

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

**SKOPRYL® 10 mg tablete**

**SKOPRYL® 20 mg tablete**

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

SKOPRYL 10 mg tablete:

Ena tableta vsebuje 10 mg lizinopрила v obliki 10,89 mg lizinopril dihidrata.

SKOPRYL 20 mg tablete:

Ena tableta vsebuje 20 mg lizinopрила v obliki 21,78 mg lizinopril dihidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

SKOPRYL 10 mg tablete:

Bledo rumene, okrogle, bikonveksne tablete z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

SKOPRYL 20 mg tablete:

Bledo rožnate, okrogle, bikonveksne tablete z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Esencialna in renovaskularna hipertenzija, bodisi samo z lizinoprilom za začetno zdravljenje bodisi sočasno z antihipertenzivi drugih skupin.

Vse stopnje srčnega popuščenja: za dodatno zdravljenje bolnikov, pri katerih standardno zdravljenje z diuretiki in digitalisom ni bilo učinkovito.

Akutni miokardni infarkt pri hemodinamsko stabilnih bolnikih v 24 urah po akutnem miokardnem infarktu za preprečitev zastoja delovanja levega prekata; bolniki morajo dobivati standardna priporočena zdravila, na primer trombolitike, acetilsalicilno kislino in antagoniste adrenergičnih receptorjev beta.

Diabetična nefropatija pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so odvisni od insulina, imajo pa normalen krvni tlak, in pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo, ki ni odvisna od insulina.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Tablete Skopryl so namenjene za peroralno uporabo; bolniki jih lahko jemljejo pred jedjo, med njo ali po njej. Dnevni odmerek je treba določiti za vsakega bolnika posebej in v skladu z indikacijo za uporabo zdravila.

### Hipertenzija

Priporočen začetni odmerek za bolnike z blago esencialno hipertenzijo je 10 mg enkrat na dan. Odmerek je treba prilagoditi znižanju krvnega pritiska. Običajen dnevni odmerek v obliki enkratnega odmerka znaša od 20 do 40 mg. Dnevni odmerek se zvečuje v tedenskih intervalih, in sicer do največjega, ki znaša 80 mg. Če se po enem do treh mesecih krvnega pritiska še vedno ne more nadzorovati, se lahko začne dodajati majhen odmerek diuretika, zaviralca kalcijevih kanalčkov ali antagonist adrenergičnih receptorjev beta. Najprimernejši je hidroklorotiazid: 12,5 mg enkrat na dan. Bolnikom z renovaskularno hipertenzijo, ki so zelo občutljivi za zaviralce ACE, je treba začetni odmerek zdravila Skopryl zmanjšati; priporočen odmerek znaša 5 mg ali še manj. Odmerjanje je individualno, običajen vzdrževalni odmerek je 20 mg enkrat na dan.

### Uporaba pri hipertenzivnih pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let

Priporočeni začetni odmerek je 2,5 mg enkrat na dan za bolnike s telesno maso od 20 do < 50 kg in 5 mg enkrat na dan za bolnike s telesno maso  $\geq$  50 kg. Odmerjanje je treba prilagoditi individualno, do največ 20 mg na dan pri bolnikih, ki tehtajo od 20 do < 50 kg in do 40 mg na dan pri bolnikih, ki tehtajo  $\geq$  50 kg. Odmerki nad 0,61 mg/kg telesne mase (ali več kot 40 mg) pri pediatričnih bolnikih niso raziskani (glejte poglavje 5.1).

Pri otrocih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem pride v poštev nižji začetni odmerek ali daljši odmerni interval.

### Srčno popuščanje

Začetni odmerek za bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem mora biti manjši; priporočen odmerek znaša od 2,5 do 5 mg enkrat na dan. Vsem bolnikom se dva do štiri tedne odmerek postopno zvečuje, dokler se ne doseže običajnega učinkovitega enkratnega odmerka (od 5 do 20 mg na dan).

### Akutni miokardni infarkt

Odmerjanje zdravila Skopryl za hemodinamsko stabilne bolnike 24 ur po akutnem miokardnem infarktu: Prvi odmerek lizinopрила za bolnike s sistoličnim krvnim pritiskom nad 120 mmHg znaša 5 mg, ki ga prejmejo v 24 urah po pojavu simptomov, nato dobijo v naslednjih 24 urah še 5 mg, čez 48 ur pa 10-miligramski odmerek, ki ga nato prejemajo stalno šest tednov enkrat na dan. Bolniki z nizkim sistoličnim krvnim pritiskom (100 do 120 mmHg) dobivajo dva dneva po infarktu 2,5 mg lizinopрила na dan, nato pa šest tednov po 5 mg na dan. Če se pojavi hipotenzija (sistolični krvni tlak  $\leq$  100 mmHg), je treba dnevni vzdrževalni odmerek 5 mg zmanjšati na 2,5 mg. Če ostaja krvni pritisk še naprej nizek (sistolični krvni pritisk več kot eno uro < 90 mmHg), je treba lizinopril prenehati uporabljati.

Pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom traja zdravljenje z zdravilom Skoprylom šest tednov.

### Diabetična nefropatija

Začetni dnevni odmerek lizinopрила (2,5 mg) je treba prilagoditi vsakemu bolniku posebej, in sicer tako, da bo pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so odvisni od inzulina, imajo pa normalen krvni pritisk, diastolični pritisk nižji od 100 mmHg, pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki niso odvisni od inzulina, imajo pa zvišan krvni pritisk, pa manj kot 90 mmHg.

### **Prilagoditev odmerka pri bolnikih z ledvično okvaro**

Bolnikom z ledvično okvaro je treba odmerek zdravila prilagoditi v skladu z ledvičnim očistkom.

Za bolnike s ledvičnim očistkom od 10 do 30 ml/min (od 0,16 do 0,5 ml/s) znaša prvi odmerek 5 mg enkrat na dan, za bolnike z ledvičnim očistkom manj kot 10 ml/min (manj kot 0,16 ml/s) pa je priporočen začetni odmerek 2,5 mg. Odmerek je treba titrirati toliko časa, dokler se ne doseže nadzora krvnega pritiska. Skopryl je treba dajati posebej previdno tistim bolnikom po akutnem miokardnem infarktu, ki imajo dokazano ledvično okvaro.

### **Posebne skupine bolnikov**

#### Starejši

Farmakokinetične raziskave kažejo, da se največje vrednosti v krvi in površina pod krivuljo plazemskih koncentracij (AUC) pri starejših bolnikih podvojijo, zato jim je treba odmerke zdravila prilagoditi izjemno previdno.

#### Pediatrična uporaba

Izkušenj o učinkovitosti in varnosti pri hipertenzivnih otrocih, starejših od 6 let, je malo, za druge indikacije pa izkušenj ni (glejte poglavje 5.1). Lizinopriila pri otrocih ni priporočljivo uporabljati za druge indikacije, razen za hipertenzijo.

Lizinopriila ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let ali pri otrocih s hudo ledvično okvaro (hitrost glomerularne filtracije  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (glejte poglavje 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za lizinopril, druge zaviralce ACE ali katerokoli pomožno snov.

Angioedem v anamnezi, povezan s prejšnjim zdravljenjem z zaviralci ACE.

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### **Renovaskularne bolezni**

Pri občutljivih bolnikih, še posebej tistih z ledvično okvaro, je pričakovati spremembe pri delovanju ledvic, kar je posledica zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Zdravilo je treba dajati posebej previdno prva dva do pet tednov zdravljenja z lizinoprilom in njegov odmerek po potrebi bodisi zmanjšati bodisi zdravljenje z njim ustaviti.

#### **Aortna stenoza/hipertrofična kardiomiopatija**

Lizinopril je treba dajati zelo previdno bolnikom z obstrukcijo iztoka iz levega prekata.

#### **Hipotenzija**

Lizinopril je treba dajati zelo previdno bolnikom, ki sočasno dobivajo tudi diuretike.

#### **Hiperkaliemija**

Dejavniki tveganja za razvoj hiperkaliemije pri bolnikih, ki dobivajo lizinopril, so sočasna uporaba diuretikov, ki zadržujejo kalij, ali kalijevih nadomestkov, omejen vnos soli, in diabetes mellitus ter ledvična, srčna ali cerebrovaskularna insuficienca.

#### **Ledvična okvara**

Pri občutljivih bolnikih je pričakovati spremembe pri delovanju ledvic, kar je posledica zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron.

Delovanje ledvic je najobčutljivejše pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem, pri katerih je delovanje ledvic odvisno od dejavnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron.

Med zdravljenjem z zaviralci ACE, tudi lizinoprilom, se lahko pojavi oligurija in/ali progresivna azotemija, redko pa akutna ledvična odpoved in/ali smrt.

Pri bolnikih s stenozo ene ali obeh ledvičnih arterij se lahko zvečata sečnina in serumska vrednost kreatinina, ki pa se po prenehanju zdravljenja z lizinoprilom ponavadi normalizirata. Pri teh bolnikih je treba prvih nekaj tednov zdravljenja spremljati delovanje ledvic.

Lizinopril je treba dajati zelo previdno bolnikom, ki imajo periferno žilno bolezen ali generalizirano aterosklerozo, in tako zmanjšati nevarnost morebitnega pojava asimptomatske renovaskularne bolezni.

Ledvična okvara je pogostejša pri bolnikih po akutnem miokardnem infarktu in pri tistih z vrednostjo sistoličnega krvnega pritiska manj kot 100 mmHg, ki jemljejo lizinopril. Zaradi tega zdravljenje z lizinoprilom zanje ni primerno.

### **Hipotenzija**

Lizinopril je treba začeti dajati zelo previdno bolnikom, ki prejemajo diuretike, imajo strogo dieto z zmanjšanim vnosom soli, so na dializi, dehidrirani ali imajo kongestivno srčno popuščanje, kajti čez šest do osem ur po zaužitju zdravila se lahko vrednost krvnega pritiska najbolj zmanjša.

Nevarnost pojava hude hipotenzije, včasih povezane z oligurijo in/ali progresivno azotemijo, redko pa tudi akutno ledvično odpovedjo in/ali smrtjo, obstaja pri bolnikih s srčno odpovedjo s sistoličnim krvnim pritiskom manj kot 100 mmHg, hiponatriemijo, med zdravljenjem z velikimi odmerki diuretikov, po nedavni izraziti diurezi ali zvečanju odmerka diuretika, pri bolnikih na ledvični dializi ali z izrazitim zmanjšanjem prostornine in/ali soli kakršnega koli izvora. Te bolnike je treba začeti zdraviti pod zelo strogim zdravniškim nadzorom, nato pa jih skrbno spremljati še prva dva tedna zdravljenja in vedno, kadar se odmerek lizinopriila in/ali diuretika zveča.

Podobno previdno je treba zdraviti tudi bolnike z ishemično srčno ali cerebrovaskularno boleznijo in bolnike po akutnem miokardnem infarktu, pri katerih lahko izrazito znižanje krvnega pritiska povzroči miokardni infarkt ali cerebrovaskularni dogodek.

### **Anafilaktoidne in z njimi povezane možne reakcije**

Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE (tudi lizinopril) se lahko zaradi zaviralnega učinka angiotenzin konvertnega encima na presnovo eikozanoidov in polipeptidov, med njimi tudi endogenega bradikinina, pojavijo različne neželene reakcije, ki so lahko tudi hude. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci angiotenzin konvertnega encima, tudi lizinoprilom, so se pojavili angioedem na obrazu, okončinah, ustnicah, jeziku, glasilkah in/ali v grlu. To se lahko zgodi kadarkoli med zdravljenjem. V takem primer je treba zdravljenje z lizinoprilom takoj ustaviti, bolnika pa začeti ustrezno zdraviti in ga opazovati, dokler se znaki in simptomi popolnoma in trajno ne normalizirajo.

Pri bolnikih z angioedemom v anamnezi, ki pa ni povezan z uporabo zaviralcev ACE, temveč je to dedni ali idiopatski angioedem, se je treba zaradi zvečane nevarnosti njegovega pojava zdravljenje z zaviralcem ACE, tudi lizinoprilom, izogibati.

### **Nevtropenija/agranulocitoza**

Med zdravljenjem z drugim zaviralcem angiotenzin konvertnega encima –kaptoprilom – sta se pojavili agranulocitoza in depresija kostnega mozga, ki sta bili pri bolnikih brez zapletov redki, pri bolnikih z ledvično okvaro (še posebej, če so imeli tudi kolagensko žilno bolezen) pa pogostejši. Zaradi tega je treba pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo in ledvično boleznijo periodično preverjati število levkocitov.

### **Jetrna odpoved**

Med zdravljenjem z zaviralci ACE se je redko pojavil sindrom, ki se je začel s holestazno zlatenico, ki je napredovala v fulminantno jetrno nekrozo in včasih tudi smrt. Bolnikom, ki prejemajo zaviralce ACE in zbolijo za zlatenico ali pa se jim bistveno zvečajo vrednosti jetrnih encimov, je treba zaviralce ACE prenehati dajati in jih ustrezno medicinsko oskrbeti.

### **Nosečnost**

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### **Diuretiki**

Med sočasno uporabo lizinopрила in hidroklorotiazida ali drugega tiazidnega diuretika se njun hipotenzivni učinek sešteva. Med hkratnim zdravljenjem z diuretikom je treba odmerek lizinopрила zmanjšati.

### **Snovi, ki zvečujejo serumsko vrednost kalija**

Med sočasno uporabo lizinopрила in diuretikov, ki zadržujejo kalij (spironolakton, triamteren ali amilorid), kalijevimi nadomestki ali solmi, ki vsebujejo kalij, se lahko bistveno zveča serumsko koncentracija kalija.

### **Litij**

Litij deluje pri bolnikih, ki ga prejemajo poleg lizinopрила, toksično. Pri bolnikih, ki hkrati dobivajo lizinopril in litij, je priporočeno pogosto preverjanje serumskih vrednosti litija.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### **Nosečnost**

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija). V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### **Dojenje**

Podatkov o uporabi zdravila Skopryl med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Skopryl med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti za uporabo med dojenjem. To še posebej velja v času dojenja novorojenčkov ali nedonošenčkov.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Skopryl ne vpliva na bolnikove psihomotorične sposobnosti.

## 4.8 Neželeni učinki

Bolniki lizinopril dobro prenašajo. Zdravljenje z njim je treba zaradi pojava neželenih reakcij pri bolnikih s hipertenzijo le redko ustaviti, pogosteje se to zgodi pri bolnikih po akutnem miokardnem infarktu ali s kongestivnim srčnim popuščanjem.

Lizinoprilovi neželeni učinki so podobni neželenim učinkom drugih zaviralcev ACE. Pogostost pojavljanja neželenih učinkov: zelo pogosto (pri več kot 10% bolnikov), pogosto (pri 1 do 10% bolnikov), občasno (pri 0,1 do 1% bolnikov), redko (pri 0,01 do 0,1%) in zelo redko pri manj kot 0,01% bolnikov).

### *Bolezni srca in ožilja*

Na začetku zdravljenja z zaviralci ACE se lahko pojavi izrazita hipotenzija, še posebej pri bolnikih s srčno insuficienco in pri tistih z zmanjšano koncentracijo natrija ali zmanjšano prostornino (na primer pri tistih, ki so pred tem dobivali diuretike). Pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo ali cerebrovaskularno boleznijo lahko izrazito znižanje krvnega pritiska povzroči miokardni infarkt ali možganski infarkt.

Pri do odstotku bolnikov, ki so jemali lizinopril, so se pojavili angina pectoris, vaskulitis, bolečine v prsnem košu (1,3 %), ortostatski učinki (1,4 %), palpitanje, periferni edem, tahikardija, aritmije (tako tahikardija prekatov kot preddvorov), atrijska fibrilacija, prezgodnje krčenje prekatov in bradikardija. Pri 0,3 do 1 odstotku bolnikov so se pojavili cerebrovaskularni dogodek, pljučna embolija in infarkt, prehodni ishemični napad (TIA), nočna dispneja, periferni edem in vaskulitis.

### *Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

Pojavijo se lahko trdovraten suh kašelj in drugi simptomi zgornjega dela dihal, na primer rinitis, sinusitis in vneto grlo.

### *Bolezni sečil*

Delovanje ledvic (tudi z zvečanjem koncentracije sečnine in kreatinina v krvi) se je poslabšalo pri približno dveh odstotkih bolnikov s hipertenzijo, ki so dobivali samo lizinopril, in se je po prenehanju zdravljenja z njim normaliziralo.

To se zgodi pri 11,6 % bolnikov s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki dobivajo diuretik in lizinopril, zato jim je pogosto treba odmerke diuretika zmanjšati.

Reverzibilna akutna ledvična odpoved se je pojavila največkrat pri bolnikih, ki so že imeli ledvično, renovaskularno ali srčno okvaro, hipovolemija pa je stanje še poslabšala.

Pojavi se lahko tudi proteinurija, ki lahko pri nekaterih bolnikih napreduje do nefrotskega sindroma. Hiperkaliemija se lahko pojavi zlasti pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco in/ali diabetesom melitusom.

Med zdravljenjem z lizinoprilom se je pri bolnikih pojavila impotenca (pri 0,7 % bolnikov) in zmanjšal libido (0,2 %).

### *Bolezni prebavil*

Zaradi uporabe lizinopriila so se pojavili driska (pri 2,7 do 3,7 % bolnikov), slabost (pri 2 %), bruhanje (pri 1,1 %), dispepsija (pri 0,9 %), bolečine v trebuhu, neješčnost, zaprtje, suha usta in motnje okusa.

### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Zdravilo je redko vplivalo na vrednosti jetrnih testov, ko so se zvečale koncentracije ALT, AST in alkalne fosfataze, in povzročilo holestazno zlatenico, hepatitis in celo pankreatitis.

### *Bolezni kože in podkožja*

Pojavijo se lahko izpadanje las in znojenje.

### *Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*

Pojavijo se lahko bolečine v mišicah, artralgijska/artritis, pozitiven izvid ANA in mišični krči.

### *Bolezni krvi in limfnega sistema*

Med krvnimi motnjami so se pojavile nevtropenija in agranulocitoza (še posebej pri bolnikih z ledvično okvaro in tistih s kolagenskimi žilnimi motnjami, na primer sistemskim lupusom eritematosusom in sklerodermijo) ter trombocitopenija, anemija, eozinofilija in levkocitoza.

### *Bolezni živčevja*

Zdravljenje z lizinoprilom je povezano s pojavom motenj osrednjega živčevja, na primer vrtoglavico (ta se pojavi pri 5 % bolnikov s hipertenzijo in pri 12 % tistih s kongestivno srčno odpovedjo), glavobolom (pojavi se pri 4,4 do 5,7 % bolnikov), slabotnostjo (pri 1,3 %), utrujenostjo (pri 2,5 %), nespečnostjo, parestezijo (pri 0,8 %), mentalno zmedenostjo ter motnjami razpoloženja in spanja.

### *Splošne težave*

Pojavita se lahko zvišana telesna temperatura in hiponatriemija. Redko se lahko pojavi angioedem na obrazu, okončinah, ustnicah, jeziku, glasilkah in/ali v grlu. Druge preobčutljivostne reakcije so: kožni izpuščaji (tudi multififormni eritem in toksična epidermna nekroliza), koprivnica, srbečica in bronhospazem.

### Pediatrični bolniki

Podatki o varnosti iz kliničnih študij kažejo, da hipertenzivni pediatrični bolniki lizinopril na splošno dobro prenašajo in da so njegove varnostne značilnosti v tej starostni skupini primerljive tistim pri odraslih.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Najizrazitejši simptom prevelikega odmerjanja lizinoprila je dolgotrajnejša hipotenzija. Pojavijo se lahko tudi hiperkaliemija, hiponatriemija in moteno delovanje ledvic, tudi akutna ledvična odpoved.

Zdravljenje je simptomatsko. Zagotoviti je treba delovanje vitalnih organov. Bolniku je treba izprati želodec, mu dati aktivno oglje in odpraviti dehidracijo, elektrolitsko neravnotežje in hipotenzijo. Specifičnega protistrupa ni.

Lizinopril se iz organizma odstrani s hemodializo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila  
Oznaka ATC: C09AA03

Lizinopril pri ljudeh in živalih zavira angiotenzin konvertni encim (ACE). ACE je peptidil dipeptidaza, ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriksijsko snov angiotenzin II, ki poleg tega tudi spodbuja izločanje aldosterona. Ugodno učinkovanje lizinoprila na hipertenzijo in srčno popuščanje je predvsem zaviranje delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Zaradi zaviranja ACE se zmanjša plazemska vrednost angiotenzina II, zato se zmanjšata vazopresorna dejavnost in izločanje aldosterona.

ACE je podoben kininazi, encimu, ki razgrajuje bradikinin. Ugotoviti pa bo še treba morebiten vpliv zvečanja vrednosti bradikinina, močnega vazodepresornega peptida, na terapevtsko delovanje lizinoprila.

### Pediatrični bolniki

V klinični študiji, ki je vključevala 115 pediatričnih bolnikov s hipertenzijo, starih od 6 do 16 let, so bolniki s telesno maso manj kot 50 kg prejeli 0,625 mg, 2,5 mg ali 20 mg lizinoprila enkrat na dan, bolniki s telesno maso 50 kg ali več pa so prejeli 1,25 mg, 5 mg ali 40 mg lizinoprila enkrat na dan. Po koncu 2 tednov je lizinopril, dan enkrat na dan, znižal krvni tlak od odmerka odvisno, dosledna antihipertenzivna učinkovitost pa je bila dokazana z odmerki večjimi od 1,25 mg.

Ta učinek je bil potrjen v odtegnitveni fazi, med katero se je diastolični tlak bolnikom, randomiziranim na placebo, zvišal za približno 9 mmHg več kot bolnikom, randomiziranim

na nadaljnje prejetje srednjega in velikega odmerka lizinopriila. Od odmerka odvisni antihipertenzivni učinek lizinopriila je bil prisoten tudi pri različnih demografskih podskupinah: starost, stopnja po Tannerju, spol in rasa.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Lizinopril se po peroralni uporabi iz prebavil absorbira počasi in nepopolno. Absorbira se približno 25 odstotkov odmerka, med bolniki pa so velike razlike (od 6 do 60 odstotkov). Hrana na absorpcijo ne vpliva. Biološka uporabnost po peroralni uporabi ustreza zaradi odsotnosti učinka prvega prehoda skozi jetra obsegu absorpcije. Po zaužitju 10-miligramskega odmerka lizinopriila je njegova plazemska koncentracija največja čez šest do sedem ur in znaša 40 µg/l, po zaužitju 20-miligramskega odmerka pa od 80 do 140 µg/l.

### Porazdelitev

Serumska koncentracija postane stabilna po dveh do treh dnevih uporabe lizinopriila. Ta se na plazemske beljakovine slabo veže.

### Presnova

Lizinopril se ne presnovi in se iz organizma v nespremenjeni obliki izloči s sečem.

### Izločanje

Skozi ledvice se izloči 30 odstotkov lizinopriila, z blatom pa 70 odstotkov. Izločanje iz plazme poteka v dveh fazah: v prvi hitri fazi se izloči večina zdravila, v počasni pa traja razpolovna doba izločanja približno 30 ur.

### Farmakokinetične lastnosti pri posebnih skupinah bolnikov

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je absorpcija za 15 odstotkov manjša kot pri tistih, ki te bolezni nimajo. Manjši je tudi očistek lizinopriila, ki je v primerjavi z zdravimi ljudmi 25-odstoten.

Pri bolnikih z ledvično insuficienco so koncentracije lizinopriila nekajkrat večje kot pri zdravih ljudeh, največje postanejo pozneje kot pri zdravih in tudi njegovo izločanje je počasnejše.

Koncentracija lizinopriila v krvi in površina pod krivuljo plazemskih koncentracij (AUC) sta pri starejših povprečno dvakrat večji kot pri mlajših bolnikih.

### Pediatrični bolniki

Farmakokinetične značilnosti lizinopriila so raziskovali pri 29 pediatričnih hipertenzivnih bolnikih, starih od 6 do 16 let in s hitrostjo glomerularne filtracije nad 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Po odmerkih od 0,1 do 0,2 mg/kg se je največja plazemska koncentracija lizinopriila v stanju dinamičnega ravnovesja pojavila v 6 urah, obseg absorpcije, izračunan na podlagi pojavljanja v urinu, pa je bil približno 28 %. Te vrednosti so podobne tistim, ki so bile že pred tem ugotovljene pri odraslih.

Vrednosti AUC in C<sub>max</sub> pri otrocih v tej študiji so se skladale z vrednostmi, ugotovljenimi pri odraslih.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V obsežnih toksikoloških raziskavah so preučevali akutno, subakutno in kronično toksičnost.

Pri podganah, ki so dobile več odmerkov lizinopriila, se ta ni začel kopičiti po tkivih.

Po rentgenografiji celotnega telesa je bilo radioaktivno označeno zdravilo odkrito v placenti brejih podgan, ne pa tudi pri njihovih plodovih.

Radioaktivno označen <sup>14</sup>C lizinopril se izloča v mleko podganjih samic.



Lizinopril (odmerki do 300 mg/kg/dan, ki so 33-krat večji od največjega priporočenega dnevnega odmerka za ljudi, primerjano glede na njihovo telesno površino), ki so ga prejeli podganji samci in samice, ni vplival na njihovo reprodukcijsko sposobnost.

Po 105 tednih peroralne uporabe lizinopriila, ki so ga podganji samci in samice dobivali v odmerkih do 90 mg/kg/dan, oz. po 92 tednih njegove uporabe pri mišjih samcih in samicah v odmerkih do 135 mg/kg/dan tumorogeno delovanje lizinopriila ni bilo ugotovljeno. Ti odmerki so bili desetkrat oziroma sedemkrat večji od največjega priporočenega dnevnega odmerka za ljudi, primerjano glede na njihovo telesno površino.

Mutagenega delovanja lizinopriila niso potrdili številni specifični testi za ugotavljanje te lastnosti.

Pri brejih miših, podganah in kuncih niso odkrili teratogenega delovanja lizinopriila. Odmerki so bili 55-, 33- oziroma 0,15-krat večji od največjega priporočenega dnevnega odmerka za ljudi, primerjano glede na njihovo telesno površino.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

SKOPRYL 10 mg tablete:

manitol,  
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat,  
koruzni škrob,  
predgelirani škrob,  
rumeni železov oksid (E172),  
magnezijev stearat,  
povidon.

SKOPRYL 20 mg tablete:

manitol,  
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat,  
koruzni škrob,  
predgelirani škrob,  
rumeni železov oksid (E172),  
rdeči železov oksid (E172),  
magnezijev stearat,  
povidon.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

SKOPRYL 10 mg tablete:

Škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet v pretisnem omotu). Pretisni omot Al/PVC folija.

Škatla z 90 tabletami (9 x 10 tablet v pretisnem omotu). Pretisni omot Al/PVC folija.

SKOPRYL 20 mg tablete:

Škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet v pretisnem omotu). Pretisni omot Al/PVC folija.

Škatla z 90 tabletami (9 x 10 tablet v pretisnem omotu). Pretisni omot Al/PVC folija.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

ALKALOID-INT d.o.o.,

Šlandrova ulica 4,

1231 Ljubljana-Črnuče,

R Slovenija

Tel.: 01 300 42 90

Faks: 01 300 42 91

E-pošta: info@alkaloid.si

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

SKOPRYL 10 mg tablete (30 tablet)

5363-I-1029/12

SKOPRYL 10 mg tablete (90 tablet)

5363-I-1030/12

SKOPRYL 20 mg tablete (30 tablet)

5363-I-1031/12

SKOPRYL 20 mg tablete (90 tablet)

5363-I-1032/12

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJ ZA PROMET**

SKOPRYL 10 mg tablete (30 tablet)

11.11.2009/04.05.2012

SKOPRYL 10 mg tablete (90 tablet)

11.11.2009/04.05.2012

SKOPRYL 20 mg tablete (30 tablet)

11.11.2009/04.05.2012

SKOPRYL 20 mg tablete (90 tablet)

11.11.2009/04.05.2012

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

16.04.2012