

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. Naziv lijeka

HYPERIL 5 mg tablete
HYPERIL 10 mg tablete
HYPERIL 20 mg tablete

2. Kvalitativni i kvantitativni sastav

1 tableta sadrži 5 mg lizinoprila u obliku lizinopril-dihidrata
1 tableta sadrži 10 mg lizinoprila u obliku lizinopril-dihidrata
1 tableta sadrži 20 mg lizinoprila u obliku lizinopril-dihidrata

Za pomoćne tvari, vidjeti poglavlje 6.1

3. Farmaceutski oblik

Tablete

4. Klinički podaci

4.1 Terapijske indikacije

- Hipertenzija

Terapija hipertenzije

- Srčano zatajenje

Terapija simptomatskog srčanog zatajenja

- Akutni infarkt miokarda

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

- Renalne komplikacije dijabetes melitusa

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

4.2 Doziranje i način primjene

Način primjene

Lizinopril se može uzeti prije, za vrijeme ili poslije jela jer apsorpcija lijeka nije vezana uz hranu. Lizinopril se treba uzeti jedanput dnevno i približno uvijek u isto vrijeme u danu.

Doziranje

Doziranje lijeka bi trebalo biti individualno, u skladu sa kliničkim stanjem i terapijskim odgovorom pacijenta, odnosno, prilagođeno ostvarenim vrijednostima krvnog pritiska(vidjeti dio 4.4.).

Hipertenzija

Lizinopril se može primjenjivati kao monoterapija, ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima.

Početna doza

U pacijenata s hipertenzijom uobičajena preporučena početna doza je 10 mg lizinoprila. Pacijenti s jako izraženom aktivnošću renin-angiotenzin-aldosteron sistema (posebno pacijenti s renovaskularnom

hipertenzijom, deplecijom soli i/ili volumena, srčanom dekompenzacijom ili s teškom hipertenzijom), mogu doživjeti prekomjeran pad krvnog pritiska nakon inicijalne doze. U takvih pacijenata preporučena inicijalna doza je 2,5-5 mg lizinopрила, a početak terapije bi trebao biti pod pažljivim ljekarskim nadzorom. U slučaju renalnog oštećenja, neophodno je smanjiti početnu dozu lijeka (Tabela 1.).

Doza održavanja

Uobičajena efektivna doza održavanja je 20 mg lizinopрила, a primjenjuje se u obliku pojedinačne dnevne doze.

Ako se željeni terapijski efekat, odnosno ciljna vrijednost krvnog pritiska, ne postigne u periodu od 2 do 4 sedmice, doza lijeka se može povećati. U dugotrajnim, kontrolisanim kliničkim studijama su primjenjivane maksimalne doze od 80 mg lizinopрила na dan.

Pacijenti koji primaju diuretike

Nakon primjene lizinopрила moguća je pojava simptomatske hipotenzije. Hipotenzija će se vjerovatnije ispoljiti u pacijenata koji primaju diuretike. U ovih pacijenata se preporučuje oprez, obzirom da oni mogu imati smanjen volumen tečnosti i/ili soli. Po mogućnosti, primjenu diuretika treba prekinuti 2 do 3 dana prije početka liječenja s lizinopрилом. U hipertenzivnih pacijenata u kojih primjenu diuretika nije moguće prekinuti, liječenje treba započeti s dozom od 5 mg lizinopрила. Preporučuju se kontrole renalne funkcije i koncentracije kalija u serumu. Dozu lijeka bi trebalo prilagoditi vrijednostima krvnog pritiska. Ukoliko je potrebno, diuretska terapija se može ponovo uključiti (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Doziranje u pacijenata s renalnim oštećenjem

Doziranje lizinopрила u pacijenata s renalnim oštećenjem treba prilagoditi vrijednostima klirensa kreatinina, što je prikazano u **Tabeli 1.**

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

* Dozu i/ili učestalost primjene trebalo bi prilagoditi vrijednostima krvnog pritiska.

Doza lijeka se može povećavati sve dok se ne uspostavi kontrola krvnog pritiska, ili do najviše 40 mg lizinopрила na dan.

Primjena u djece s hipertenzijom uzrasta 6-16 godina

Preporučena početna doza iznosi 2,5 mg lizinopрила, jedanput na dan, u pacijenata tjelesne težine od 20 do <50 kg, odnosno, 5 mg lizinopрила, jedanput na dan, u pacijenata tjelesne težine ≥50 kg. Doziranje treba biti individualno prilagođeno, a maksimalna doza iznosi 20 mg lizinopрила na dan, u pacijenata tjelesne težine od 20 do <50 kg, odnosno, 40 mg lizinopрила u pacijenata tjelesne težine ≥50 kg. Doze preko 0,61 mg/kg (ili veće od 40 mg lizinopрила) nisu ispitivane u pedijatrijskih pacijenata (vidjeti dio 5.1.). U djece sa smanjenom renalnom funkcijom, trebalo bi razmotriti manju inicijalnu dozu lijeka ili povećanje doznog intervala.

Srčano zatajenje

U pacijenata sa simptomatskim zatajenjem srca, lizinopрил treba primijeniti kao dodatnu terapiju u postupku liječanja s diureticima, uz po potrebi, digitalis ili beta-blokatore.

Početna doza lizinopрила iznosi 2,5 mg, jedanput na dan, i treba je primijeniti pod pažljivim ljekarskim nadzorom, da bi se ustanovio početni efekat lijeka na krvni pritisak.

Dozu lijeka treba povećavati na sljedeći način:

- Doznim porastima ne većim od 10 mg;
- U intervalima ne kraćim od 2 sedmice;
- Do najveće doze koju pacijent može tolerisati, odnosno, do maksimalno 35 mg lizinopрила, jedan put na dan.

Dozu lijeka treba individualno prilagoditi, u ovisnosti od kliničkog odgovora pacijenta.

U pacijenata visoko rizičnih za pojavu simptomatske hipotenzije (npr. pacijenti s deplecijom soli koju prati hiponatremija ili bez nje, hipovolemični pacijenti, i pacijenti koji su primali snažnu diuretsku terapiju), treba korigovati navedena stanja, i to ukoliko je moguće prije uvođenja lizinopрила u terapiju. Treba se sprovoditi monitoring renalne funkcije i kalija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

Akutni infarkt miokarda

Pacijenti trebaju primati standardnu preporučenu terapiju, kao što su trombolitici, aspirin i beta blokatori.

Intravenski ili transdermalno primjenjen gliceril trinitrat može se koristiti zajedno s lizinoprilom.

Početna doza (prva 3 dana nakon infarkta)

Liječenje s lizinoprilom može započeti unutar 24 sata od početka simptoma.

Ne treba započinjati terapiju s lizinoprilom ako je sistolni krvni pritisak manji od 100 mmHg.

Početna oralna doza iznosi 5 mg, zatim 5 mg nakon 24 sata, 10 mg nakon 48 sati, te potom 10 mg, jedanput na dan, u nastavku liječenja. Pacijent s niskim sistolnim krvnim pritiskom (120 mmHg ili niže), na početku terapije ili tokom prva 3 dana od infarkta, treba dati manju dozu lijeka, odnosno, 2,5 mg lizinopriila oralno (vidjeti dio 4.4.).

U slučaju renalnog oštećenja (klirens kreatinina <80 ml/min), početnu dozu lizinopriila treba uskladiti s vrijednosti klirensa kreatinina (vidjeti Tabelu 1.).

Doza održavanja

Doza održavanja iznosi 10 mg lizinopriila, jedanput na dan. U slučaju nastanka hipotenzije (sistolni krvni pritisak 100 mmHg ili niži), doza održavanja se po potrebi može privremeno smanjiti (s doze od 5 mg, na dozu od 2,5 mg).

U slučaju prolongirane hipotenzije (sistolni krvni pritisak ispod 90 mmHg, u trajanju dužem od jednog sata), terapiju s lizinoprilom treba prekinuti.

Terapija bi u principu trebala trajati 6 sedmica, nakon čega treba ponovo procijeniti stanje pacijenta. Pacijenti, u kojih se jave simptomi srčanog zatajenja, trebaju nastaviti s primjenom lizinopriila (vidjeti dio 4.2.).

Renalne komplikacije dijabetes melitusa

U hipertenzivnih pacijenata s dijabetesom tipa 2 i početnom nefropatijom, primjenjuje se doza od 10 mg lizinopriila, jedanput na dan. U svrhu ostvarivanja ciljne vrijednosti dijastolnog krvnog pritiska (< 90 mmHg), ova doza se po potrebi može povećati na dozu od 20 mg lizinopriila, jedanput na dan. U pacijenata s enalnim oštećenjem (klirens kreatinina <80 ml/min), inicijalno doziranje lijeka bi trebalo uskladiti prema vrijednosti klirensa kreatinina (vidjeti Tabelu 1.).

Primjena u djece

Postoje ograničena iskustva o efikasnosti i sigurnosti primjene lizinopriila u hipertenzivne djece starije od 6 godina iskustvo u primjeni lizinopriila u okviru drugih indikacija ne postoje (vidjeti dio 5.1.).

Zbog toga se ne preporučuje primjena lizinopriila u djece unutar drugih indikacija, izuzev u terapiji hipertenzije. Ne preporučuje se primjena lizinopriila u djece mlađe od 6 godina, kao ni u djece s teškim renalnim oštećenjem (GFR <30 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dio 5.2.).

Primjena u starijih pacijenata

Kliničke studije su pokazale da je efikasnost i sigurnost lizinopriila jednaka u starijih i u mlađih pacijenata. Ipak, u slučaju da je uznapredovala dob povezana sa smanjenom funkcijom bubrega, treba primijeniti smjernice iz Tabele I., kako bi se odredila početna doza lizinopriila.

Nakon toga, doziranje treba uskladiti s terapijskim odgovorom pacijenta, odnosno, s vrijednostima krvnog pritiska.

Pacijenti koji su imali transplantaciju bubrega

Nema kliničkog iskustva primjene lizinopriila u pacijenata s nedavno izvršenom transplantacijom bubrega, te se stoga ne preporučuje.

4.3. Kontraindikacije

Lizinopril tablete ne treba koristiti u slijedećim situacijama:

- preosjetljivost na lizinopril ili na neki od sastojaka
- anamneza angioneurotskog edema na prethodnu terapiju s ACE- inhibitorima
- nasljedni ili idiopatski angioedem
- drugi ili treći trimestar trudnoće
- istovremena primjena lijeka HYPERIL s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u pacijenata sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)

4. 4 . Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija se javlja rijetko u pacijenata s nekomplikovanom hipertenzijom.

U hipertenzivnih pacijenata koji primjenjuju lizinopril, hipotenzija će se vjerovatnije ispoljiti u pacijenata s deplecijom volumena

(uslijed terapije s diureticima, smanjene količine soli u prehrani, dijalize, proljeva ili povraćanja), kao i u pacijenata s teškim oblicima hipertenzije ovisne o reninu (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Simptomatska hipotenzija je zabiljeležena u pacijenata sa srčanim zatajenjem, koga prati renalna insuficijencija ili bez nje.

Najveća je vjerovatnoća javljanja u pacijenata s težim stepenom zatajenja srca, što se odražava kroz primjenu visokih doza diuretika Henleove petlje, hiponatremiju ili poremećaj funkcije bubrega.

U takvih pacijenata, početak terapije i kasnije prilagođavanje doza se trebaju pažljivo pratiti. Slično se odnosi i na pacijente s ishemičnom bolesti srca ili cerebrovaskularnom bolesti, u kojih izrazit pad krvnog pritiska može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog infarkta.

Ukoliko se pojavi hipotenzija, pacijenta treba staviti u ležeći položaj, i po potrebi primijeniti intravensku infuziju fiziološke otopine.

Prolazna hipotenzivna reakcija nije kontraindikacija za sljedeće doze lijeka, koje se mogu primijeniti bez problema, na uobičajen način, ali tek pošto je krvi pritisak stabiliziran (povećan) ekspanzijom volumena.

U nekih pacijenata sa zatajenjem srca, koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, primjena lizinopрила može biti uzrokom dodatnog sniženja sistolnog krvnog pritiska.

Taj efekat se može predvidjeti, i obično nije razlog za prekidanje terapije.

Međutim, ukoliko hipotenzija postane simptomatična, može biti potrebno smanjiti dozu lijeka ili prekinuti s njegovom primjenom.

Hipotenzija u pacijenata s akutnim infarktom miokarda

Liječenje s lizinoprilom se ne smije započeti u pacijenata s akutnim infarktom miokarda, u kojih postoji rizik od daljeg teškog pogoršanja hemodinamskog statusa nakon primjene vazodilatatora.

To su pacijenti čiji je sistolni krvni pritisak 100 mmHg ili niži, i pacijenti u kardiogenom šoku.

Dozu lijeka treba smanjiti tokom prvih tri dana nakon infarkta, ako je sistolni krvni pritisak 120 mmHg ili niži.

Dozu održavanja treba smanjiti na 5 mg, ili privremeno na 2,5 mg, ako je sistolni krvni pritisak 100 mmHg ili niži. Ukoliko hipotenzija potraje (sistolni krvni pritisak ispod 90 mmHg, u trajanju dužem od jednog sata), primjenu lizinopрила treba prekinuti.

Pacijenti s aortalnom i mitralnom valvularnom stenozom/hipertrofičnom kardiomiopatijom

Kao i druge ACE inhibitore, i lizinopril treba s oprezom primjenjivati u pacijenata s mitralnom valvularnom stenozom i opstrukcijom oticanja krvi iz lijeve srčane komore, kao što je slučaj kod aortalne stenozе ili hipertrofične kardiomiopatije.

Pacijenti s oštećenom renalnom funkcijom

U pacijenata s renalnim oštećenjem (klirens kreatinina <80 ml/min), inicijalno doziranje lizinopрила bi trebalo uskladiti s vrijednostima klirensa kreatinina (vidjeti Tabelu 1. u dijelu 4.2.), a potom s terapijskim odgovorom pacijenta.

U ovakvih pacijenata, rutinsko praćenje razina kalija i kreatinina je dio uobičajene medicinske prakse.

U pacijenata sa zatajenjem srca, hipotenzija nastala nakon početne terapije s ACE inhibitorima, može dovesti do daljeg oštećenja renalne funkcije.

U ovakvoj situaciji, zabiljeleženo je i akutno renalno zatajenje, obično reverzibilne prirode.

U pojedinih pacijenata s obostranom stenozom renalnih arterija ili stenozom renalne arterije kod solitarnog bubrega, koji su primjenjivali ACE inhibitore, uočena su povećanja uree u krvi i kreatinina u serumu, obično reverzibilna po prekidu terapije.

Ovo se posebno može očekivati u pacijenta sa zatajenjem bubrega.

Ako je prisutna i renovaskularna hipertenzija, postoji povećan rizik od nastanka teške hipotenzije i renalnog zatajenja.

U takvih pacijenata, terapiju treba započeti s nižim dozama lijeka, i pod strogim ljekarskim nadzorom.

Pošto diuretici mogu da doprinesu nastanku navedenih rizičnih faktora, treba prekinuti njihovu primjenu, a renalnu

funkciju pratiti tokom prvih sedmica terapije s lizinoprilom.

U nekih pacijenata s hipertenzijom, koji nisu od ranije imali ispoljenu renalnu vaskularnu bolest, zabiljeleženo je je, obično blago i prolazno,

povećanje uree u krvi i serumskog kreatinina, posebno tokom istovremene primjene lizinopрила i diuretika. Veća je vjerovatnoća da će se ovo pojaviti u pacijenata s već postojećim renalnim oštećenjem.

Može biti potrebno smanjenje doze i/ili prekid primjene diuretika i/ili lizinopрила.

U pacijenata s akutnim infarktom miokarda, lizinopril se ne smije uvoditi kod postojanja evidentne renalne disfunkcije, kad koncentracija kreatinina u serumu prelazi 177 mikromola/l i/ili proteinurija prelazi 500 mg/24 sata.

Ukoliko renalna disfunkcija nastane tokom terapije s lizinoprilom (koncentracija kreatina u serumu preko 265 mikromola/l, ili se poveća dvostruko od vrijednosti na početku terapije), ljekar bi trebao razmotriti prekid primjene lizinopрила.

Hipersenzitivnost/angioedem

Rijetko je zabilježen angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, ždrijela i/ili grkljana, u pacijenata koji su primali ACE inhibitore, uključujući i lizinopril.

Angioedem se može javiti u bilo koje vrijeme tokom terapije.

U tim slučajevima, treba odmah prekinuti primjenu lizinopрила, te uključiti odgovarajuću terapiju i nadzor pacijenta, do okončanja opisane simptomatologije i potpunog oporavka pacijenta. Čak i u slučajevima gdje je došlo samo do oticanja jezika, bez respiratornog distresa, može biti potrebna produžena opservacija pacijenta, pošto terapija s antihistaminicima i kortikosteroidima može biti nedostatna.

Veoma rijetko su zabilježeni fatalni ishodi zbog angioedema grkljana ili jezika.

U pacijenata, u kojih se razvio angioedem jezika, ždrijela ili grkljana, je veća vjerovatnoća za nastanak opstrukcije disajnih puteva, posebno u pacijenata s operativnim zahvatom disajnih puteva u anamnezi. U ovakvim slučajevima, treba odmah primijeniti urgentnu terapiju, uključujući i aplikaciju adrenalina i/ili održavanje prohodnosti disajnih puteva.

Pacijent treba biti pod strogim medicinskim nadzorom, sve dok ne dođe do potpunog povlačenja simptoma.

Angioedem uzrokovan s ACE inhibitorima se češće javlja u crnaca nego u pripadnika drugih rasa.

Pacijenti koji su već ranije imali angioedem, a koji nije u vezi s primjenom ACE inhibitora, imaju povećan rizik od nastanka angioedema pri uvođenju u terapiju nekog lijeka iz grupe ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3.).

Anafilaktoidne reakcije u pacijenata na hemodijalizi

U pacijenata na dijalizi s visoko protočnim membranama (npr. AN 69), a koji su istovremeno na terapiji s nekim od ACE inhibitora, zabilježene su anafilaktoidne reakcije.

U takvih pacijenata treba razmotriti primjenu drugog tipa dijalizne membrane ili terapiju s drugom klasom antihipertenziva.

Anafilaktoidne reakcije tokom afereze LDL-a

Rijetko su zabilježene životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije u pacijenata liječenih s ACE inhibitorima, a podvrgnutih aferezi lipoproteina niske gustine (LDL) s dekstran sulfatom. Ove reakcije su izbjegavane privremenim prekidom primjene ACE inhibitora prije svake afereze

Anafilaktoidne reakcije tokom afereze LDL-a

Rijetko su zabilježene životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije u pacijenata liječenih s ACE s dekstran sulfatom.

Ove reakcije su izbjegavane privremenim prekidom primjene ACE inhibitora prije svake afereze.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzitizacije

Pacijenti koji primaju ACE inhibitor, mogu iskusiti anafilaktoidne reakcije tokom tretmana desenzitizacije (npr. hymenoptera venom).

Ove reakcije su izbjegavane privremenim prekidom primjene ACE inhibitora, ali bi se opet javile ako bi došlo do nehotećne ponovne primjene lijeka.

Jetreno zatajenje

U vrlo rijetkim slučajevima, primjena ACE inhibitora je bila povezana sa sindromom koji započinje pojavom holestatske žutice, progredira do fulminantne nekroze jetre, a (ponekad) može imati i smrtni ishod. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije jasan. Pacijenti u kojih je došlo do razvoja žutice ili značajnog porasta jetrenih enzima, trebaju da prekinu primjenu lizinopрила.

Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su zabilježene u pacijenata koji primaju ACE inhibitore.

U pacijenata s normalnom renalnom funkcijom i bez drugih komplicirajućih faktora, neutropenija se rijetko javlja. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilne nakon prestanka primjene ACE inhibitora. Lizinopril treba primjenjivati s izuzetnim oprezom u pacijenata s kolagenom vaskularnom bolesti, tokom imunosupresivne terapije, terapije s alopurinolom ili prokainamidom, te ukoliko postoji kombinacija ovih komplicirajućih faktora, a posebno u slučaju da je funkcija bubrega otprije poremećena.

U nekih od spomenutih pacijenata, razvile su se teške infekcije, koje u malom broju slučajeva nisu reagovala na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se lizinopril primjenjuje u ovakvih pacijenta, preporučuje im se periodično praćenje broja leukocita, a pacijenti se trebaju upozoriti da obavijeste ljekara o svakom znaku infekcije.

Rasa

Angioedem uzrokovan s ACE inhibitorima se češće javlja u crnih pacijenata nego u pripadnika drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, tako i lizinopril, može biti manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska u pacijenata crne rase u odnosu na pacijente drugih rasa, možda zbog veće prevalencije stanja povezanih s niskom razinom renina u pacijenata crne rase.

Kašalj

Tokom liječenja ACE inhibitorima zabilježen je kašalj.

Karakteristično je kašalj neproduktivan, perzistentan i prestaje nakon prestanka primjene lijeka.

Kašalj koji nastaje primjenom ACE inhibitora, treba imati na umu pri diferencijalnoj dijagnozi kašlja. neutropenija/agranulocitoza

Hirurški zahvat/anestezija

U pacijenata u kojih se izvodi veći hirurški zahvat ili tokom anestezije s anestetima koji izazivaju hipotenziju, lizinopril može blokirati stvaranje angiotenzina II uzrokovano kompenzatornim oslobađanjem renina.

Hipotenzija za koju se smatra da je posljedica tog mehanizma, može se korigovati ekspanzijom volumena.

Hiperkalemija

U nekih pacijenata liječenih s ACE inhibitorima, uključujući i lizinopril, zabilježen je porast razine kalija u serumu. Među pacijente u kojih postoji rizik od razvoja hiperkalemije ubrajaju se pacijenti sa zatajenjem bubrega, dijabetičari, pacijenti koji istovremeno primjenjuju diuretike koji štede kalij, nadomjestke kalija ili zamjenske soli koji sadrže kalij, ili pacijenti koji primjenjuju neke druge lijekove koji mogu povećati razinu kalija u serumu (npr. heparin).

U slučaju da je istovremena primjena spomenutih lijekova opravdana, preporučuju se redovne kontrole kalija u serumu (vidjeti dio 4.5.).

Dijabetičari

U dijabetičara koji primaju oralne antidijabetike ili inzulin, neophodno je pažljivo pratiti dostatnost kontrole glikemije tokom prvih mjeseci terapije s ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.5.).

Litij

Primjena lizinopрила istovremeno s litijem se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Trudnoća

Ne treba započinjati terapiju s ACE inhibitorima tokom trudnoće.

Izuzetno u slučaju kada se terapija s ACE inhibitorom smatra neophodnom, pacijentice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativni hipertenzivni lijek s utvrđenim sigurnosnim profilom primjene u trudnoći. Čim se trudnoća potvrdi, primjenu ACE inhibitora treba odmah prekinuti, te uključiti odgovarajuću alternativnu antihipertenzivnu terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6.).

4. 5 . Interakcija s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcije

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

Diuretici

Kada se pacijentima koji primaju lizinopril u terapiju dodatno uključi i diuretik, postiže se aditivni antihipertenzivni efekat.

U pacijenata koji već primaju diuretike, a posebno u onih koji su ih nedavno počeli primjenjivati, može ponekad doći do izrazitog pada krvnog pritiska ukoliko se u terapiju dodatno uključi lizinopril. Kako bi se mogućnost pojave simptomatske hipotenzije uzrokovane lizinoprilom svela na minimum, preporučuje se prekid liječenja s diureticima, prije početka primjene lizinoprila.

Nadomjesci kalija, diuretici koji štede kalij ili zamjenske soli koje sadrže kalij

Iako su u toku kliničkih ispitivanja razine kalija u seruma ostajale u granicama normale, u nekih pacijenata došlo je do razvoja hiperkalemije

Među faktore rizika za pojavu hiperkalemije ubrajaju se renalno zatajenje, dijabetes melitus i istovremena primjena lizinoprila ili diuretika koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid). Primjena nadomjestaka kalija, diuretika koji štede kalij ili zamjenskih soli koji sadrže kalij, posebno u pacijenata s oštećenom renalnom funkcijom, može dovesti do značajnog porasta kalija u serumu. Ako se lizinopril primjenjuje s diuretikom koji troši kalij, hipokalemija izazvana diuretikom može biti ublažena.

Litij

Zabilježeno je reverzibilno povećanje serumskih koncentracija litija, kao i ispoljavanje njegove toksičnosti, tokom istovremene primjene s ACE inhibitorima. Istovremena primjena tiazidskih diuretika može povećati rizik od toksičnosti litija, te intenzivirati već povećanu toksičnost litija nastalu uslijed primjene ACE inhibitora.

Primjena lizinoprila zajedno s litijem se ne preporučuje, ali ukoliko se navedena kombinacija ne može izbjeći, potrebno je pažljivo pratiti razine litija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

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

Kada se ACE inhibitori primjenjuju zajedno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. acetilsalicilna kiselina unutar protuupalnih doznih režima, COX-2 inhibitori i neselektivni nesteroidni protuupalni lijekovi), može doći do umanjenja antihipertenzivnog učinka.

Konkomitantna primjena ACE inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova, može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja renalne funkcije, uključujući i mogući razvoj akutnog renalnog zatajenja i povećanja serumskog kalija, posebno u pacijenta s već oslabljenom renalnom funkcijom. Opisani efekti su uglavnom reverzibilni.

Kombinacija ACE inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova se mora primjenjivati s oprezom, posebno u starijih osoba.

Pacijenti bi trebali unositi dovoljnu količinu tečnosti, a treba razmotriti monitoring renalne funkcije tokom inicijalnog perioda terapije, a kasnije periodično.

Zlato

Nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije kao što su navala crvenila, mučnina, omaglica i hipotenzija, koji mogu biti vrlo ozbiljni), nakon primjene injekcije zlata (npr. natrij aurotiomalat), su češće zabilježene u pacijenata koji primaju ACE inhibitore.

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Drugiantihipertenzivni lijekovi potenciraju hipotenzivne efekte lizinoprila.

Istovremena primjena lizinoprila i gliceril trinitrata ili drugih nitrata, ili drugih vazodilatatora, može dovesti do dodatnog smanjenja krvnog pritiska.

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetiци

Istovremena primjena određenih anestetika, tricikličkih antidepresiva i antipsihotikas ACE inhibitorima, može rezultirati sniženjem krvnog pritiska (vidjeti dio 4.4.).

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivne efekte ACE inhibitora.

Antidijabetici

Epidemiološke studije ukazuju da istovremena primjena ACE inhibitora i antidijabetika (inzulin, oralni hipoglikemici), može uzrokovati izrazitije smanjenje razine glukoze u krvi, s rizikom od nastanka hipoglikemije. Ovaj fenomen se vjerovatnije javlja tokom prvih sedmica primjene ove kombinacije lijekova, kao i u pacijenata s renalnim oštećenjem.

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici, beta-blokatori, nitrati

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

4. 6 . Trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Epidemiološki dokazi rizika teratogenih efekata, nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog tromjesečja trudnoće, nisu uvjerljivi, mada se malo povećanje rizika ne može isključiti. Ukoliko se terapija s ACE inhibitorima smatra neophodnom, pacijentice koje planiraju trudnoću se trebaju prebaciti na alternativne antihipertenzivne lijekove, s utvrđenim sigurnosnim profilom primjene u trudnoći.

Čim se trudnoća potvrdi, liječenje s ACE inhibitorima treba prekinuti, i ukoliko je to odgovarajuće, započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izlaganje ACE inhibitorima tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće uzrokuje humanu fetotoksičnost (smanjena renalna funkcija, oligohidramnios, zastoju osifikaciji lobanje) i neonatalnu toksičnost (renalnozatajenje, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3.). Ako je došlo do izlaganja ACE inhibitoru od drugog tromjesečja trudnoće pa na nadalje, preporučuje se ultrazvučna provjera renalne funkcije i lobanje. Novorođenčad čije su majke primale ACE inhibitore, trebaju se pažljivo pratiti zbog moguće pojave hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Dojenje

Budući da nema dostupnih podataka o primjeni lizinoprila tokom perioda dojenja, ona se i ne preporučuje. Prednost se daje, posebno tokom dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta, liječenju s alternativnim antihipertenzivnim lijekovima, koji imaju bolje utvrđen sigurnosni profil primjene tokom dojenja

4. 7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Lizinopril može povremeno uzrokovati omaglicu i umor, što treba imati na umu prilikom upravljanja motornim vozilima i/ili rada na mašinama.

4. 8 . Neželjeni efekti

Sljedeća neželjena dejstva su uočena i zabilježena tokom liječenja s lizinoprilom i drugim ACE-inhibitorima, a prema učestalosti pojavljivanja definisana su kao: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje česta ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma rijetka ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (nije moguće procijeniti iz dostupnih podataka).

Krv i limfni sistem

Rijetka: smanjenje hemoglobina, smanjenje hematokrita.

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

Metabolizam i ishrana

Veoma rijetka: hipoglikemija.

Nervni sistem i psihijatrija

Česta: omaglica, glavobolja.

Manje česta: promjene raspoloženja, parestezije, vrtoglavica, poremećaj ukusa, poremećaj sna.

Rijetka: mentalna konfuzija, olfaktorni poremećaj.

Nepoznata učestalost: simptomi depresije, sinkopa.

Kardiovaskularni sistem

Česta: ortostatski efekti (uključujući i hipotenziju).

Manje česta: infarkt miokarda ili cerebrovaskularni inzult, vjerovatno kao posljedica prekomerne hipotenzije u visokorizičnih pacijenata (vidjeti dio 4.4.), palpitacije, tahikardije, Raynaudov fenomen.

Respiratorni sistem, grudni koš i medijastinum

Česta: kašalj.

Manje česta: rinitis.

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

Gastrointestinalni sistem

Česta: dijareja, povraćanje.

Manje česta: mučnina, abdominalni bol, indigestija.

Rijetka: suhoća usta.

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

Koža i potkožno tkivo

Manje česta: osip, pruritus.

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

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

Zabilježen je i kompleks simptoma koji može obuhvatati

jedan ili više od sljedećih simptoma: groznicu, vaskulitis, mialgije, artralgije/artritis, pozitivna antinuklearna antitijela (ANA), povišenu sedimentaciju eritrocita, eozinofiliju i leukocitozu, osip, fotosenzitivnost ili druge dermatološke manifestacije.

Renalni i urinarni sistem

Česta: renalna disfunkcija.

Rijetka: uremija, akutno renalno zatajenje.

Veoma rijetka: oligurija/anurija.

Endokrini sistem

Rijetka: sindrom neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona.

Reproduktivni sistem i dojke

Manje česta: impotencija.

Rijetka: ginekomastija.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje česta: umor, astenija.

Pretrage/laboratorijski testovi

Manje česta: povećane vrijednosti uree u krvi, povećane vrijednosti kreatinina u krvi, povećane vrijednosti jetrenih enzima, hiperkalemija.

Rijetka: povećane vrijednosti bilirubina u serumu, hiponatremija. Podaci iz kliničkih ispitivanja o sigurnosti primjene lijeka, ukazuju da djeca s hipertenzijom općenito dobro podnose lizinopril, te da je sigurnosni profil u toj dobnoj grupi usporediv s sigurnosnim profilom odraslih pacijenata.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike

važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa dobrobiti/rizika pri terapijskoj primjeni lijeka.

10

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

▫ putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

▫ putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: b.tubic@almbih.gov.ba).

4. 9. Predoziranje

Dostupni podaci o predoziranju s lizinoprilom u ljudi su ograničeni. Nakon predoziranja s ACE inhibitorima, mogu se javiti hipotenzija, cirkulatorni šok, disbalans elektrolita, renalno zatajenje, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, omaglica, anksioznosti kašalj.

Preporučeno liječenje predoziranja je intravenska infuzija fiziološke otopine.

Ako nastupi hipotenzija, pacijenta treba postaviti u šok-položaj.

Ako je dostupno, može se razmotriti i liječenje s infuzijom angiotenzina II i/ili intravenskim katekolaminima.

Ako nije prošlo puno vremena od ingestije prevelike doze, treba preduzeti mjere za eliminaciju lijeka (npr. izazivanje emeze, lavaža želuca, primjena sredstva za apsorpciju i natrij sulfata).

Lizinopril se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom (vidjeti dio 4.4.).

Primjena pejsmejкера se preporučuje u slučaju nastanka bradikardije rezistentne na lijekove. Treba često provjeravati vitalne znakove, elektrolite u serumu i koncentracije kreatinina.

5. Farmakološka svojstva

5. 1 Farmakodinamska svojstva

Prema ATC klasifikaciji, lizinopril pripada grupi lijekova:

C- Kardiovaskularni sistem;

C09 -Lijekovi koji djeluju na renin-angitenzin sistem;

C09A-Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) monokomponentni.

Prateći ATC kod lijeka je C09AA03.

Lizinopril je inhibitor peptidil dipeptidaze. Lizinopril inhibira angiotenzin konvertirajući enzim(ACE), koji katalizira konverziju angiotenzina I u vazokonstriksijski peptid,angiotenzin II. Također,angiotenzin II stimulira lučenje aldosterona iz kore nadrenalne žlijezde.

Inhibicija ACE dovodi do sniženja koncentracije angiotenzina II, što rezultira smanjenim vazopresornim djelovanjem i reduciranim lučenjem aldosterona.

Ovo posljednje može biti uzrokom povećanja koncentracije kalija u serumu.Iako se vjeruje da je primarni mehanizam kojim lizinopril snižava krvni pritisak supresija renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema, on snižava krvni pritisak čak i u pacijenata s hipertenzijom koju prati niska razina renina. ACE je identičan kininazi II, enzimu koji razgrađuje bradikinin. Još nije rasvijetljeno igraju li povišene razine bradikinina, snažnog vazodilatatornog peptida, ulogu u terapijskim efektima lizinoprila.

Efekt lizinoprila na mortalitet i morbiditet kod zatajenja srca ispitivan je poređenjem visoke doze (32,5 mg ili 35 mg,jedanput na dan) s niskom dozom (2,5 mg ili 5mg, jedanput na dan). U ispitivanju s 3164 uključena pacijenta, uz prosjek praćenja od 46 mjeseci za preživjele pacijente, primjena visoke doze lizinoprila je, u poređenju s niskom dozom, rezultirala i 12%-tnim smanjenjem rizika za kombinovani pokazatelj ishoda -smrt zbog bilo kojeg uzroka i hospitalizaciju zbog bilo kojeg uzroka ($p = 0,002$) i 8%-tnim smanjenjem rizika od smrti zbog bilo kojeg uzroka i hospitalizacije zbog kardiovaskularnog uzroka ($p = 0,036$).

Zapaženo je smanjenje rizika od smrti zbog bilo kojeg uzroka (8%; $p = 0,128$) i od smrti zbog kardiovaskularnog uzroka (10%; $p = 0,073$). U post-hoc analizi, broj hospitalizacija zbog srčanog zatajenja,smanjen je za 24% ($p=0,002$) u pacijenta liječenih s visokom dozom lizinoprila, u poređenju s

liječenjem s niskom dozom. Pozitivni efekti na simptome bolesti bili su slični u pacijenata liječenih s visokom i s niskom dozom lizinopрила.

Rezultati ispitivanja pokazali su da je ukupan profil neželjenih dejstava, u pacijenata liječenih s visokom ili niskom dozom lizinopрила bio sličan, u odnosu i na prirodu i na broj neželjenih dejstava. Predvidljivi događaji koji su posljedica inhibicije ACE, poput hipotenzije ili promjene renalne funkcije, mogli su se riješiti i rijetko su doveli do prekida primjene lijeka.

Kašalj se javljao manje često u pacijenata liječenih s visokom dozom lizinopрила, u poređenju s niskom dozom.

U ispitivanju GISSI-3, u kojem je korišten 2x2 faktorski dizajn za poređenje lizinopрила i gliceril trinitrata, primijenjenih samostalno ili u kombinaciji, tokom 6 sedmica, u odnosu na kontrolu, u 19,394 pacijenata koji su započeli s liječenjem unutar 24 sata od akutnog infarkta miokarda, lizinopril je izazvao statistički značajno smanjenje rizika od smrti od 11% u poređenju s kontrolnom grupom (2p=0,03).

Smanjenje rizika s gliceriltrinitratom nije bilo značajno, ali je kombinacija lizinopрила i gliceriltrinitrata dovela do značajnog smanjenja rizika od smrti od 17% u odnosu na kontrolnu grupu (2p=0,02).

U podgrupama starijih pacijenata (dob > 70 godina) i žena, prethodno klasificiranim kao pacijenti s visokim rizikom od smrti, uočen je značajan pozitivan efekat na kombinovani pokazatelj ishoda - smrt i srčanu funkciju.

Kombinovani pokazatelj ishoda za sve pacijente, kao i za visokorizične podgrupe nakon 6 mjeseci, također je pokazao značajne pozitivne efekte za pacijente liječene s lizinoprilom ili s lizinoprilom i gliceril trinitratom tokom 6 sedmica, što ukazuje na preventivni efekat lizinopрила. Kako se i može očekivati od svakog vazodilatatornog lijeka, liječenje s lizinoprilom bilo je povezano s povećanom incidencijom hipotenzije i poremećaja renalne funkcije, ali nije praćeno proporcionalnim povećanjem mortaliteta.

U dvostruko slijepom, randomiziranom, multicentričnom ispitivanju, u kojem se lizinopril uspoređivao s blokatorom kalcijevih kanala, u 335 hipertenzivna pacijenata s dijabetesom tipa 2 i početnim stadijem nefropatije obilježenim mikroalbuminurijom, primjena lizinopрила u dozi 10 mg do 20 mg, jedanput na dan, tokom 12 mjeseci smanjila je sistolni/dijastolni krvni pritisak za 13/10 mmHg, a stopu izlučivanja albumina u urinu za 40%.

U poređenju s blokatorom kalcijevih kanala, koji je doveo do sličnog sniženja krvnog pritiska, pacijenti liječeni s lizinoprilom imali su značajno veće smanjenje albumina u urinu što dokazuje da je inhibitorno djelovanje lizinopрила na ACE, uz efekat na sniženje krvnog pritiska, direktnim mehanizmom djelovanja na bubrežnim tkivima, smanjilo i mikroalbuminuriju.

Liječenje s lizinoprilom ne utiče na kontrolu glikemije, što pokazuje nedostatak značajnih efekata na razine glikoliziranog hemoglobina (HbA1c).

U kliničkom ispitivanju sa 115 uključenih pedijatrijskih pacijenata, u dobi od 6 do 16 godina, pacijenti tjelesne težine manje od 50 kg dobivali su 0,625 mg, 2,5 mg ili 20 mg lizinopрила, jedanput na dan, a pacijenti tjelesne težine 50 kg ili više dobivali su 1,25 mg, 5 mg ili 40 mg lizinopрила, jedanput na dan. Nakon 2 sedmice liječenja, lizinopril primijenjen jedanput na dan, smanjio je krvni pritisak proporcionalno dozi, uz konzistentan antihipertenzivni efekat dokazan pri dozama većim od 1,25 mg. Ovaj efekat potvrđen je i u fazi ukidanja lijeka, kad je dijastolni krvni pritisak narastao za oko 9 mmHg više u pacijenata randomiziranih da primaju placebo, nego u pacijenata randomiziranih da nastave liječenje srednjim i visokim dozama lizinopрила.

O dozi ovisan antihipertenzivni efekat lizinopрила bio je konzistentan u različitim demografskim podgrupama: podjela prema dobi, stepenu zrelosti po Tanneru, spolu i rasi.

Dva velika randomizirana, kontrolisana 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 kod bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa II uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati su relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istovremeno primjenjivati kod 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 kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom 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 grupi 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 grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5. 2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene lizinopрила, maksimalna koncentracija lijeka u serumu postiže se za oko 7 sati, iako postoji tendencija ka malom odlaganju vremena za postizanje maksimalne koncentracije u serumu, u pacijenata s akutnim infarktom miokarda.

Na temelju količina nađenih u urinu, procjenjuje se da srednji omjer apsorpcije lizinopрила iznosi oko 25%, a varijacije između pacijenata kreću se od 6-60%, u ispitivanom rasponu doza (5-80 mg).

Apsolutna bioraspoloživost je manja za oko 16% u pacijenata sa srčanim zatajenjem. Hrana ne utiče na apsorpciju lizinopрила.

Distribucija

Lizinopril se ne vezuje za druge serumske proteine, izuzev za cirkulirajući angiotenzin-konvertirajući enzim. Studije na pacovima pokazuju da lizinopril slabo prolazi krvno-moždanu barijeru.

Eliminacija

Lizinopril se ne metabolizira, a izlučuje se potpuno nepromijenjen u urinu.

Kod ponovljenog doziranja lizinopril ima efektivno poluvrijeme akumulacije od 12,6 sati. Klirens lizinopрила u zdravih osoba iznosi oko 50 ml/min.

Serumske koncentracije snižavaju se uz produženu terminalnu fazu, što ne pridonosi akumulaciji lijeka. Ta terminalna faza vjerovatno odražava zasićeno vezanje za ACE, inije proporcionalna dozi.

Jetreno zatajenje

Poremećaj jetrene funkcije u pacijenata s cirozom, doveo je do smanjene apsorpcije lizinopрила (za oko 30%, prema količini nađenoj u urinu), te do povećane izloženosti lijeku (za oko 50%) u poređenju sa zdravim osobama, a sve uslijed smanjenog klirensa.

Renalno zatajenje

Poremećena renalna funkcija rezultira smanjenom eliminacijom lizinopрила, obzirom da se on iz organizma izlučuje putem bubrega.

Međutim, to smanjenje postaje klinički značajno samo ako je brzina glomerularne filtracije manja od 30 ml/min. Kod blagog do umjerenog oštećenja bubrega (klirens kreatinina 30-80 ml/min) srednji AUC povećan je za samo 13%, dok je kod teškog oštećenja bubrega (klirens kreatinina 5-30 ml/min) opaženo povećanje srednjeg AUC-a za 4,5 puta.

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

Srčano zatajenje

Pacijenti sa srčanim zatajenjem imaju veću izloženost lizinoprilu u poređenju sa zdravim osobama (AUCu prosjeku povećan za 125%), dok sudeći prema količini lizinopрила nađenoj u urinu, apsorpcija je smanjena za oko 16%, u poređenju sa zdravim osobama.

Djeca

Farmakokinetički profil lizinopрила je ispitivan u 29-oro djece, uzrasta između 6 i 16 godina, i klirensom kreatinina većim od 30 ml/min. Nakon doza od 0,1 do 0,2 mg/kg, stabilne vršne koncentracije lijeka postignute su unutar 6 sati, a stepen

apsorpcije iznosio je oko 28% (izračunato na osnovu urinarnog izlučivanja lizinopрила).

Ove vrijednosti su slične kao i u odraslih. Vrijednosti AUC i C_{max} u djece u ovoj studiji bile su konzistentne s vrijednostima opaženima u odraslih.

Starije osobe

Starije osobe imaju više razine lizinopрила u krvi i veće vrijednosti AUC-a (za oko 60%), u poređenju s mlađim osobama.

5.3 Pretklinički podaci o neškodljivosti

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja opće farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala.

Pokazalo se da ACE inhibitori kao grupa lijekova izazivaju neželjena dejstvena kasni razvoj fetusa, što dovodi do smrti fetusa i ispoljavanja kongenitalnih efekata, naročito na lobanji.

Zabilježena je i fetotoksičnost, intrauterini zastoj rasta i otvoreni ductus arteriosus.

Ove razvojne anomalije pripisuju se dijelom direktnoj aktivnosti ACE inhibitora na renin-angiotenzinski sistem fetusa, a dijelom ishemiji uslijed majčine hipertenzije, koja ima za posljedicu smanjenje fetalno-placentarnog protoka krvi, što uzrokuje smanjenu opskrbu fetusa kisikom i hranjivim supstancama .

6. Farmaceutski podaci

6.1 Popis pomoćnih tvari

HYPERIL tablete 5 mg, 1 tableta sadrži:

Pomoćne supstance: Manitol, koloidni silicijum dioksid, kalcijum hidrogenfosfat dihidrat, preželatinizirani kukuruzni škrob, mikrokristalna celuloza, titan dioksid (E171), željezo oksid crveni (E172), magnezij stearat.

HYPERIL tablete 10 mg, 1 tableta sadrži:

Pomoćna supstanca: Manitol, koloidni silicijum dioksid, kalcijum hidrogenfosfat dihidrat, preželatinizirani kukuruzni škrob, mikrokristalna celuloza, titan dioksid (E171), quinoline yellow (E104), magnezij stearat.

HYPERIL tablete 20 mg, 1 tableta sadrži:

Pomoćne supstance: Manitol, koloidni silicijum dioksid, kalcijum hidrogenfosfat dihidrat, preželatinizirani kukuruzni škrob, magnezij stearat.

6.2 Inkompatibilnost

Nema poznatih inkompatibilnosti.

6.3 Rok trajanja

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Hyperil tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

Kartonska kutija lijeka sa 30 okruglih, bikonveksnih tableta, roza boje sa prekrižnom linijom na jednoj strani od 5 mg lizinopрила u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta).

Kartonska kutija lijeka sa 30 okruglih, bikonveksnih tableta, žute boje sa prekrižnom linijom na jednoj strani od 10 mg lizinopрила u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta).

Kartonska kutija lijeka sa 30 okruglih, bikonveksnih tableta, bijele boje sa prekrižnom linijom na jednoj strani od 20 mg lizinopрила u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta)

6.6 Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz liječnički recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O STAVLJANJU LIJEKA U PROMET:

HYPERIL, 30 tableta po 5 mg u kutiji: 04-07.3-2-4868/15 od 09.09.2015.

HYPERIL, 30 tableta po 10 mg u kutiji: 04-07.3-2-4869/15 od 09.09.2015.

HYPERIL, 30 tableta po 20 mg u kutiji: 04-07.3-2-4870/15 od 09.09.2015.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA:

Septembar, 2015.