

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Skopryl 10 mg tablete
Skopryl 20 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Skopryl 10 mg tablete

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

Skopryl 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

Skopryl 10 mg tablete

Okrugle, bikonveksne tablete promjera približno 9 mm, jednoliko blijedo žute boje s urezom na jednoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Skopryl 20 mg tablete

Okrugle, bikonveksne tablete promjera približno 9 mm, jednoliko oker-ružičaste boje s urezom na jednoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

Lizinopril se primjenjuje u liječenju hipertenzije.

Zatajenje srca

Lizinopril se primjenjuje u liječenju simptomatskog zatajenja srca.

Akutni infarkt miokarda

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

Renalne komplikacije šećerne bolesti

Lizinopril se primjenjuje u liječenju bubrežnih komplikacija u hipertoničara s dijabetesom tipa 2 i početnom nefropatijom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Hipertenzija

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

Početna doza

U bolesnika s hipertenzijom preporučuje se liječenje započeti dozom od 10 mg na dan. U bolesnika sa snažnijom aktivacijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron (posebice onih s renovaskularnom hipertenzijom, deplecijom soli i/ili volumena krvi, dekompenzacijom srca ili teškom hipertenzijom) može nakon primjene početne doze doći do značajnog pada krvnog tlaka. U tih je bolesnika preporučena početna doza lizinopрила 2,5 mg/dan do 5 mg/dan, a terapiju treba započeti pod pažljivim nadzorom liječnika. Liječenje treba započeti manjom dozom i u bolesnika sa zatajenjem bubrega (vidjeti Tablicu 1.).

Doza održavanja

Uobičajena učinkovita doza održavanja je 20 mg, primijenjena kao jednokratna dnevna doza. U nekih je bolesnika za postizanje optimalnih vrijednosti krvnog tlaka potrebno 2 do 4 tjedna terapije. Ako nije postignut zadovoljavajući terapijski učinak, dozu treba postupno povećavati. Maksimalna doza lizinopрила koja se primjenjivala tijekom dugotrajnih kontroliranih kliničkih ispitivanja iznosila je 80 mg na dan.

Bolesnici koji uzimaju diuretike

Na početku liječenja lizinoprilom može doći do pojave simptomatske hipotenzije; ona je vjerojatnija u bolesnika koji uzimaju diuretike. Stoga treba biti oprezan, s obzirom na to da ti bolesnici mogu imati smanjeni volumen tekućine i/ili soli. Po mogućnosti, primjenu diuretika treba prekinuti 2 do 3 dana prije početka liječenja lizinoprilom. U hipertenzivnih bolesnika u kojih primjenu diuretika nije moguće prekinuti, liječenje lizinoprilom treba započeti dozom od 5 mg na dan. Potrebno je kontrolirati funkciju bubrega te vrijednosti kalija u serumu. Daljnje doziranje treba prilagoditi vrijednostima krvnog tlaka. U slučaju potrebe može se ponovo započeti s primjenom diuretika (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

Doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega treba prilagoditi na temelju vrijednosti klirensa kreatinina kao što je prikazano u Tablici 1.

Tablica 1. Prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

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

* Doziranje i/ili učestalost primjene treba prilagoditi u skladu s vrijednostima krvnog tlaka
Doza se može povećavati sve dok se ne uspostavi kontrola krvnog tlaka ili do najviše 40 mg na dan.

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

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

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

Zatajenje srca

U bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca lizinopril se treba primjenjivati zajedno s diureticima te, ako je potrebno, digitalisom ili beta-blokatorima. Početna doza, koja se mora primijeniti pod liječničkim nadzorom kako bi se odredio početni učinak na krvni tlak, iznosi 2,5 mg jednom na dan. Kasnije se doza može povećavati na sljedeći način:

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

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

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

Akutni infarkt miokarda

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

Početna doza (prva 3 dana nakon infarkta miokarda)

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

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

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

Doza održavanja

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

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

Bolesnici u kojih se razviju simptomi zatajenja srca trebaju nastaviti s primjenom lizinoprila (vidjeti doziranje kod zatajenja srca).

Renalne komplikacije šećerne bolesti

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

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

Pedijatrijska populacija

U djece starije od 6 godina koja boluju od hipertenzije postoje ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti primjene lizinoprila, dok o primjeni u drugim indikacijama nema podataka (vidjeti dio 5.1). Ne preporučuje se primjena lizinoprila u djece u drugim indikacijama osim hipertenzije.

Lizinopril se ne primjenjuje u djece u dobi od 0 do 6 godina ili u djece s teškim oštećenjem bubrega (GFR<30 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dio 5.2).

Stariji bolesnici

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

Bolesnici s transplantiranim bubregom

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

Doza od 2,5 mg ne može se postići lomljenjem tableta Skopryl od 10 i 20 mg. Stoga se podaci o dozi od 2,5 mg navode samo radi informacije.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

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

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

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, ili na bilo koji drugi lijek iz skupine ACE-inhibitora.
- Angioedem u anamnezi povezan s ranijim uzimanjem nekog od ACE-inhibitora.
- Hereditarni ili idiopatski angioedem.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Istodobna primjena Skopryla s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje lizinoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Simptomatska hipotenzija

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

Slična pravila vrijede i za bolesnike s ishemičnom bolešću srca ili cerebrovaskularnom bolešću u kojih pretjerani pad krvnog tlaka može dovesti do srčanog infarkta ili cerebrovaskularnog inzulata.

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

U nekih bolesnika sa zatajenjem srca koji imaju normalan ili nizak krvni tlak, može doći do dodatnog sniženja krvnog tlaka pri primjeni lizinoprila. Takav je učinak očekivan i obično nije razlog za prekid liječenja. U slučaju kad hipotenzija postane simptomatska, može biti potrebno smanjiti dozu lijeka ili prekinuti liječenje lizinoprilom.

Hipotenzija pri akutnom infarktu miokarda

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

Stenoza aortalne i mitralne valvule/hipertrofična kardiomiopatija

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

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min), početnu dozu lizinoprila treba uskladiti s vrijednostima klirensa kreatinina (vidjeti Tablicu 1.), a kasnije s vrijednostima krvnog tlaka. Praćenje razine kalija i kreatinina u serumu je dio uobičajenog postupka kod tih bolesnika.

U bolesnika sa zatajenjem srca pojava hipotenzije nakon uvođenja ACE-inhibitora može dovesti do daljnjeg oštećenja funkcije bubrega. U takvim je slučajevima opisano i akutno zatajenje bubrega, obično reverzibilno.

U nekih bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije solitarnog bubrega koji su bili liječeni inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima, uočen je porast ureje i kreatinina u serumu, obično reverzibilan nakon prestanka liječenja. Ovo je posebno često u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Ako istodobno postoji i renovaskularna hipertenzija, postoji povećani rizik od teške hipotenzije i zatajenja bubrega. U tih je bolesnika potrebno liječenje započeti pod liječničkim nadzorom, niskim dozama lizinoprila te pažljivo prilagođavati dozu. Budući da istodobna primjena diuretika može doprinijeti razvoju gore navedenog stanja, terapiju diureticima treba prekinuti te pažljivo kontrolirati funkciju bubrega tijekom prvih tjedana primjene lizinoprila.

U nekih bolesnika s hipertenzijom, bez očitih znakova već postojeće bolesti krvnih žila bubrega, uočen je porast ureje u krvi i serumskog kreatinina, uglavnom blag i prolazan, naročito kada je lizinopril primjenjivan istodobno s diureticima. Ta je pojava vjerojatnija u bolesnika s već postojećim poremećajem funkcije bubrega. Može biti potrebno smanjenje doze i/ili prekid primjene diuretika i/ili lizinoprila.

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

Preosjetljivost/angioedem

Angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili grkljana uočen je rijetko u bolesnika koji su liječeni inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima, uključujući lizinopril. To se može dogoditi bilo kada tijekom liječenja. U tom slučaju liječenje lizinoprilom treba sto prije prekinuti i odgovarajuće pratiti bolesnika do potpunog povlačenja simptoma. Čak i u slučajevima u kojima je otok ograničen samo na lice i usne, bez respiratornih poremećaja, bolesnik se mora pažljivo nadzirati do povlačenja simptoma budući da primjena antihistaminika i kortikosteroida može biti nedovoljna. Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi smrtnog ishoda kod angioneurotskog edema udruženog s edemom grkljana. U bolesnika u kojih su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan može doći do opstrukcije dišnih puteva, posebice u onih koji su ranije imali neki kirurški zahvat u području dišnih puteva. Takvi

slučajevi zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć koja uključuje primjenu adrenalina i/ili mjere za osiguranje prohodnosti dišnih puteva. Ti bolesnici moraju biti pod stalnim liječničkim nadzorom sve dok ne dođe do potpunog povlačenja simptoma.

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

Bolesnici koji u anamnezi navode podatak o angioedemu koji nije bio povezan s uzimanjem ACE-inhibitora, mogu imati povećani rizik od razvoja angioedema za vrijeme trajanja liječenja ACE-inhibitorom (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 lizinopрила. Liječenje lizinoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

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

Anafilaktoidna reakcija u bolesnika na hemodijalizi

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

Anafilaktoidna reakcija za vrijeme afereze lipoproteina male gustoće (LDL)

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

Desenzibilizacija

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

Zatajenje jetre

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

Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija opisane su u bolesnika koji su dobivali ACE-inhibitore. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega bez drugih komplikacija, neutropenija se javlja rijetko. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilne nakon prekida primjene lijeka. Lizinopril se mora s posebnim oprezom primjenjivati u bolesnika s kolagenom bolešću krvnih žila, u onih koji dobivaju imunosupresivnu terapiju, odnosno koji su na terapiji alopurinolom ili prokainamidom te u bolesnika koji imaju kombinaciju spomenutih čimbenika rizika, posebice ako je funkcija bubrega otprije poremećena. Neki od tih bolesnika razvili su teške infekcije, koje u nekim slučajevima nisu reagirale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ako se lizinopril primjenjuje u takvih bolesnika, preporučuje se periodičko praćenje broja leukocita, a bolesnike se mora upozoriti da liječnika obavijeste o svakom znaku moguće infekcije.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije 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

U bolesnika crne rase učestalost pojavljivanja angioedema povezanog s primjenom ACE-inhibitora je veća u odnosu na pripadnike drugih rasa.

Kao i ostali ACE-inhibitori, lizinopril može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase, možda zbog veće prevalencije hipertenzije povezane s niskom razinom renina u hipertenzivnih bolesnika crne rase.

Kašalj

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

Kirurški zahvat/anestezija

U bolesnika koji su podvrgnuti većem kirurškom zahvatu ili tijekom anestezije preparatima koji izazivaju hipotenziju, lizinopril može sekundarno blokirati stvaranje angiotenzina II uslijed kompenzacijskog oslobađanja renina.

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

Kalij u serumu

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

Ako se istodobna primjena navedenih lijekova smatra primjerenom, preporučuje se redovito praćenje razine kalija u serumu (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici sa šećernom bolešću

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

Litij

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

Trudnoća

Ne smije se započeti s primjenom lizinoprila tijekom trudnoće. Osim ako je za zdravlje bolesnica presudan nastavak liječenja ACE-inhibitorom, pri planiranju trudnoće trebalo bi terapiju zamijeniti s nekim drugim antihipertenzivom koji ima potvrđen profil neškodljivosti tijekom primjene u trudnoći. Kada se ustanovi trudnoća, liječenje ACE-inhibitorima treba odmah prekinuti te prema mogućnosti uvesti zamjensko liječenje nekim drugim antihipertenzivom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Diuretici

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

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

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

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

Iako se razina kalija kretala u granicama normalnih vrijednosti, u nekih je bolesnika liječenih lizinoprilom došlo do hiperkalijemije.

Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij, osobito u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega, mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se lizinopril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija lizinoprila s navedenim lijekovima ne preporučuje.

Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu. (vidjeti dio 4.4).

Ako se lizinopril primjenjuje istodobno s diureticima koji ne štede kalij, može doći do ublažavanja hipokalijemije uzrokovane takvim diureticima.

Ciklosporin

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

Heparin

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

Litij

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

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

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

Zlato

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

Drugi antihipertenzivni lijekovi

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

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija 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).

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetiци

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

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu umanjiti antihipertenzivni učinak ACE-inhibitora.

Antidijabetici

Epidemiološka ispitivanja su pokazala da istodobna primjena ACE-inhibitora i antidijabetika (inzulina ili oralnih antidijabetika) može dovesti do jakog sniženja vrijednosti glukoze u krvi i na taj način povećati rizik od hipoglikemije. Veća vjerojatnost za pojavu spomenutog učinka je tijekom prvih tjedana istodobne primjene te u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega.

Tkivni aktivatori plazminogena

Istodobna primjena s tkivnim aktivatorima plazminogena može povećati rizik od pojave angioedema.

Acetilsalicilatna kiselina, trombolitici, beta-blokatori, nitrati

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

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

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

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne preporučuje se primjena ACE-inhibitora tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Kontraindicirana je primjena ACE-inhibitora tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
--

Iako nema konačnih epidemioloških podataka vezanih uz rizik za teratogenost nakon izloženosti ACE-inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće, ne može se isključiti malen porast rizika. Osim ako je za zdravlje bolesnica presudan nastavak liječenja ACE-inhibitorom, pri planiranju trudnoće potrebno je terapiju lizinoprilom zamijeniti s nekim drugim antihipertenzivom koji ima potvrđen profil neškodljivosti tijekom primjene u trudnoći. Kada se ustanovi trudnoća, liječenje ACE-inhibitorima treba odmah prekinuti te prema mogućnosti uvesti zamjensku terapiju.

Poznato je da izloženost lizinoprilu tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće uzrokuje fetotoksičnost u ljudi (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnion, usporavanje osifikacije lubanje) te neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju (vidjeti dio 5.3).

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

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

Dojenje

S obzirom na to da nema odgovarajućih podataka o primjeni lizinopрила tijekom dojenja, lizinopril se ne preporučuje, te se prednost daje onim antihipertenzivima koji imaju bolje potvrđeni profil neškodljivosti tijekom dojenja, osobito pri dojenju novorođenčadi i nedonoščadi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

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

Vrlo često: $\geq 1/10$;

Često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$;

Manje često: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$;

Rijetko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$;

Vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$.

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: smanjenje vrijednosti hemoglobina i hematokrita.

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

Endokrini poremećaji

Rijetko: sindrom neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko: hipoglikemija.

Poremećaji živčanog sustava

Česte: omaglica, glavobolja.

Manje često: promjene raspoloženja, parestezije, vrtoglavica, poremećaji okusa, poremećaji spavanja, halucinacije.

Rijetko: mentalna konfuzija, poremećaji njuha.

Nepoznato: simptomi depresije, sinkopa

Srčani poremećaji

Manje često: infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj, moguće kao posljedica izražene hipotenzije u bolesnika s visokim rizikom (vidjeti dio 4.4), palpitacije, tahikardija.

Krvožilni poremećaji

Često: ortostatski učinci (uključujući hipotenziju).

Manje često: Raynaudov fenomen.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: kašalj.

Manje često: rinitis.

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

Poremećaji probavnog sustava

Često: proljev, povraćanje.

Manje često: mučnina, bolovi u trbuhu, poremećaj probave.

Rijetko: suha usta.

Vrlo rijetko: pankreatitis, intestinalni angioedem, hepatitis - hepatocelularni ili kolestatski, žutica, zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: osip, svrbež,

Rijetko: urtikarija, alopecija, psorijaza, reakcije preosjetljivosti/angioneurotski edem, angioneurotski edem lica, udova, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa (vidjeti dio 4.4).

Vrlo rijetko: pojačano znojenje, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, *erythema multiforme*, kutani pseudolimfom.

Opisan je skup simptoma koji može obuhvaćati jedan ili više od sljedećih simptoma: vrućica, vaskulitis, mialgija, artralgiya/artritis, pozitivni test na ANA (antinuklearna antitijela), ubrzana sedimentacija eritrocita, eozinofilija i leukocitoza. Mogu se javiti osip, preosjetljivost na sunčevu svjetlost ili neke druge kožne promjene.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Često: disfunkcija bubrega.

Rijetko: uremija, akutno zatajenje bubrega.

Vrlo rijetko: oligurija/anurija.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: impotencija.

Rijetko: ginekomastija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje česte: umor, astenija.

Pretrage

Manje često: povišene razine ureje u krvi i kreatinina u serumu, povišene razine jetrenih enzima, hiperkalemija.

Rijetko: povišene razine bilirubina, hiponatremija.

Pedijatrijska populacija

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

Simptomi i znakovi

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

Liječenje

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

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

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

Ako je prisutna bradikardija otporna na terapiju, indicirana je primjena srčanog elektrostimulatora (*pacemaker-a*).

Potrebne su česte kontrole vitalnih znakova te koncentracije 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 peptidil dipeptidaze. Lizinopril inhibira angiotenzin konvertirajući enzim (ACE) koji katalizira pretvorbu angiotenzina I u vazokonstriktorni peptid -angiotenzin II. Angiotenzin II također stimulira lučenje aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde. Inhibicija ACE-a rezultira smanjenjem količine angiotenzina II u plazmi, što opet dovodi do smanjenja vazopresornog učinka te smanjenog lučenja aldosterona. Ovo posljednje može dovesti do porasta serumskog kalija.

Farmakodinamički učinci

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

Rezultati ispitivanja su pokazali da su vrsta i učestalost nuspojava bile slične u bolesnika liječenih visokim i niskim dozama lizinoprila. Uobičajene i predvidljive nuspojave koje su posljedica ACE inhibicije (npr. hipotenzija ili poremećaji funkcije bubrega) su se uspješno tretirale tako da je rijetko bio potreban prekid terapije. Kašalj se rjeđe javljao u bolesnika koji su dobivali visoke doze lizinoprila u odnosu na one koji su dobivali niske doze.

U GISSI-3 kliničkom ispitivanju, u kojem je bio korišten 2x2 faktorijalni dizajn kako bi se usporedili učinci lizinoprila i gliceriltrinitrata primijenjenih pojedinačno ili u kombinaciji tijekom 6 tjedana, u usporedbi s kontrolom, u 19 394 bolesnika koji su dobili terapiju unutar 24 sata od akutnog infarkta miokarda, primjena lizinoprila imala je za posljedicu statistički značajno smanjenje rizika smrtnosti od 11% u odnosu na kontrolu ($2p=0,03$). Smanjenje rizika s gliceriltrinitratom nije bilo statistički značajno, međutim, kombinacija lizinoprila i gliceriltrinitrata dovela je do značajnog smanjenja smrtnosti od 17% u odnosu na kontrolu ($2p=0,02$). U podskupinama starijih bolesnika (stariji od 70 godina) odnosno žena, koje su prethodno definirane kao skupine s povećanim rizikom smrtnosti,

uočen je značajan povoljni učinak na kombinirani rizik smrtnosti i kardijalne funkcije. U svih bolesnika, uključujući i one iz skupina s povećanim rizikom, koji su dobivali lizinopril ili lizinopril u kombinaciji s gliceriltrinitratom tijekom 6 tjedana, uočen je značajan povoljni učinak na praćene parametre nakon 6 mjeseci, upućujući na preventivni učinak lizinoprila. Kao što se može očekivati kod liječenja bilo kojim vazodilatatorom, primjena lizinoprila bila je povezana s povećanom učestalošću hipotenzije i poremećaja funkcije bubrega, međutim, to nije imalo za posljedicu proporcionalno povećanje smrtnosti.

U dvostruko slijepom, randomiziranom, multicentričnom ispitivanju u kojem su se uspoređivali učinci lizinoprila i blokatora kalcijevih kanala u 355 bolesnika s hipertenzijom i dijabetesom tipa 2 koji su imali početnu nefropatiju s mikroalbuminurijom, pokazalo se da je primjena lizinoprila u dozi od 10 do 20 mg jedanput na dan tijekom 12 mjeseci imala za posljedicu smanjenje sistoličkog/dijastoličkog tlaka za 13/10 mmHg te smanjenje izlučivanja albumina u urinu za 40%. Za razliku od blokatora kalcijevih kanala, čiji je učinak na smanjenje krvnog tlaka bio podjednak, u skupini bolesnika koja je dobivala lizinopril uočeno je značajno veće smanjenje izlučivanja albumina u urinu, čime je pokazano da lizinopril, osim svojim djelovanjem na smanjenje krvnog tlaka, putem ACE inhibirajućeg učinka dodatno smanjuje mikroalbuminuriju direktnim mehanizmom djelovanja na tkivo bubrega.

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

Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav (RAS)

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

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljnih 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 hiperkalijemije, 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 (hiperkalijemija, 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 pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom u dobi od 6 do 16 godina, bolesnici tjelesne težine manje od 50 kg primali su 0,625 mg, 2,5 mg ili 20 mg lizinoprila jednom dnevno, a bolesnici tjelesne težine 50 kg i više primali su 1,25 mg, 5 mg ili 40 mg lizinoprila 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 srednjim i visokim dozama lizinopрила. Antihipertenzivni učinak lizinopрила, koji je ovisan o dozi, ostao je nepromijenjen u nekoliko demografskih podskupina definiranim prema: životnoj dobi, stupnjevima pubertetskog razvoja prema Tanneru, spolu i rasi.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Lizinopril je oralno aktivan ne-sulfhidrilni ACE-inhibitor.

Apsorpcija

Nakon oralne primjene lizinopрила, vršne koncentracije u plazmi postižu se unutar 7 sati, iako u bolesnika s akutnim infarktom miokarda to vrijeme može biti malo produljeno. Prosječni stupanj apsorpcije iznosi oko 25%, uz interindividualnu varijabilnost od 6-60% u rasponu ispitivanih doza (5-80 mg). U bolesnika sa zatajenjem srca, apsolutna bioraspoloživost smanjena je za otprilike 16%. Hrana nema utjecaj na apsorpciju lizinopрила.

Distribucija

Lizinopril se izgleda ne veže na bjelančevine plazme osim na cirkulirajući angiotenzin konvertirajući enzim (ACE). Studije na štakorima pokazale su da lizinopril slabo prolazi krvno-moždanu barijeru.

Eliminacija

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega izlučivanje lizinopрила je smanjeno, međutim, to ima klinički značaj samo kada je glomerularna filtracija <30 ml/min. U slučajevima blagog do umjerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-80 ml/min) prosječna AUC (površina ispod koncentracijske krivulje) bila je povećana za svega 13%, dok je s druge strane, u slučajevima teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 5-30 ml/min), bila povećana 4,5 puta.

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

Zatajenje srca

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

Pedijatrijska populacija

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

AUC i C_{max} vrijednosti u djece u ovom ispitivanju odgovarale su onima zabilježenim u odraslih.

Stariji bolesnici

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o lizinoprilu koji se temelje na konvencionalnim ispitivanjima opće farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti te kancerogenog potencijala ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

manitol
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
kukuruzni škrob
škrob, prethodno geliran
povidon
magnezijev stearat
željezov(III) oksid, žuti (E172)
željezov(III) oksid, crveni (E172) - samo 20 mg tablete

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

4 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Skopryl 10 mg tablete: 30 tableta u PVC/Al blister pakiranju (3 x 10 tableta), u kutiji.
Skopryl 20 mg tablete: 30 tableta u PVC/Al blister pakiranju (3 x 10 tableta), u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid d.o.o.
Slavonska avenija 6 A
10 000 Zagreb
Tel: +385 1 63 11 920

Fax: +385 1 63 11 922
e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SKOPRYL 10 mg tablete: HR-H-914705112
SKOPRYL 20 mg tablete: HR-H-167930770

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. srpnja 2006.
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. listopad 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. listopada 2020.