog rastvora. Ako se pojavi hipotenzija pacijenta treba staviti u šok položaj. Treba razmisliti o infuziji angiotenzina II i/ili intravenskom davanju kateholamina. Ako su nedavno progutane tablete lijeka VITOPRIL treba preduzeti mjere eliminacije lijeka VITOPRIL (izazivanje povraćanja, ispiranje želuca, davanje apsorbenata i natrijum sulfata). VITOPRIL se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom (vidjeti dio 4.4). U liječenju bradikardije koja je rezistentna na terapiju indicirana je primjena pejsmekera. Treba pratiti vitalne znakove i koncentracije elektrolita i kreatinina u serumu.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima

ATC kod: C09AA03

Mehanizam dejstva

VITOPRIL predstavlja inhibitor peptidil dipeptidaze koji inhibira angiotenzin konvertujući enzim (ACE) koji katalizuje konverziju angiotenzina I u vazokonstriktorni peptid angiotenzin II. Pored toga, angiotenzin II stimuliše sekreciju aldosterona u kori nadbubrega. Inhibicijom ACE smanjuje se koncentracija angiotenzina II, vazopresorna aktivnost i sekrecija aldosterona. Smanjenje sekrecije aldosterona može da poveća koncentraciju kalijuma u serumu.

Farmakodinamski efekti

Mehanizam kojim lizinopril snižava krvni pritisak je primarna supresija sistema renin-angiotenzin-aldosteron, pri čemu je lizinopril efikasan i kod pacijenata koji imaju hipertenziju i mali nivo renina u serumu. ACE je identičan kininazi II koja predstavlja enzim koji razgrađuje bradikinin. Nije jasno da li i kako povišeni nivoi bradikinina, koji predstavlja snažan vazodilatatorni peptid, učestvuju u terapijskom efektu lizinoprila.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Efekat lijeka VITOPRIL na mortalitet i morbiditet kod zastoja srca ispitan je poređenjem visoke doze (32,5 ili 35 mg jednom dnevno) sa malom dozom (2,5 ili 5 mg jednom dnevno). Studija je uključila 3.164 pacijenta koji su prosječno praćeni u toku 46 mjeseci kod pacijenata koji su preživjeli. Kod pacijenata koji su primali visoku dozu lijeka VITOPRIL rizik za nastajanje mortaliteta i hospitalizacije iz bilo kog razloga smanjen je za 12% ($p=0.002$) u poređenju sa malom dozom. Smanjenje rizika za nastajanje mortaliteta iz bilo kog razloga bilo je 8% ($p = 0,128$), a za kardiovaskularni mortalitet za 10% ($p=0,073$). Kod pacijenata koji su dobijali veću dozu lijeka VITOPRIL broj hospitalizacija zbog zastoja srca bio je smanjen za 24% ($p=0,002$) u odnosu na manju dozu. Simptomatske koristi bile su slične kod pacijenata koji su dobijali veću ili manju manju dozu lijeka VITOPRIL.

Rezultati ove studije pokazali su da su ukupni profili neželjenih dejstava bili sličan kod pacijenata koji su dobijali veću i manju dozu lijeka VITOPRIL. Predviđena neželjena dejstva koja su posljedica ACE inhibicije, kao što su hipotenzija i promjene u renalnoj funkciji, mogle su se liječiti i rijetko su dovodile do prekida upotrebe lijeka. Kašalj je bio rjeđi kod pacijenata koji su dobijali veću dozu lijeka VITOPRIL u poređenju sa manjom dozom.

U kliničkoj studiji GISSI-3, koja je koristila 2x2 faktorski dizajn u poređenju dejstava lizinoprila i gliceril trinitrata kada se primjene sami ili u kombinaciji u toku 6 nedjelja u odnosu na kontrolu kod 19.394 pacijenata kojima je data terapija u roku od 24 sata nakon akutnog infarkta miokarda, lizinopril je doveo do statistički značajnog smanjenja rizika za pojavu mortaliteta od 11% u odnosu na kontrolu ($p=0,03$). Smanjenje rizika kod gliceril trinitrata nije bilo značajno, ali je kombinacija lizinoprila i gliceril trinitrata značajno smanjila rizik pojave mortaliteta za 17% u odnosu na kontrolu ($p=0,02$). U podgrupi pacijenata starijeg životnog doba (više od 70 godina) i žena, kod koji je postojao visok rizik pojave mortaliteta, opisana je značajna korist u kombinovanim ishodima mortaliteta i funkcije srca. Kombinovani ishodi za sve pacijente, kao i za podgrupe sa visokim rizikom na 6 mjeseci, takođe su pokazali značajnu korist za pacijente koji su koristili lizinopril ili lizinopril sa gliceril trinitratom u toku 6 nedjelja, što ukazuje na preventivne efekte lizinoprila. Prema očekivanju, nakon primjene bilo kog vazodilatatora, poslije primjene lizinoprila opisana je češća pojava hipotenzije i oštećenja bubrega, ali ovi efekti nisu bili povezani sa proporcionalnim povećanjem mortaliteta.

U dvostruko slijepoj, randomizovanoj, multicentričnoj kliničkoj studiji koja je poredila dejstva lizinoprila i blokatora kalcijumskih kanala na 335 hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom tipa 2 koji su imali početnu nefropatiju koja je karakterisana mikroalbuminurijom, lizinopril 10 mg i 20 mg primijenjen jednom dnevno u toku 12 mjeseci smanjio je sistolni/dijastolni krvni pritisak za 13/10 mmHg i brzinu ekskrecije albumina preko urina za 40%. U poređenju sa blokatorom kalcijumskih kanala, koji je doveo do sličnog smanjenja krvnog pritiska, pacijenti koji su dobijali lizinopril pokazali su veće smanjenje brzine urinarne ekskrecije albumina, kod pacijenata liječenih lizinoprilom pokazano je značajno veće smanjenje brzine urinarne ekskrecije albumina, čime je dokazano da ACE inhibitorno dejstvo smanjuje mikroalbuminuriju direktnim dejstvom na tkiva bubrega pored dejstva na sniženje krvnog pritiska.

Liječenje lizinoprilom ne utiče na kontrolu glikemije na šta je ukazao nedostatak značajnog uticaja na nivo gliciranog hemoglobina (HbA_{1c}).

Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzin sistem (RAS)

Dvije velike randomizovane kontrolisane kliničke studije (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivale su upotrebu kombinacije jednog ACE inhibitora sa blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je studija sprovedena kod pacijenata koji su imali kardiovaskularnu ili cerebrovaskularnu bolest, ili dijabetes melitus tipa 2 praćen podacima o oštećenju organa. VA NEPHRON-D je bila studija kod pacijenata koji su imali dijabetes tipa 2 i dijabetičku nefropatiju.

Navedene studije nisu pokazale značajna korisna dejstva na renalne i/ili kardiovaskularne parametre i mortalitet, iako su opisani povećan rizik za pojavu hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzija u poređenju sa monoterapijom. Imajući u vidu njihove slične farmakodinamske karakteristike, ovi rezultati su takođe relevantni za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

Prema tome, ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora ne treba istovremeno koristiti kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bila studija dizajnirana da se ispita korist dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod pacijenata koji imaju dijabetes tipa 2 i hronično oboljenje bubrega, kardiovaskularnu bolest ili oboje. Studija je završena u ranoj fazi zbog povećanog rizika za pojavu neželjenih dejstava. U grupi sa aliskirenom kardiovaskularna smrt i moždani udar bili su brojniji i češći u odnosu na placebo grupu. Neželjena dejstva i ozbiljni neželjeni događaji od interesa

(hiperkalemija, hipotenzija i renalna disfunkcija) češće su prijavljivani u grupi sa aliskirenom u odnosu na placebo grupu.

Pedijatrijska populacija

U kliničkoj studiji na 115 pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom starosti 6-16 godina, pacijenti tjelesne mase ispod 50 kg dobijali su ili 0,625 mg, 2,5 mg ili 20 mg lizinopрила jednom dnevno, a pacijenti teški 50 kg ili više dobijali su ili 1,25 mg, 5 mg ili 40 mg lizinopрила jednom dnevno. Poslije dvije nedjelje lizinopril primjenjen jednom dnevno je snižavao krvni pritisak na dozno-zavisan način sa konzistentnom antihipertenzivnom efikasnošću u dozama većim od 1,25 mg.

Ovo dejstvo je potvrđeno u fazi obustave lijeka kada je dijastolni pritisak povećan za oko 9 mmHg više kod pacijenata koji su bili randomizovani na placebo u odnosu na pacijente koji su randomizovani na srednje i veće doze lizinopрила. Dozna zavisnost antihipertenzivnog dejstva lizinopрила bila je konzistentna u nekoliko demografskih podgrupa: starost, Tannerova faza, pol i rasa.

5.2. Farmakokinetički podaci

Lizinopril predstavlja oralni ACE inhibitor koji ne sadrži sulfhidrilne grupe.

Resorpcija

Poslije peroralnog davanja lijeka VITOPRIL najveće koncentracije u serumu postižu se u roku od oko 7 sati, iako postoji blagi trend sporijeg postizanja te koncentracije kod pacijenata koji imaju infarkt miokarda. Na osnovu koncentracije u urinu, prosječna resorpcija lizinopрила je oko 25% sa varijacijom među pacijentima 6-60% u doznom rasponu od 5-80 mg. Kod pacijenata koji imaju zastoj srca apsolutna bioraspoloživost je smanjena na 16%. Na resorpciju lizinopрила ne utiče hrana.

Distribucija

Lizinopril se ne vezuje za proteine u serumu osim za angiotenzin konvertujući enzim. U studijama na pacovima lizinopril je slabo prolazio krvnomoždanu barijeru.

Eliminacija

Lizinopril ne podliježe metaboličkim reakcijama i izlučuje se urinom u nepromijenjenom obliku. Poslije višekratnog doziranja efikasno poluvrijeme akumulacije od 12,6 sati. Klirens lizinopрила kod zdravih osoba je oko 50 ml/min. Smanjenje koncentracije u serumu pokazuje produženu terminalnu fazu koja ne doprinosi akumulaciji lijeka. Ova terminalna faza vjerovatno predstavlja zasićenje vezivanja za ACE i nije proporcionalno dozi.

Hepatična insuficijencija

Kod pacijenata koji imaju cirozu jetre resorpcija lizinopрила je smanjena za oko 30% (određeno prema koncentraciji u urinu), ali je koncentracija u krvi povećana za oko 50%, u poređenju sa zdravim dobrovoljcima, zbog smanjenog klirensa.

Renalna insuficijencija

Renalna insuficijencija smanjuje eliminaciju lizinopрила, koji se izlučuje preko bubrega, ali ovaj efekat postaje klinički značajan samo kad je brzina glomerularne filtracije manja od 30 ml/min. Kod blagog do umjerenog oštećenja bubrega (klirens kreatinina 30-80 ml/min) prosječna površina ispod krive povećana je za 13%, a kod značajnijeg oštećenja bubrega (klirens kreatinina 5-30 ml/min) za oko 4,5 puta.

Lizinopril se može ukloniti dijalizom. U toku hemodijalize koja traje 4 sata koncentracija lizinopрила u plazmi smanjuje se za oko 60% uz klirens dijalizom između 40 i 55 ml/min.

Zastoj srca

Pacijenti koji imaju zastoj srca su izloženiji lizinoprilu u odnosu na zdrave osobe jer je povećana površina ispod krive za oko 125%. Na osnovu koncentracije lizinopрила u urinu resorpcija kod pacijenata sa zastojem srca je smanjena za oko 16% u odnosu na zdrave osobe.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil lizinopрила je ispitivan kod 29 hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata starosti 6-16 godina sa brzinom glomerularne filtracije (GFR) većom od 30 ml/min/1,73 m². Poslije primjene doza od 0,1 do 0,2 mg/kg ravnotežno stanje koncentracija lizinopрила u plazmi dostiže se u toku 6 sati, a nivo resorpcije na osnovu prisustva lijeka u urinu bio je oko 28%. Ove vrijednosti su slične onima koje su prethodno dobijene kod odraslih. Vrijednosti PK i C_{max} kod djece u ovoj studiji bile su u skladu sa vrijednostima kod odraslih.

Pacijenti starijeg životnog doba

Kod pacijenata starijeg životnog doba određene su veće koncentracije lizinopрила u serumu i površina ispod krive za oko 60% u poređenju sa mladim pacijentima.

5.3. Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka

Pretklinička ispitivanja lizinopрила (opšta farmakologija, toksičnost poslije ponovljenog doziranja, genotoksičnost, karcinogenost) nisu ukazala da postoji značajan rizik za ljude. ACE inhibitori kao klasa ispoljavaju neželjena dejstva na kasniji fetalni razvoj zbog čega je dolazilo do smrti fetusa, kongenitalnih efekata, pri čemu su posebno uticali na lobanju. Opisani su fetotoksičnost, usporen intrauterini rast i promjene u *ductus arteriosus*. Navedeni toksični efekti na razvoj nastaju kao posljedica direktnog dejstva ACE inhibitora na fetalni renin-angiotenzin sistem i ishemije koja nastaje poslije hipotenzije kod majke, smanjenja fetalnog protoka krvi kroz placentu i nedostatka dopremanja kiseonika i hranljivih materija u fetus.

6. FARMACEUTSKE POJEDINOSTI

6.1. Lista ekscipijenasa

- Manitol
- Kalcijum hidrogen fosfat dihidrat
- Skrob kukuruzni
- Skrob preželatinizovani
- Koloidni anhidrovani silicijum dioksid
- Magnezijum stearat

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Tri (3) godine.

Lijek ne treba upotrebljavati poslije datuma označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati van domašaja djece.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Tablete su spakovane u blistere koji sadrže PVC/PVDC foliju i aluminijumsku foliju (po 30 tableta u pakovanju).

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Neupotrebljeni lijek se uništava prema važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18, Bad Vilbel
Njemačka

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18, Bad Vilbel
Njemačka

Hemofarm A.D. Vršac
Beogradski put bb, Južno Banatski
26300 Vršac
Srbija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

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

Vitopril, tableta, 30 x 5 mg: 04-07.3-2-2394/22 od 12.07.2023.
Vitopril, tableta, 30 x 10 mg: 04-07.3-2-2395/22 od 12.07.2023.
Vitopril, tableta, 30 x 20 mg: 04-07.3-2-2396/22 od 12.07.2023.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA : 01.07.2026.