

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Amicor 5 mg tablete
Amicor 10 mg tablete
Amicor 20 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Amicor 5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg lizinopрила (u obliku lizinopril dihidrata).

Amicor 10 mg tablete

Jedna tableta sadrži 10 mg lizinopрила (u obliku lizinopril dihidrata).

Amicor 20 mg tablete

Jedna tableta sadrži 20 mg lizinopрила (u obliku lizinopril dihidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Amicor 5 mg tablete

Okrugle, bijele tablete s razdjelnim urezom na jednoj strani.
Tablete se mogu razdijeliti na jednake doze.

Amicor 10 mg tablete

Okrugle, žute tablete s razdjelnim urezom na jednoj strani.
Tablete se mogu razdijeliti na jednake doze.

Amicor 20 mg tablete

Okrugle, blijedo roza do roza tablete s razdjelnim urezom na jednoj strani.
Tablete se mogu razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Amicor je lijek namijenjen za liječenje u odraslih i adolescenata starijih od 16 godina.

- **Liječenje hipertenzije**
- **Liječenje zatajivanja srca**
Liječenje simptomatskog zatajivanja srca.
- **Liječenje akutnog infarkta miokarda**
Kratkotrajno liječenje (6 tjedana) hemodinamski stabilnih bolesnika unutar 24 sata od pojave simptoma akutnog infarkta miokarda
- **Liječenje bubrežnih komplikacija šećerne bolesti**
Liječenje bubrežnih bolesti u hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom tipa 2 i početnom

nefropatijom (vidjeti dio 5.1.)

Amicor je indiciran i za liječenje hipertenzije u djece u dobi od 6 do 16 godina.

Amicor se može primjenjivati sam ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Amicor tablete treba uzeti oralno jedanput na dan, približno u isto vrijeme. Hrana ne utječe na apsorpciju lijeka.

Doziranje je individualno, ovisno o reakciji bolesnika na liječenje (vidjeti dio 4.4.)

Liječenje hipertenzije

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

Početna doza

Uobičajena preporučena početna doza iznosi 10 mg lizinopрила. U bolesnika s izraženom aktivnošću sustava renin-angiotenzin-aldosteron (posebice u bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom, manjkom volumena tekućine i/ili soli, dekompenzacijom srca ili s teškom hipertenzijom), nakon primjene početne doze lizinopрила može doći do značajnijeg pada krvnog tlaka. U takvih se bolesnika preporučuje početna doza od 2,5 mg (pola tablete od 5 mg) – 5 mg lizinopрила, uz pažljiv nadzor liječnika.

U bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega, liječenje treba započeti manjom dozom (vidjeti Tablicu 1).

Doza održavanja

Uobičajena doza održavanja je 20 mg lizinopрила, primijenjena jedanput na dan. Ako se za 2 do 4 tjedna ne postigne željeni terapijski učinak, doza lizinopрила može se povećati.

U dugotrajnim, kontroliranim kliničkim ispitivanjima lizinopрила najveća dozvoljena doza iznosila je 80 mg na dan.

Doziranje u bolesnika liječenih diureticima

Na početku liječenja lizinoprilom može se pojaviti simptomatska hipotenzija. To se češće javlja u bolesnika koji istodobno uzimaju diuretike. Preporučuje se oprez, budući da u ovih bolesnika može biti prisutan manjak volumena tekućine i/ili soli. Ako je moguće, liječenje diureticima treba prekinuti 2 - 3 dana prije uvođenja lizinopрила. U hipertenzivnih bolesnika u kojih se liječenje diureticima ne može prekinuti, liječenje lizinoprilom treba započeti dozom od 5 mg. Funkciju bubrega i razinu kalija u serumu treba redovito pratiti. Daljnje doziranje lizinopрила treba prilagoditi vrijednostima krvnog tlaka. Ako je potrebno, liječenje diuretikom može se nastaviti (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, doziranje lijeka određuje se prema vrijednostima klirens kreatinina, kao što je prikazano u Tablici 1.

Tablica 1. – Doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega

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

* Doziranje i učestalost primjene treba prilagoditi vrijednostima krvnog tlaka.

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

Primjena u pedijatrijskoj populaciji starosti 6-16 godina koja boluje od hipertenzije

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

U djece sa smanjenom funkcijom bubrega, potrebno je razmotriti primjenu manje početne doze ili povećanje razmaka između doza.

Liječenje zatajivanja srca

U liječenju bolesnika sa simptomatskim zatajivanjem srca, lizinopril treba primjenjivati kao dodatno liječenje s diureticima, i kada je primjereno, digitalisom ili beta-blokatorima. Početna doza lizinopрила može biti 2,5 mg (pola tablete od 5 mg), jedanput na dan, uz pažljivo praćenje početnog učinka na krvni tlak.

Dozu, zatim, treba povećavati:

- najviše po 10 mg
- u intervalima ne kraćim od 2 tjedna
- do najveće podnošljive doze za bolesnika, odnosno do najveće doze od 35 mg, jedanput na dan.

Prilagođavanje doze treba temeljiti na kliničkoj reakciji svakog pojedinog bolesnika.

U bolesnika s visokim rizikom za pojavu simptomatske hipotenzije kao npr. bolesnici s manjkom soli s hiponatrijemijom ili bez nje, hipovolemijom ili bolesnici koji primjenjuju visoke doze diuretika, prije početka liječenja lizinoprilom, ako je moguće, ova stanja treba regulirati.

Funkciju bubrega i razinu kalija u serumu treba pratiti (vidjeti dio 4.4.).

Akutni infarkt miokarda.

Bolesnici trebaju primati, prema potrebi, standardnu preporučenu terapiju kao što su trombolitici, acetilsalicilna kiselina i beta-blokatori. Intravenski ili transdermalni gliceriltrinitrat se može istovremeno primjenjivati s lizinoprilom.

Početna doza (prva tri dana nakon infarkta miokarda)

Liječenje lizinoprilom može započeti unutar 24 sata od pojave simptoma akutnog infarkta miokarda.

Liječenje ne smije započeti ako je sistolički krvni tlak niži od 100 mm Hg.

Početna oralna doza lizinopрила iznosi 5 mg, zatim 5 mg nakon 24 sata, 10 mg nakon 48 sati i nakon toga 10 mg, jedanput na dan.

Bolesnicima s niskim sistoličkim krvnim tlakom (120 mm Hg ili niži), na početku liječenja ili tijekom prva tri dana nakon infarkta miokarda, treba dati manju oralnu dozu – 2,5 mg (pola tablete od 5 mg) (vidjeti dio 4.4.).

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 80 ml/min), početnu dozu lizinopрила treba odrediti prema vrijednostima klirens kreatinina (vidjeti Tablicu 1).

Doza održavanja

Doza održavanja iznosi 10 mg, jedanput na dan. Ako se pojavi hipotenzija (sistolički krvni tlak ≤ 100 mm Hg), dozu održavanja treba smanjiti na 5 mg na dan, a po potrebi i na 2,5 mg (pola tablete od 5 mg). Ako hipotenzija potraje duže (sistolički krvni tlak < 90 mm Hg duže od jednog sata), liječenje lizinoprilom treba prekinuti.

Liječenje treba provoditi tijekom 6 tjedana, nakon čega treba izvršiti kontrolni pregled bolesnika. U bolesnika u kojih su se javili simptomi zatajivanja srca, treba nastaviti primjenu lizinopрила (vidjeti dio

4.2.)

Liječenje bubrežnih komplikacija šećerne bolesti

U hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom tipa 2 i početnom nefropatijom, doza lizinopрила od 10 mg, jedanput na dan, može se, po potrebi, povećati na 20 mg, jedanput na dan kako bi se postigle vrijednosti dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju ispod 90 mm Hg.

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min), početnu dozu lizinopрила treba odrediti prema vrijednostima klirens kreatinina (vidjeti Tablicu 1).

Pedijatrijska populacija

U djece starije od 6 godina koja boluju od hipertenzije postoje ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene lizinopрила, dok o primjeni u drugim indikacijama nema podataka (vidjeti dio 5.1.). Lizinopril nije preporučен u djece u drugim indikacijama osim u slučaju hipertenzije.

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

Primjena u starijih osoba

Rezultati kliničkih ispitivanja pokazala su da djelotvornost i sigurnost primjene lizinopрила ne ovise o dobi bolesnika. U starijih bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega, početnu dozu lizinopрила treba odrediti prema Tablici 1. Zatim, doziranje treba podesiti prema vrijednostima krvnog tlaka.

Primjena u bolesnika s presađenim bubregom

Nema kliničkih iskustava u primjeni lizinopрила u bolesnika kojima je nedavno presađen bubreg, zbog čega se njegova primjena u takvih bolesnika ne preporučuje.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na lizinopril ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na bilo koji drugi inhibitor konvertaze angiotenzina.
- Angioedem u anamnezi, povezan s ranijim uzimanjem ACE inhibitora.
- Hereditarni ili idiopatski angioedem.
- Istodobna primjena Amicora s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.4. i 4.6.).
- Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje lizinoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4. i 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Simptomatska hipotenzija

U hipertoničara bez komplikacija, simptomatska je hipotenzija rijetka. U hipertenzivnih bolesnika koji dobivaju lizinopril, vjerojatnost nastanka hipotenzije veća je ako su bolesnici hipovolemični, npr. zbog liječenja diureticima, prehrane s malo soli, dijalize, proljeva ili povraćanja ili imaju teški oblik hipertenzije ovisne o reninu (vidjeti dio 4.5. i 4.8.). Simptomatska je hipotenzija primijećena u bolesnika sa zatajivanjem srca i pratećim zatajivanjem bubrega ili bez njega. Pojava hipotenzije je najvjerojatnija u bolesnika s težim stupnjem zatajivanja srca, jer dobivaju veće doze diuretika Henleove petlje, imaju hiponatrijemiju ili oštećenu funkciju bubrega. Bolesnici s povećanim rizikom za nastanak simptomatske hipotenzije, pri uvođenju liječenja i prilagođavanju doza, moraju biti pod strogim liječničkim nadzorom. Slična se razmatranja odnose na bolesnike s ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnom bolesti u kojih prekomjerno sniženje krvnoga tlaka može izazvati infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj.

Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika treba položiti u ležeći položaj i ako je potrebno, treba mu dati intravensku infuziju fiziološke otopine. Prolazna hipotenzivna reakcija nije kontraindikacija za dalje

doze, koje se, obično, mogu dati bez teškoće, pošto se nakon ekspanzije volumena poveća krvni tlak.

U nekih bolesnika koji uz zatajivanje srca imaju normalne ili snižene vrijednosti krvnoga tlaka, pri liječenju lizinoprilom može se javiti dodatno sniženje krvnoga tlaka. Takav je učinak očekivan i obično nije razlog za prekid liječenja. U slučaju kada hipotenzija postane simptomatska, može biti potrebno smanjiti dozu lizinoprila ili prekinuti liječenje.

Hipotenzija pri akutnom infarktu miokarda

U bolesnika s akutnim infarktom miokarda ne smije se započeti liječenje lizinoprilom ako postoji rizik od daljnjeg ozbiljnog hemodinamskog pogoršanja nakon liječenja vazodilatatorom. To su bolesnici sa sistoličkim krvnim tlakom od 100 mm Hg ili nižim i bolesnici u kardiogenom šoku.

Tijekom prva tri dana od infarkta miokarda, dozu treba smanjiti ako je sistolički krvni tlak 120 mm Hg ili niži. Dozu održavanja treba smanjiti na 5 mg ili privremeno na 2,5 mg, ako je sistolički krvni tlak 100 mm Hg ili niži.

Ako hipotenzija potraje duže (sistolički krvni tlak <90 mm Hg duže od jednog sata), liječenje lizinoprilom treba prekinuti.

Aortna i mitralna stenoza/hipertrofijska kardiomiopatija

Kao i ostale ACE inhibitore, lizinopril je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s mitralnom valvularnom stenozom i opstrukcijom izlaznoga dijela lijeve klijetke kao što je aortna stenoza ili hipertrofijska kardiomiopatija.

Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min) početno doziranje lizinoprila treba prilagoditi ovisno o vrijednostima klirensa kreatinina (vidjeti Tablicu 1 i dio 4.2.), a kasnije prema reakciji bolesnika na liječenje. U takvih bolesnika razinu kalija i kreatinina potrebno je redovito pratiti.

Hipotenzija nastala na početku liječenja ACE inhibitorima u bolesnika sa zatajivanjem srca može uzrokovati daljnje pogoršanje funkcije bubrega. U tim je slučajevima prijavljeno akutno zatajivanje bubrega obično reverzibilno.

U nekih bolesnika s obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije solitarnog bubrega koji su bili liječeni ACE inhibitorima, primijećeno je povećanje razine ureje u krvi i razine kreatinina u serumu, obično reverzibilno nakon prekida liječenja. Veća je mogućnost da se to javi u bolesnika sa zatajivanjem bubrega. Rizik od pojave teškog oblika hipotenzije i zatajivanja bubrega povećan je ako je također prisutna renovaskularna hipertenzija. U takvih bolesnika liječenje treba započeti pod strogim nadzorom liječnika, nižom dozom i uz pažljivu titraciju doze. Budući da primjena diuretika može biti dodatni rizični faktor, njihovu primjenu potrebno je prekinuti i u prvim tjednima liječenja lizinoprilom pažljivo pratiti funkciju bubrega.

U nekih hipertenzivnih bolesnika bez izražene prethodno postojeće renovaskularne bolesti, javila su se obično blaga i prolazna povišenja razine ureje u krvi i kreatinina u serumu, naročito kod istodobne primjene lizinoprila i diuretika. Veća je mogućnost da se to javi u bolesnika s prethodno postojećom oštećenom funkcijom bubrega. U takvim slučajevima, može biti potrebno smanjiti dozu i/ili prekinuti liječenje diureticima i/ili lizinoprilom.

U bolesnika s akutnim infarktom miokarda liječenje lizinoprilom ne smije se uvoditi u bolesnika s dokazom disfunkcije bubrega, definirane koncentracijom serumskog kreatinina iznad 177 mikromola/l i/ili proteinurijom većom od 500 mg/24 sata. Ako tijekom liječenja lizinoprilom dođe do pogoršanja bubrežne funkcije (koncentracija kreatinina u serumu premašuje 265 mikromola/l ili je dvostruko veća od vrijednosti prije početka liječenja), liječnik treba razmotriti mogućnost prekida liječenja lizinoprilom.

Preosjetljivost/angioedem

U bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući i lizinopril, rijetko su prijavljeni slučajevi angioedema lica, udova, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa. To se može javiti bilo kada tijekom liječenja. U takvim slučajevima potrebno je odmah prekinuti primjenu lizinoprila, te započeti s odgovarajućim liječenjem i praćenjem, kako bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma prije otpusta bolesnika. Čak i u slučaju kada su otekline ograničene samo na jezik, bez respiratornog distresa, bolesnika je potrebno dugotrajno promatrati, budući da liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima može biti nedostavno.

Vrlo rijetko zabilježeni su smrtni slučajevi zbog angioedema povezanih s edemom ždrijela ili jezika. U bolesnika u kojih je zahvaćen jezik, glotis ili ždrijelo velika je vjerojatnost da će se javiti opstrukcija dišnih putova, naročito u bolesnika koji su imali kirurški zahvat na dišnim putovima. U takvim slučajevima moguća je potreba za primjenom adrenalina i/ili mjerama za osiguranje prohodnosti dišnih putova. Bolesnik treba ostati pod budnim medicinskim nadzorom do potpunog i održanog nestanka svih simptoma.

ACE inhibitori izazivaju angioedem u većoj mjeri u bolesnika crne rase nego u bolesnika drugih rasa.

Rizik od nastanka angioedema tijekom liječenja ACE inhibitorima veći je u bolesnika koji su u anamnezi imali angioedem neovisno o primjeni ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3.).

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

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

Anafilaktoidne reakcije u bolesnika na hemodijalizi

U bolesnika koji su dijalizirani visokoprotocnim (engl. "high-flux") membranama (npr. AN 69) i istodobno liječeni ACE inhibitorima zabilježene su anafilaktoidne reakcije. U takvih bolesnika treba uzeti u obzir upotrebu drugog tipa dijalizne membrane ili promjenu antihipertenzivnog liječenja drugom skupinom lijekova.

Anafilaktoidne reakcije tijekom afereze proteina niske gustoće (LDL-afereza)

Bolesnici koji su za vrijeme afereze lipoproteinom male gustoće (LDL) s dekstran sulfatom liječeni ACE inhibitorima, rijetko su doživjeli anafilaktoidne reakcije opasne po život. Takve se reakcije mogu izbjeći ako se prije svake afereze privremeno prekine liječenje ACE inhibitorom.

Desenzibilizacija

Bolesnici koji su liječeni ACE inhibitorima za vrijeme desenzibilizacije (npr. otrov opnokrilaca-*hymenoptera venom*) mogu doživjeti anafilaktoidne reakcije. Kod istih bolesnika, takve se reakcije izbjegavaju, ako se prije svake desenzibilizacije privremeno prekine liječenje ACE inhibitorom, ali se ponavljaju kod ponovnog uvođenja lijeka.

Zatajivanje jetre

Liječenje ACE inhibitorima vrlo rijetko je povezano sa sindromom koji počinje s kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam ovog sindroma nije jasan. U bolesnika u kojih se, tijekom liječenja lizinoprilom, javi žutica ili izrazito povećanje vrijednosti jetrenih enzima, potrebno je prekinuti liječenje i provoditi odgovarajuće medicinsko praćenje.

Neutropenija/agranulocitoza

Tijekom liječenja ACE inhibitorima zabilježene su pojave neutropenije/agranulocitoze, trombocitopenije i anemije. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih čimbenika rizika, neutropenija je rijetko primijećena. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilne nakon prekida liječenja ACE inhibitorom. Lizinopril treba davati izuzetno oprezno bolesnicima s kolagenom vaskularnom bolešću, bolesnicima na liječenju imunosupresivima, alopurinolom ili prokainamidom ili onima s kombinacijom ovih čimbenika, posebice ako već postoji oštećenje funkcije bubrega. Neki od ovih bolesnika razvili su ozbiljne infekcije, koje su u nekim slučajevima bile otporne na intenzivno liječenje antibioticima. Ako se u takvih bolesnika primjenjuje lizinopril, preporučuje se periodičko praćenje broja bijelih krvnih stanica, a bolesnika uputiti da prijavi bilo kakav znak infekcije.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

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

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

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

Rasa

ACE inhibitori izazivaju angioedem u većoj mjeri u bolesnika crne rase nego u bolesnika drugih rasa. Poput ostalih ACE inhibitora, lizinopril može manje učinkovito snižavati krvni tlak u bolesnika crne rase nego ostalih rasa, možda zbog veće prevalencije stanja s niskom razinom renina među hipertenzivnom populacijom crne rase.

Kašalj

Kašalj je zabilježen uz primjenu ACE inhibitora. Karakteristično je da je kašalj neproduktivan, perzistentan i prestaje nakon prekida liječenja. U diferencijalnoj dijagnostici kašlja mora se uzeti u obzir i mogućnost da je kašalj posljedica liječenja ACE inhibitorima.

Kirurgija/anestezija

U bolesnika koji se podvrgavaju većem kirurškom zahvatu ili pri anesteziji sredstvima koja uzrokuju hipotenziju, lizinopril može blokirati stvaranje angiotenzina II, koji je posljedica kompenzatornoga oslobađanja renina. Ako nastupi hipotenzija čiji se nastanak pripisuje opisanome mehanizmu ona se može korigirati ekspanzijom volumena krvi.

Hiperkalijemija

U nekih su bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući i lizinopril, opažene povišene razine kalija u serumu. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, sa šećernom bolešću i/ili bolesnika koji uzimaju diuretike koji štede kalij, nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), te one koje uzimaju druge lijekove koji povisuju razinu kalija u serumu (npr. heparin, kotrimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol, antagonisti aldosterona i blokatori angiotenzinskih receptora), može doći do hiperkalijemije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5.).

Bolesnici sa šećernom bolešću

U dijabetičara koji se liječe oralnim antidijabeticima ili inzulinom, potrebno je pažljivo kontrolirati glikemiju tijekom prvih mjesec dana liječenja ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.5.).

Litij

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

Trudnoća i dojenje

Primjena ACE inhibitora ne smije se započeti tijekom trudnoće. Ako se nastavak liječenja ACE inhibitorom ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na neki drugi antihipertenziv koji ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći.

Kada se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorom potrebno je odmah prekinuti te, ako je potrebno, započeti liječenje drugim antihipertenzivnim lijekom (vidjeti dio 4.3. i 4.6.).

Ne preporučuje se primjena lizinoprila tijekom dojenja.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Diuretici

Kada se diuretik dodaje u terapiju bolesnicima koji primaju lizinopril, antihipertenzivni učinak se obično zbraja. Bolesnici koji se već liječe diureticima, a pogotovo oni koji su nedavno počeli uzimati diuretike, mogu povremeno iskusiti prekomjerni pad krvnog tlaka kada im se u terapiju doda lizinopril. Mogućnost pojave simptomatske hipotenzije s lizinoprilom može se minimalizirati ako se prekine primjena diuretika prije uvođenja lizinoprila (vidjeti dio 4.2. i 4.4.).

Dodaci kalija, diuretici koji štede kalij ili nadomjesci soli koje sadrže kalij

Iako je tijekom kliničkih ispitivanja razina kalija obično bila u granicama normalnih vrijednosti, u nekih se bolesnika javila hiperkalijemija. Čimbenici rizika za pojavu hiperkalijemije uključuju insuficijenciju bubrega i šećernu bolest. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koje sadrže kalij mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu. Primjena dodatka kalija, diuretika koji štede kalij ili nadomjestaka soli koje sadrže kalij, osobito u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega, može dovesti do značajnog povećanja razine kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se lizinopril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija lizinoprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu. Ako se lizinopril primjenjuje s diuretikom koji troši kalij, hipokalijemija uzrokovana diureticima može se ublažiti.

Ciklosporin

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

Heparin

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

Litij

Kod istodobne primjene litija i ACE inhibitora opisana su reverzibilna povećanja razine litija u serumu i njegove toksičnosti. Istodobna primjena tiazidskih diuretika može povećati rizik od toksičnosti litija i pojačati ACE inhibitorima već povećanu toksičnost litija. Ne preporučuje se primjena lizinoprila s litijem, osim ako je to nužno, pri čemu treba pažljivo pratiti razinu litija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIDs), uključujući acetilsalicilnu kiselinu ≥ 3 g/dan

Kronična primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (npr. acetilsalicilatna kiselina primijenjena u dozama za protuupalno liječenje, COX-2 inhibitori i neselektivni nesteroidni protuupalni lijekovi) može smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIDs) i ACE inhibitori djeluju aditivno na povećanje razine kalija u serumu te mogu uzrokovati slabljenje

bubrežne funkcije. Ti su učinci obično reverzibilni. U rijetkim slučajevima, može nastati akutno zatajivanje bubrega, posebice u bolesnika s poremećajima bubrežne funkcije, kao što su starije ili dehidrirane osobe. Bolesnika treba dovoljno hidrirati, a posebnu pažnju treba posvetiti praćenju funkcije bubrega na početku njihove istodobne primjene te povremeno nakon toga.

Zlato

Nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije uključujući crvenilo uz osjećaj vrućine, mučninu, omaglicu i hipotenziju, koji mogu biti vrlo teški) nakon parenteralne primjene zlata (npr. natrijev aurotiomalat) češće su prijavljene u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

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

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Istodobna primjena antihipertenzivnih lijekova može pojačati hipotenzivni učinak lizinopрила. Istodobna primjena s gliceriltrinitratom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima može još više sniziti krvni tlak.

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetiци

Istodobna primjena ACE inhibitora i tricikličkih antidepresiva, antipsihotika ili nekih anestetika može rezultirati daljnjim sniženjem vrijednosti krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4.).

Simptomimetici

Simptomimetici mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora.

Antidijabetici

Epidemiološka ispitivanja ukazuju da istodobna primjena ACE inhibitora i antidijabetika (inzulina, oralnih hipoglikemika) može uzrokovati jače sniženje vrijednosti glukoze u krvi uz rizik od pojave hipoglikemije. Čini se da je nastup ovog fenomena vjerojatniji tijekom prvih tjedana kombiniranog liječenja te u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici, beta-blokatori, nitrati

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

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

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

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena ACE-inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.). Primjena ACE-inhibitora u drugom i trećem tromjesečju trudnoće je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

Epidemiološki dokazi povezani sa rizikom od teratogenosti nakon izlaganja ACE – inhibitorima u prvom tromjesečju trudnoće ne dopuštaju konačan zaključak; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Ako se nastavak liječenja ACE-inhibitorom ne smatra neophodnim, bolesnicama

koje planiraju trudnoću treba zamijeniti postojeću terapiju drugim antihipertenzivom koji ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći.

Kad se ustanovi trudnoća, potrebno je odmah prekinuti liječenje ACE-inhibitorom te po potrebi uvesti zamjensku terapiju.

Poznato je da izlaganje ACE-inhibitora u drugom i trećem tromjesečju u ljudi uzrokuje fetotoksičnost (oslabljena bubrežna funkcija, oligohidramnija, usporena osifikacija lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajivanje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija). (Vidjeti dio 5.3.).

Ukoliko je došlo do izlaganja ACE-inhibitorima od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lubanje.

Novorođenčad čije su majke uzimale ACE-inhibitore potrebno je pažljivo motriti kako bi se uočili znakovi moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Dojenje

Budući da nema dostupnih podataka o primjeni lizinoprila tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena u tom razdoblju, te se preferira liječenje drugim antihipertenzivom koji ima bolje određen sigurnosni profil za primjenu tijekom dojenja, osobito ukoliko se doji novorođenče ili nedonošče.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Potrebno je uzeti u obzir da se tijekom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima povremeno može javiti omaglica ili umor.

4.8. Nuspojave

Sljedeće nuspojave zabilježene su i prijavljene tijekom liječenja lizinoprilom i drugim ACE inhibitorima, a prema učestalosti pojavljivanja definirane su kao: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$) ili nepoznate (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			snižene razine hemoglobina i hematokrita	depresija koštane srži, anemija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza (vidjeti dio 4.4.) hemolitična anemija, limfadenopatija, autoimuna bolest	
Endokrini poremećaji			sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. SIADH - <i>syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion</i>)		
Poremećaji metabolizma i				hipoglikemija	

prehrane					
Psihijatrijski poremećaji		promjene raspoloženja	mentalna konfuzija		simptomi depresije
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, glavobolja	parestezije, vrtoglavica, promjena okusa, smetnje spavanja	poremećaj njuha		sinkopa
Srčani poremećaji		palpitacije, tahikardija			
Krvožilni poremećaji	ortostatski učinci (uključujući hipotenziju)	infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj, vjerojatno kao posljedica prekomjerne hipotenzije u bolesnika s visokim rizikom (vidjeti dio 4.4.), Raynaudov fenomen			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj	rinitis		bronhospazam, sinusitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija	
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, povraćanje	mučnina, abdominalni bolovi, indigestija	suha usta	pankreatitis, intestinalni angioedem, hepatitis (hepatocelularni ili kolestatski), žutica, zatajivanje jetre (vidjeti dio 4.4.)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, svrbež	urtikarija, alopecija, psorijaza, reakcije preosjetljivosti/angioedem: angioedem lica, udova, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa (vidjeti dio 4.4.)	znojenje, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, eritema multiforme, kožni pseudolimfom	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	disfunkcija bubrega		uremija, akutno zatajivanje bubrega	oligurija/anurija	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		impotencija	ginekomastija		

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, astenija			
Pretrage		povišene razine ureje u krvi, povišene razine kreatinina u serumu, povećane vrijednosti jetrenih enzima, hiperkalijemija	povećane razine bilirubina u serumu, hiponatrijemija		

Može se javiti kompleks simptoma koji može uključiti jedan ili više slijedećih simptoma: vrućicu, vaskulitis, mijalgiju, artralgijsku/artritis, pozitivna antinuklearna antitijela (ANA), povišenu sedimentaciju eritrocita, eozinofiliju i leukocitozu, osip, fotoosjetljivost ili druge dermatološke pojave.

Podaci o sigurnosti primjene iz kliničkih studija sugeriraju da pedijatrijski bolesnici s hipertenzijom obično dobro podnose lizinopril i da je sigurnosni profil u toj dobnoj skupini usporediv sa sigurnosnim profilom kakav je utvrđen kod odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Malo je podataka o predoziranju lizinoprilom u ljudi. Simptomi predoziranja ACE inhibitorima mogu biti hipotenzija, cirkulacijski šok, poremećaj ravnoteže elektrolita, zatajivanje bubrega, hiperventilacija, tahikardija, bradikardija, palpitacije, omaglica, anksioznost i kašalj.

Liječenje

Preporučuje se primjena intravenske infuzije fiziološke otopine. Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika treba postaviti u položaj za liječenje šoka. Ako je dostupno, može se primijeniti liječenje infuzijom angiotenzina II i/ili intravenskim katekolaminima.

Ako je od predoziranja proteklo kratko vrijeme, potrebno je poduzeti mjere za uklanjanje lizinoprila (izazvati povraćanje, isprati želudac, primijeniti adsorbense i natrijev sulfat).

Lizinopril se iz krvotoka može odstraniti hemodijalizom (vidjeti dio 4.4.) Elektrostimulator srca (pacemaker) indiciran je pri bradikardiji otpornoj na liječenje.

Treba često pratiti vitalne znakove te razine elektrolita i kreatinina u serumu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; ACE inhibitori, čisti
ATK-oznaka: C09AA03

Mehanizam djelovanja

Lizinopril je inhibitor peptidilne dipeptidaze, enzima angiotenzinske pretvorbe (angiotenzinska konvertaza – ACE), koji katalizira pretvorbu angiotenzina I u presornu tvar angiotenzin II.

Angiotenzin II potiče lučenje aldosterona iz kore nadbubrežnih žlijezda.

Zbog inhibicije ACE smanjuje se razina angiotenzina II u plazmi, povećava plazmatska aktivnost renina i smanjuje izlučivanje aldosterona, što može biti uzrok povećane koncentracije kalija u serumu.

Farmakodinamički učinci

Iako se ocjenjuje da je antihipertenzivni učinak lizinoprila prvenstveno posljedica kočenja sustava renin-angiotenzin-aldosteron, koji ima glavnu ulogu u reguliranju krvnoga tlaka, lizinopril djeluje antihipertenzivno i u hipertenzivnih bolesnika s niskom razinom renina u plazmi.

ACE je istovjetna kininazi II, enzimu koji razgrađuje bradikinin. Tako i lizinopril može kočiti razgradnju bradikinina, koji je vrlo učinkovit vazodepresorni polipeptid. Eventualna uloga povećanih vrijednosti bradikinina u plazmi kod terapijskog učinka lizinoprila još nije objašnjena.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinak lizinoprila na smanjenje smrtnosti i obolijevanja u bolesnika sa zatajivanjem srca ispitan je uspoređivanjem visokih doza (32,5 mg ili 35 mg jedanput na dan) i niskih doza (2,5 mg ili 5 mg jedanput na dan). Ispitivanje je uključilo 3164 bolesnika liječenih u prosjeku 46 mjeseci.

U bolesnika koji su liječeni visokim dozama lizinoprila smanjen je rizik od ukupne smrtnosti i hospitalizacije za 12 % ($p=0,002$), a za 8 % ($p=0,036$) je smanjen rizik od ukupne smrtnosti i hospitalizacije bolesnika zbog kardiovaskularnih razloga, u usporedbi sa skupinom bolesnika koji su primali niske doze lizinoprila. Rizik od ukupne smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka bio je za 8 % manji ($p=0,128$), a rizik od smrtnosti zbog kardiovaskularnih bolesti bio je za 10 % manji ($p=0,073$). Na temelju naknadne analize, broj hospitaliziranih bolesnika zbog zatajivanja srca, liječenih visokim dozama lizinoprila, bio je smanjen za 24 % ($p=0,002$) u usporedbi s onima liječenima niskim dozama. Smanjenje simptoma bilo je slično u bolesnika liječenih visokim ili niskim dozama lizinoprila.

Rezultati ispitivanja pokazali su da je učestalost i vrsta nuspojava bila slična u obje skupine ispitanika. Predvidljive nuspojave, poput hipotenzije ili poremećaja bubrežne funkcije, mogle su se otkloniti, te su rijetko bile razlog prekida liječenja. Kašalj je bio rjeđi u bolesnika liječenih visokim dozama lizinoprila nego u onih liječenih niskim dozama.

U ispitivanju GISSI-3, u kojemu je upotrijebljena 2x2 faktorska analiza za usporedbu učinaka lizinoprila i gliceriltrinitrata primjenjivanih pojedinačno ili zajedno tijekom 6 tjedana, lizinopril je u odnosu na kontrolnu skupinu u kojoj je bilo 19394 bolesnika liječenih unutar 24 sata nakon pojave simptoma akutnog infarkta miokarda, smanjio rizik od smrtnosti za 11 %, što je statistički značajno ($2p=0,03$). Smanjenje rizika u skupini liječenoj gliceriltrinitratom nije bilo značajno, ali je u skupini koja je uzimala istodobno lizinopril i gliceriltrinitrat 17 % smanjenje rizika od smrtnosti bilo statistički značajno u usporedbi s kontrolnom skupinom ($2p=0,02$). Značajno smanjenje rizika od ukupne smrtnosti i smanjene funkcije srca zapažene su u podskupinama starijih osoba (starijih od 70 godina) i žena, koji su unaprijed definirani kao bolesnici s velikim rizikom od smrtnosti.

U svih bolesnika, kao i u visokorizičnoj skupini liječenih samo lizinoprilom ili istodobno s gliceriltrinitratom tijekom 6 tjedana, povoljni su rezultati bili vidljivi još 6 mjeseci nakon liječenja, što upućuje na preventivni učinak lizinoprila. Kao što se može očekivati kod liječenja bilo kojim vazodilatatorom, u liječenju lizinoprilom češće su primijećene hipotenzija i poremećaji funkcije bubrega, što nije imalo za posljedicu proporcionalno povećanje smrtnosti.

U dvostruko slijepom randomiziranom, multicentričnom ispitivanju u kojemu su se uspoređivali lizinopril i antagonisti kalcijevih kanala u 335 hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom tipa 2 i s početnom nefropatijom s mikroalbuminurijom, lizinopril je u dozama 10 – 20 mg, jedanput na dan tijekom 12 mjeseci smanjio sistolički tlak za 13 mm Hg, a dijastolički tlak za 10 mm Hg i albuminuriju za 40 %.

U usporedbi s antagonistima kalcijevih kanala, koji su imali sličan antihipertenzivni učinak, u bolesnika liječenih lizinoprilom postignuto je značajnije smanjenje albuminurije. To pokazuje da uz

hipotenzivni učinak, lizinopril svojim inhibitornim učinkom na ACE smanjuje mikroalbuminuriju izravnim učinkom na bubrežno tkivo.

Lizinopril ne utječe na vrijednosti glukoze u krvi, jer ne mijenja značajno razinu glikoliziranog hemoglobina (HbA1c).

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Lizinopril je ACE inhibitor bez sulfhidrilne skupine, namijenjen za oralnu primjenu.

Apsorpcija

Nakon oralne primjene lizinopрила, vršna se koncentracija u serumu postiže približno za 7 sati, nešto kasnije u bolesnika s akutnim infarktom miokarda. Na temelju određivanja u mokraći, ocjenjuje se da je apsorpcija lizinopрила iz oralnih pripravaka (5 – 80 mg) približno 25 %; individualne razlike su od 6 – 60 %. U bolesnika sa zatajavanjem srca, apsolutna je bioraspoloživost smanjena za približno 16 %. Hrana ne utječe na apsorpciju lizinopрила.

Distribucija

Lizinopril se ne veže na bjelančevine u serumu, osim za cirkulirajući enzim konvertaze angiotenzina (ACE). Istraživanja na štakorima pokazuju da lizinopril slabo prolazi kroz krvno-moždanu pregradu.

Eliminacija

Lizinopril se ne metabolizira te se u nepromijenjenom obliku izlučuje mokraćom. Nakon višekratnog doziranja, poluvrijeme kumulacije lizinoprila je 12,6 sati. Klirens lizinoprila u zdravih osoba iznosi oko 50 ml/min.

Pad koncentracije lijeka u serumu je u svojoj završnoj fazi usporen, što ne dovodi do nakupljanja lijeka. Ta završna faza vjerojatno je odraz zasićenja vezanja na ACE i nije razmjerna dozi.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

U usporedbi sa zdravim osobama, u bolesnika sa cirozom jetre smanjena je apsorpcija lizinoprila (oko 30 %, određena u mokraći), a povećana je biodostupnost (oko 50 %) zbog smanjenog klirensa.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, izlučivanje lizinoprila mokraćom je smanjeno, što je klinički značajno samo kada je veličina glomerulske filtracije manja od 30 ml/min. Pri blagom do umjereno teškom poremećaju funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 – 80 ml/min) srednja je vrijednost površine ispod krivulje (AUC) povećana za 13 %, dok se u bolesnika s teško poremećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 5 – 30 ml/min) srednja vrijednost AUC povećava 4,5 puta.

Lizinopril se može odstraniti dijalizom. Tijekom 4-satne hemodijalize, koncentracija lizinoprila u plazmi smanjuje se za prosječno 60 %, uz klirens dijalize između 40 i 55 ml/min.

Bolesnici sa zatajivanjem srca

U usporedbi sa zdravim osobama, u bolesnika sa zatajivanjem srca, izloženost lizinoprilu je veća (povećanje AUC za prosječno 125 %), a apsorpcija je smanjena za približno 16 % (određeno u mokraći).

Pedijatrijska populacija

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

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

Starije osobe

U starijih osoba, razine lizinoprila u krvi i vrijednosti AUC (povećanje za približno 60 %) veće su u usporedbi s vrijednostima u mlađih osoba.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Pokazalo se da su ACE inhibitori, kao skupina, fetotoksični u dobi kasnog razvoja fetusa (uzrokuju smrt fetusa, urođene mane, posebice lubanje). Postoje izvješća o fetotoksičnosti, zaostalom intrauterinom rastu i otvorenom arterijskom duktusu. Misli se da su razvojni poremećaji djelomično posljedica izravnog učinka ACE inhibitora na sustav renin-angiotenzin fetusa, zatim posljedica ishemijske nastale zbog hipotenzije majke te smanjena fetalno-placentarna cirkulacija krvi i opskrba fetusa kisikom i hranjivim tvarima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

- kalcijev hidrogenfosfat dihidrat,
- manitol,
- kukuruzni škrob,
- škrob, prethodno geliran,
- magnezijev stearat,
- talk,
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni,
- željezov oksid, žuti (E 172) – samo Amicor 10 mg tablete i Amicor 20 mg tablete
- željezov oksid, crveni (E 172) – samo Amicor 20 mg tablete.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20, 30 ili 60 tableta u PVC/Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amicor 5 mg tablete: HR-H-298463063

Amicor 10 mg tablete: HR-H-050138283

Amicor 20 mg tablete: HR-H-145703357

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. siječnja 2006. (20 tableta)/03. studenog 2006. (30 tableta, 60 tableta)

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. listopada 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13.05.2020.