

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lizinopril Actavis 2,5 mg tablete
Lizinopril Actavis 5 mg tablete
Lizinopril Actavis 10 mg tablete
Lizinopril Actavis 20 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ali 20 mg lizinopрила v obliki lizinopril dihidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

2,5-mg tablete so bele, okrogle in bikonveksne s premerom 6 mm.

5-mg tablete so bele, okrogle in ploščate, s premerom 8 mm in zarezo na obeh straneh.

10-mg tablete so svetlo rožnate, okrogle in bikonveksne, s premerom 7 mm in zarezo na eni strani.

20-mg tablete so rožnate, okrogle in bikonveksne, s premerom 9 mm in zarezo na eni strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija

Zdravljenje hipertenzije.

Srčno popuščanje

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja.

Akutni miokardni infarkt

Kratkotrajno (6 tednov) zdravljenje hemodinamsko stabilnih bolnikov v 24 urah po akutnem miokardnem infarktu.

Ledvični zapleti pri sladkorni bolezni

Zdravljenje ledvičnega obolenja pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in začetno nefropatijo (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Lizinopril Actavis je treba jemati peroralno v enkratnem dnevnem odmerku. Kot vsa druga zdravila, ki jih bolniki jemljejo enkrat dnevno, je treba tudi zdravilo Lizinopril Actavis vzeti vsak dan ob približno istem času. Hrana ne vpliva na absorpcijo tablet zdravila Lizinopril Actavis.

Odmerek mora biti prilagojen posameznemu bolniku glede na njegove značilnosti in odziv krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Hipertenzija

Zdravilo Lizinopril Actavis je mogoče uporabljati v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi skupinami antihipertenzivov (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Začetni odmerek

Pri bolnikih s hipertenzijo je priporočen običajen začetni odmerek 10 mg. Bolnikom z močno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron (zlasti pri renovaskularni hipertenziji, zmanjšanju količine soli in/ali volumna, srčnega popuščanja ali hudi hipertenziji) se lahko krvni tlak po prvem odmerku prekomerno zniža. Za takšne bolnike je priporočen začetni odmerek od 2,5 - 5 mg, uvajanje zdravljenja pa mora potekati pod zdravniškim nadzorom. V primeru okvare ledvic je potreben manjši začetni odmerek (glejte Preglednico 1 spodaj).

Vzdrževalni odmerek

Običajno učinkovito vzdrževalno odmerjanje je 20 mg, dano v enkratnem dnevnem odmerku. Na splošno velja, da je mogoče odmerek povečati, če po 2 do 4 tednih zdravljenja z določenim odmerkom ni mogoče doseči želenega terapevtskega učinka. Največji odmerek, uporabljen v dolgotrajnih kontroliranih kliničnih preskušanjih, je bil 80 mg/dan.

Bolniki, ki dobivajo diuretike

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Lizinopril Actavis se lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Bolj verjetna je pri bolnikih, ki sočasno jemljejo diuretike. Pri takšnih bolnikih je zato potrebna previdnost, ker imajo lahko zmanjšan volumen in/ali količino soli. Če je mogoče, je treba uporabo diuretika prekiniti 2 do 3 dni pred začetkom terapije z zdravilom Lizinopril Actavis. Pri hipertenzivnih bolnikih, pri katerih diuretika ni mogoče ukiniti, je treba terapijo z zdravilom Lizinopril Actavis začeti z odmerkom 5 mg. Spremljati je potrebno delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu. Nadaljnje odmerjanje zdravila Lizinopril Actavis je potrebno prilagajati glede na odziv krvnega tlaka. Če je potrebno, je mogoče terapijo z diuretikom ponovno uvesti (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Prilagajanje odmerka pri okvari ledvic

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic je treba določiti na osnovi očistka kreatinina, kot prikazuje Preglednica 1, spodaj.

Preglednica 1 Prilagajanje odmerka pri okvari ledvic

Očistek kreatinina (ml/min)	Začetni odmerek (mg/dan)
manj kot 10 ml/min (vključno z bolniki na dializi)	2,5 mg*
10–30 ml/min	2,5–5 mg
31–80 ml/min	5–10 mg

* Odmerjanje in/ali pogostnost uporabe zdravila je treba prilagajati glede na odziv krvnega tlaka.

Odmerek je mogoče povečevati, dokler krvni tlak ni urejen ali do največ 40 mg dnevno.

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

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

Pri otrocih z zmanjšanim delovanjem ledvic pride v poštev manjši začetni odmerek ali daljši odmerni interval.

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem je treba zdravilo Lizinopril Actavis uporabljati kot dodatno terapijo poleg diuretikov in, če je primerno, digitalisa ali zaviralcev beta. Zdravilo Lizinopril Actavis lahko uvedete v začetnem odmerku 2,5 mg enkrat na dan, ki ga mora bolnik vzeti pod

zdravniškimi nadzorom, kar omogoča ugotovitev začetnega vpliva na krvni tlak. Odmerek zdravila Lizinopril Actavis je treba povečevati:

- v korakih po največ 10 mg naenkrat,
- v intervalih, ki niso krajši od 2 tednov,
- do največjega odmerka, ki ga bolnik prenese, a največ do 35 mg enkrat dnevno.

Prilaganje odmerjanja mora temeljiti na kliničnem odzivu posameznega bolnika.

Bolnikom z velikim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo, npr. bolnikom s pomanjkanjem soli, s hiponatriemijo ali brez nje, bolnikom s hipovolemijo ali bolnikom, ki so prejeli velike odmerke diuretikov, je treba njihovo stanje po možnosti urediti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lizinopril Actavis. Spremljati je potrebno delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Akutni miokardni infarkt

Bolniki morajo dobiti priporočeno standardno zdravljenje s trombolitiki, acetilsalicilno kislino in zaviralci beta, kot je primerno. Skupaj z zdravilom Lizinopril Actavis se lahko uporablja gliceriltrinitrat intravensko ali transdermalno.

Začetni odmerek (prve 3 dni po infarktu)

Zdravljenje z zdravilom Lizinopril Actavis je mogoče začeti v 24 urah po pojavu simptomov. Zdravljenja ne smete začeti, če je sistolični krvni tlak nižji od 100 mmHg. Prvi odmerek zdravila Lizinopril Actavis je 5 mg peroralno, nato sledijo odmerki 5 mg po 24 urah, 10 mg po 48 urah in nato 10 mg enkrat dnevno. Bolnikom, ki imajo na začetku zdravljenja ali v prvih 3 dneh po infarktu nizek sistoličen krvni tlak (120 mmHg ali manj), je treba dati manjši odmerek – 2,5 mg peroralno (glejte poglavje 4.4).

V primeru okvare ledvic (očistek kreatinina < 80 ml/min), morate začetni odmerek zdravila Lizinopril Actavis prilagoditi glede na bolnikov očistek kreatinina (glejte Preglednico 1).

Vzdrževalni odmerek

Vzdrževalni odmerek je 10 mg enkrat dnevno. Če se pojavi hipotenzija (sistolični krvni tlak nižji ali enak 100 mmHg), je mogoče dati dnevni vzdrževalni odmerek 5 mg, začasno znižan tudi na 2,5 mg, če je treba. Če se pojavi dolgotrajna hipotenzija (sistolični krvni tlak pod 90 mmHg več kot 1 uro), je treba zdravilo Lizinopril Actavis ukiniti.

Zdravljenje je treba nadaljevati 6 tednov, potem pa morate bolnika znova oceniti. Bolniki, pri katerih se pojavijo simptomi srčnega popuščanja, morajo nadaljevati zdravljenje z zdravilom Lizinopril Actavis (glejte poglavje 4.2).

Ledvični zapleti pri sladkorni bolezni

Pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in začetno nefropatijo je odmerek 10 mg zdravila Lizinopril Actavis enkrat dnevno mogoče povečati na 20 mg enkrat dnevno, če je to potrebno, tako da je dosežen diastolični krvni tlak v sedečem položaju pod 90 mmHg.

V primeru okvare ledvic (očistek kreatinina < 80 ml/min), morate začetni odmerek zdravila Lizinopril Actavis prilagoditi glede na bolnikov očistek kreatinina (glejte Preglednico 1).

Pediatrična populacija

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

Lizinopril ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let in pri otrocih s hudo okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 30 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavje 5.2).

Uporaba pri starejših

V kliničnih študijah niso ugotovili s starostjo povezanih razlik v učinkovitosti ali varnosti zdravila. Toda če je višja starost povezana z zmanjšanjem delovanja ledvic, morate začetni odmerek zdravila

Lizinopril Actavis določiti po smernicah, navedenih v Preglednici 1. Nadaljnje odmerjanje pa morate prilagoditi glede na odziv krvnega tlaka.

Uporaba pri bolnikih s presajeno ledvico

Z uporabo zdravila Lizinopril Actavis ni izkušenj pri bolnikih, ki jim je bila pred kratkim presajena ledvica. Zdravljenje z zdravilom Lizinopril Actavis zato ni priporočljivo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali kateri koli zaviralec encima angiotenzinska konvertaza (ACE).
- Anamneza angioedema med predhodno terapijo z zaviralci ACE.
- Prirojeni ali idiopatični angioedem.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba zdravila Lizinopril/hidroklorotiazid Actavis in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija je redka pri hipertenzivnih bolnikih brez zapletov. Pri hipertenzivnih bolnikih, ki dobivajo lizinopril, je hipotenzija verjetnejša, če ima bolnik zmanjšan volumen, npr. zaradi terapije z diuretikom, omejevanja soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja, ali ima hudo, od renina odvisno, hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Pri bolnikih s srčnim popuščanjem, s spremljajočo ledvično insuficienco ali brez nje, so opazili simptomatsko hipotenzijo. Do tega največkrat pride pri bolnikih z resnejšimi stopnjami srčnega popuščanja, ki se kažejo kot uporaba velikih odmerkov diuretikov zanke, hiponatriemijo ali funkcijsko okvaro ledvic. Pri bolnikih z večjim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo morate skrbno nadzirati uvajanje terapije in prilagajanje odmerka. Podobno velja tudi za bolnike z ishemično boleznijo srca ali s cerebrovaskularno boleznijo, pri katerih lahko čezmeren padec krvnega tlaka povzroči miokardni infarkt ali cerebrovaskularni zaplet.

Če se pojavi hipotenzija, morate bolnika položiti v ležeči položaj in, če je potrebno, naj dobi intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Prehodni hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerke, ki jih je običajno mogoče dati brez težav, ko se krvni tlak po povečanju volumna zviša. Nekaterim bolnikom s srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko lizinopril dodatno zniža krvni tlak. Ta učinek je pričakovan in po navadi ni razlog za prekinitev zdravljenja. Če postane hipotenzija simptomatska, je lahko potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitev uporabe lizinopрила .

Hipotenzija pri akutnem miokardnem infarktu

Zdravljenja z lizinoprilom ne smete začeti pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom, ki jih ogroža dodatno resno poslabšanje hemodinamskega stanja po zdravljenju z vazodilatatorjem. To so bolniki, ki imajo sistolični krvni tlak 100 mmHg ali nižji oziroma tisti v kardiogenem šoku. V prvih 3 dneh po infarktu morate odmerek zmanjšati, če je sistolični krvni tlak 120 mmHg ali nižji. Vzdrževalni odmerek morate zmanjšati na 5 mg (ali prehodno na 2,5 mg), če je sistolični krvni tlak 100 mmHg ali

manj. Če hipotenzija še traja (sistolični krvni tlak pod 90 mmHg več kot 1 uro), morate z uporabo lizinopрила prekiniti.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot druge zaviralce ACE morate tudi zdravilo Lizinopril Actavis uporabljati previdno pri bolnikih s stenozo mitralne zaklopke in z obstrukcijo iztoka iz levega prekata, npr. z aortno stenozo ali hipertrofično kardiomiopatijo.

Okvara delovanja ledvic

V primeru okvare ledvic (očistek kreatinina < 80 ml/min), morate začetni odmerek lizinopрила prilagoditi glede na bolnikov očistek kreatinina (glejte Preglednico 1 v poglavju 4.2), pozneje pa glede na bolnikov odziv na zdravljenje. Redne kontrole vrednosti kalija in kreatinina so del običajne zdravstvene prakse pri teh bolnikih.

Pri bolnikih s *srčnim popuščanjem* lahko hipotenzija po začetku zdravljenja z zaviralci ACE povzroči dodatno okvaro delovanja ledvic. V takih primerih so poročali o akutni odpovedi ledvic, običajno reverzibilni.

Pri nekaterih bolnikih z *bilateralno stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije solitarne ledvice*, ki so se zdravili z zaviralci encima angiotenzinska konvertaza, so opazili povišanje vrednosti sečnine v krvi in vrednosti kreatinina v serumu, običajno reverzibilno po prekinitvi terapije. To je posebno verjetno pri bolnikih z ledvično insuficienco. Če je prisotna tudi renovaskularna hipertenzija, obstaja večje tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti pod skrbnim zdravniškim nadzorom, z nizkimi odmerki in natančnim povečevanjem odmerka. Zdravljenje z diuretiki je pri opisanem zapletu lahko sodelujoč dejavnik, zato morate v prvih tednih terapije z lizinoprilom njihovo uporabo prekiniti in nadzirati delovanje ledvic.

Pri nekaterih *hipertenzivnih bolnikih* brez očitne predhodne bolezni ledvičnih žil je prišlo do povišanja vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu. Povišanje je bilo običajno blago in prehodno, zlasti če je bil lizinopril uporabljen sočasno z diuretikom. To se najpogosteje pojavi pri bolnikih s predhodno okvaro ledvic. Mogoče bo potrebno zmanjšanje odmerka in/ali prenehanje uporabe diuretika in/ali lizinopрила.

Pri *akutnem miokardnem infarktu* zdravljenja z lizinoprilom ne smete začeti pri bolnikih, ki imajo znake motenega delovanja ledvic, ki je opredeljeno kot koncentracija kreatinina v serumu prek 177 mikromolov/l in/ali proteinurija prek 500 mg/24 ur. Če se med zdravljenjem z lizinoprilom pojavi moteno delovanje ledvic (koncentracija kreatinina v serumu prek 265 mikromolov/l ali podvojitve vrednosti pred zdravljenjem), mora zdravnik razmisliti o prenehanju uporabe lizinopрила.

Preobčutljivost/angioedem

Pri bolnikih, ki so dobivali zaviralce encima angiotenzinska konvertaza, vključno z lizinoprilom, so redko poročali o angioedemu obraza, udov, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla. Pojavi se lahko kadarkoli med terapijo. V takšnih primerih morate z uporabo lizinopрила nemudoma prekiniti ter uvesti ustrezno zdravljenje in nadzor, da bi zagotovili popolno izginotje simptomov pred odpustom bolnika. Bolniki lahko potrebujejo dolgotrajnejše opazovanje tudi v primeru, da se jim pojavi le otekanje jezika, brez dihalne stiske; zgodi se namreč lahko, da zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi ne zadošča. Zelo redko so poročali o smrtnih primerih zaradi angioedema, povezanim z edemom grla ali jezika. Pri bolnikih, pri katerih so prizadeti jezik, glotis ali grlo, je verjetna obstrukcija dihalnih poti, še posebej to velja za bolnike z anamnezo operacije na dihalnih poteh. V takšnih primerih morate nemudoma uporabiti urgentno terapijo. To lahko vključuje uporabo adrenalina in/ali vzdrževanje odprtih dihalnih poti. Bolnik mora biti pod skrbnim zdravniškim nadzorom, dokler simptomi povsem in dokončno ne izginejo.

Zaviralci encima angiotenzinska konvertaza pogosteje povzročijo angioedem pri bolnikih-črncih kot nečrncih.

Pri bolnikih z anamnezo angioedema, nepovezanega s terapijo z zaviralci ACE, mogoče obstaja večje tveganje za angioedem med prejetjem zaviralcev ACE (glejte poglavje 4.3).

Anafilaktične reakcije pri bolnikih na hemodializi

Pri bolnikih na dializi z visokopretočnimi membranami (npr. AN 69), ki sočasno dobivajo zaviralec ACE, so poročali o anafilaktičnih reakcijah. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o uporabi drugačne vrste dializne membrane ali druge skupine antihipertenzivnih sredstev.

Anafilaktične reakcije med aferezo lipoproteinov nizke gostote (LDL)

Pri bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov nizke gostote (LDL) z dekstran sulfatom, so se v redkih primerih pojavile smrtno nevarne anafilaktične reakcije. Preprečili so jih z začasno prekinitvijo terapije z zaviralci ACE pred vsako aferezo.

Desenzibilizacija

Bolnikom, ki so dobivali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem (npr. na strup kožekrilcev), so se pojavile anafilaktične reakcije. Pri istih bolnikih so se tem reakcijam izognili, če so zaviralce ACE začasno ukinili, vendar so se po nenamerni ponovni uporabi zdravila znova pojavile.

Odpoved jeter

Zelo redko so zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne s holestatskim ikterusom in napreduje v fulminantno nekrozo in (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Bolniki, ki dobivajo lizinopril in se jim pojavi ikterus ali občutno zvišanje jetrnih encimov, morajo nehati uporabljati lizinopril in potrebujejo ustrezno zdravniško spremljanje.

Nevtropenija/agranulocitoza

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce ACE so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih dejavnikov, ki povzročajo zaplete, se nevtropenija pojavi redkeje. Nevtropenija in agranulocitoza sta reverzibilni po prenehanju zdravljenja z zaviralcem ACE.

Lizinopril je treba uporabljati izredno previdno pri bolnikih, ki imajo kolagensko žilno bolezen, dobivajo imunosupresive, alopurinol ali prokainamid, ali imajo kombinacijo teh dejavnikov, ki povzročajo zaplete, zlasti če imajo predhodno okvarjeno delovanje ledvic. Nekaterim takšnim bolnikom so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzvale na intenzivno terapijo z antibiotiki. Če lizinopril uporabljate pri takšnih bolnikih, se svetuje redno kontroliranje števila belih krvnih celic, bolnikom pa je potrebno naročiti, da poročajo o vsakem znaku okužbe.

Rasa

Zaviralci encima angiotenzinska konvertaza pogosteje povzročijo angioedem pri bolnikih-črncih kot nečrncih.

Tako kot drugi zaviralci ACE lahko tudi lizinopril manj učinkovito zniža krvni tlak pri bolnikih-črncih kot nečrncih, verjetno zaradi večje razširjenosti stanja z nizko ravniyo renina pri črni hipertenzivni populaciji.

Kašelj

Pri uporabi zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Značilnosti tega kašlja so, da je neproduktiven, trdovraten in po prekinitvi terapije izgine. Pri diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati možnost, da kašelj povzroča zaviralec ACE.

Operacije/anestezija

Pri bolnikih, ki so prestali veliko operacijo, ali med anestezijo z zdravili, ki povzročijo hipotenzijo, lahko lizinopril zavira nastajanje angiotenzina II sekundarno po kompenzacijskem sproščanju renina. Če se hipotenzija pojavi in je domnevno posledica tega mehanizma, jo je mogoče odpraviti s povečanjem volumna.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE, vključno z lizinoprilom, so opažali povišanje vrednosti kalija v serumu. Razvoj hiperkaliemije med drugim ogroža bolnike z insuficienco ledvic, sladkorno boleznijo, prejemnike diuretikov, ki zadržujejo kalij, uporabnike kalijevih dodatkov ali nadomestkov soli s kalijem ter uporabnike drugih zdravil, ki povišujejo vrednosti kalija v serumu

(npr. heparina). Če presodite, da je sočasna uporaba naštetih zdravil primerna, je priporočljivo bolniku redno spremljati vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo peroralne antidiabetike ali inzulin, morate v prvih mesecih zdravljenja z zaviralcem ACE skrbno spremljati glikemijo (glejte poglavje 4.5, Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

Litij

Uporaba kombinacije litija in lizinopрила na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

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

Če bolniku, ki dobiva lizinopril, v terapijo dodate diuretik, se antihipertenzivni učinek običajno sešteva.

Bolnikom, ki že dobivajo diuretike, zlasti če je bila diuretična terapija uvedena pred kratkim, se lahko krvni tlak po dodatku lizinopрила občasno čezmerno zniža. Možnost simptomatske hipotenzije ob lizinoprilu je mogoče zmanjšati z opustitvijo diuretika pred začetkom zdravljenja z lizinoprilom (glejte poglavji 4.4 in 4.2).

Dodatki kalija, diuretiki, ki zadržujejo kalij, in nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Čeprav se vrednosti kalija v serumu v kliničnih preskušanjih običajno ostale v normalnih mejah, se je pri nekaterih bolnikih pojavila hiperkaliemija. Med dejavniki tveganja za razvoj hiperkaliemije so insuficienca ledvic, sladkorna bolezen in sočasna uporaba diuretikov, ki zadržujejo kalij (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij. Sočasna uporaba dodatkov kalija, diuretikov, ki zadržujejo kalij, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko pomembno poveča vrednost kalija v serumu, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic.

Če lizinopril uporabite z diuretikom, ki izplavlja kalij, se hipokaliemija zaradi diuretika lahko izboljša.

Litij

Med hkratno uporabo litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povišanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegove toksičnosti. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za toksičnost litija in poviša že tako povečano toksičnost litija z zaviralci ACE. Uporaba lizinopрила z litijem ni priporočljiva, če pa se ta kombinacija izkaže za potrebno, je treba skrbno spremljati raven litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno z acetilsalicilno kislino ≥ 3 g/dan

Kronična uporaba NSAID lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralca ACE. NSAID in zaviralci ACE imajo aditiven učinek na povišanje vrednosti kalija v serumu in lahko poslabšajo delovanje ledvic. Ti učinki so običajno reverzibilni. Redko se lahko pojavi akutna odpoved ledvic, zlasti pri bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic, kot so starejši ali dehidrirani bolniki.

Soli zlata

Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, so bile po uporabi injekcij soli zlata (npr. natrijevega avrotiomalata) pogosteje opisane nitritoidne reakcije (med simptomi vazodilatacije so zardevanje, navzea, omotica in hipotenzija, ki je lahko huda).

Druga antihipertenzivna sredstva

Sočasna uporaba teh zdravil lahko poveča hipotenzivne učinke lizinopрила. Sočasna uporaba z glicerilnitratom in drugimi nitrati ali drugimi vazodilatatorji lahko dodatno zniža krvni tlak.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki

Sočasna uporaba določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci ACE lahko dodatno zniža krvni tlak (glejte poglavje 4.4).

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivne učinke zaviralcev ACE.

Antidiabetiki

Epidemiološke študije kažejo, da lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (inzulina, peroralnih hipoglikemikov) poveča učinek teh zdravil na znižanje glukoze v krvi in s tem tveganje za hipoglikemijo. To delovanje je verjetneje v prvih tednih kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z okvaro ledvic.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki, zaviralci beta, nitrati

Lizinopril se lahko uporablja sočasno z acetilsalicilno kislino (v kardioloških odmerkih), trombolitiki, zaviralci beta in/ali nitrati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenjeNosečnost

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (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) (glejte poglavje 5.3). 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

Ker informacij o uporabi lizinopрила med obdobjem dojenja ni, njegova uporaba med tem obdobjem ni priporočljiva. Prednost imajo druga zdravila z bolj uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v času dojenja; to še posebej velja pri dojenju novorojenčkov ali nedonošenčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni verjetno, da bi lizinopril vplival na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri vožnji motornih vozil ali upravljanju s stroji je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem z zdravilom Lizinopril Actavis in drugimi zaviralci ACE so opazili in opisali naslednje neželene učinke.

Za razvrstitev pojavljanja neželenih učinkov so uporabljeni naslednji izrazi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: znižanje vrednosti hemoglobina, znižanje vrednosti hematokrita.

Zelo redki: depresija kostnega mozga, anemija, trombocitopenija, levkopenija, nevtropenija, agranulocitoza (glejte poglavje 4.4), hemolitična anemija, limfadenopatija, avtoimunska bolezen.

Bolezni endokrinega sistema

Redki: sindrom nepravilnega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)

Presnovne in prehranske motnje

Zelo redki: hipoglikemija.

Psihiatrične motnje

Občasni: nihanje razpoloženja.

Redki: duševna zmedenost.

Pogostnost neznana: simptomi depresije.

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, glavobol.

Občasni: parestezije, vrtoglavica, motnje okušanja, motnje spanja, cerebrovaskularni infarkt, lahko sekundarno zaradi čezmerne hipotenzije pri zelo ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4).

Pogostnost ni znana: sinkopa.

Srčne bolezni

Občasni: miokardni infarkt, lahko sekundarno zaradi čezmerne hipotenzije pri zelo ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4), palpitacije, tahikardija.

Žilne bolezni

Pogosti: ortostatski učinki (vključno s hipotenzijo).

Občasni: Raynaudov fenomen.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: kašelj.

Občasni: rinitis.

Zelo redki: bronhospazem, sinuzitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pljučnica.

Bolezni prebavil

Pogosti: driska, bruhanje.

Občasni: navzea, bolečina v trebuhu in prebavne motnje.

Redki: suha usta.

Zelo redki: pankreatitis, angioedem črevesja, hepatitis – hepatocelularen ali holestatski, zlatenica in odpoved jeter (glejte poglavje 4.4).

Bolezni kože in podkožja

Občasni: izpuščaj, srbenje.

Redki: koprivnica, alopecija, psoriaza, preobčutljivost/angionevrotični edem: angionevrotični edem obraza, udov, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4).

Zelo redki: znojenje, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, kožni psevdolimfom.

Bolezni sečil

Pogosti: nepravilno delovanje ledvic.

Redki: uremija, akutna odpoved ledvic.

Zelo redki: oligurija/anurija.

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: impotenca.

Redki: ginekomastija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: utrujenost, astenija.

Preiskave

Občasni: povišanje vrednosti sečnine v krvi, povišanje vrednosti kreatinina v serumu, povišanje vrednosti jetrnih encimov, hiperkaliemija.

Redki: povišanje vrednosti bilirubina v serumu, hiponatriemija.

Poročali so o sklopu simptomov, ki lahko vključuje enega ali več od naslednjih: povišano telesno temperaturo, vaskulitis, mialgijo, artralgiyo/artritis, pozitiven izvid na protijedrna protitelesa (ANA), povišano sedimentacijo eritrocitov (SR), eozinofilijo in levkocitozo, izpuščaj, fotosenzibilnost ali druge kožne spremembe.

Pediatrična populacija

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.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Obseg podatkov o prevelikem odmerjanju pri človeku je omejen. Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulacijski šok, elektrolitske motnje, odpoved ledvic, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, anksioznost in kašelj.

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja je intravensko infundiranje fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, je bolnika treba položiti v položaj za šok. V poštev pride tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenska uporaba kateholaminov, če je na voljo. Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, uporabite ukrepe za odstranitev lizinopрила (npr. bruhanje, izpiranje želodca, uporaba absorbentov in natrijevega sulfata). Hemodializa lahko odstrani lizinopril iz systemskega obtoka (glejte poglavje 4.4). Za zdravljenje odporne bradikardije je indicirano zdravljenje s srčnim spodbujevalnikom. Redno je treba spremljati vitalne znake ter koncentracijo elektrolitov in kreatinina v serumu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila. Oznaka ATC: C09AA03.

Lizinopril je zaviralec peptidil dipeptidaze. Zavira encim angiotenzinska konvertaza (ACE), ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriksijski peptid angiotenzin II. Angiotenzin II spodbuja tudi izločanje aldosterona skorje nadledvične žleze. Zaviranje ACE znižuje koncentracijo angiotenzina II, kar zmanjša vazopresorsko delovanje in izločanje aldosterona. To znižanje lahko povzroči porast koncentracije kalija v serumu.

Čeprav velja, da mehanizem, preko katerega deluje lizinopril, znižuje krvni tlak predvsem z zavrtjem sistema renin-angiotenzin-aldosteron, je dokazano, da deluje antihipertenzivno tudi pri bolnikih z nizkoreninsko hipertenzijo. ACE je identična kininazi II, encimu, ki razgrajuje bradikinin. Ni še ugotovljeno, ali ima porast koncentracije močnega vazodilacijskega peptida bradikininina kakšno vlogo pri terapevtskih učinkih lizinoprila.

Vpliv lizinoprila na smrtnost in obolevnost pri srčnem popuščanju so raziskali s primerjavo velikih (32,5 mg ali 35 mg enkrat dnevno) in majhnih (2,5 mg ali 5 mg enkrat dnevno) odmerkov. V študiji s 3.164 bolniki z medianim trajanjem preživetja 46 mesecev. V tej študiji je velik odmerek lizinoprila v primerjavi z majhnim za 12 % zmanjšal tveganje za sestavljeni opazovani dogodek, ki sta jo predstavljali umrljivost zaradi vseh vzrokov in hospitalizacija zaradi vseh vzrokov, ($p = 0,002$) in za 8 % tveganje za umrljivost zaradi vseh vzrokov in hospitalizacij zaradi srčno-žilnih vzrokov ($p = 0,036$). Opazili so zmanjšanje tveganja za umrljivost zaradi vseh vzrokov (8 %, $p = 0,128$) in umrljivost zaradi srčno-žilnih vzrokov (10 %, $p = 0,073$). *Post hoc* analiza je med bolniki, zdravljenimi z velikim odmerkom lizinoprila, pokazala za 24 % manj hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja ($p = 0,002$) kot med bolniki, zdravljenimi z majhnim odmerkom. Simptomatske koristi so bile med uporabo velikega in majhnega odmerka lizinoprila podobne.

Rezultati te študije so pokazali, da so bile značilnosti neželenih učinkov tako po njihovi naravi kot po številu podobne med bolniki, zdravljenimi z velikim ali majhnim odmerkom lizinoprila. Predvidljive posledice zaviranja ACE, npr. hipotenzija ali spremenjeno delovanje ledvic, so bile obvladljive in so le redko vodile do prekinitve zdravljenja. Kašelj je bil manj pogost pri bolnikih, ki so dobivali velik odmerek lizinoprila v primerjavi s tistimi, ki so dobivali majhen odmerek.

V preskušanju GISSI-3 so uporabili faktorski načrt 2 x 2 za primerjavo učinkov 6-tedenske uporabe lizinoprila in gliceriltrinitrata vsakega posebej ali v kombinaciji in primerjali s kontrolo, ki je zajela 19.394 bolnikov, ki so zdravljenje dobili v 24 urah po akutnem miokardnem infarktu. Lizinopril je v primerjavi s kontrolo statistično značilno zmanjšal tveganje za umrljivost za 11 % ($2p = 0,03$). Gliceriltrinitrat tveganja ni značilno zmanjšal, kombinacija lizinoprila in gliceriltrinitrata pa je v primerjavi s kontrolo značilno zmanjšala tveganje za umrljivost za 17 % ($2p = 0,02$). V podskupini starejših (starost > 70 let) in žensk, vnaprej opredeljenih kot bolniki z velikim tveganjem za umrljivost, so ugotovili značilen učinek na sestavljeni opazovani dogodek umrljivosti in delovanja srca. Tudi sestavljeni opazovani dogodek za vse bolnike kot tudi za podskupine z velikim tveganjem je po 6 mesecih pokazal značilen učinek med bolniki, ki so 6 tednov dobivali lizinopril ali lizinopril in gliceriltrinitrat, kar kaže na preventiven učinek lizinoprila. Kot bi bilo pričakovati pri zdravljenju s katerimkoli vazodilatatorjem, je bila uporaba lizinoprila povezana z večjo pojavnostjo hipotenzije in nepravilnega delovanja ledvic, vendar ta učinka nista bila povezana s sorazmernim povečanjem umrljivosti.

V dvojno slepem, naključnem, multicentričnem preskušanju, v katerem so primerjali lizinopril z zaviralcem kalcijevih kanalčkov pri 335 hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in začetno nefropatijo, opredeljeno z mikroalbuminurijo, je 12-mesečna uporaba 10 mg ali 20 mg

lizinopriila enkrat dnevno znižala sistolični krvni tlak za 13 mmHg in diastoličnega za 10 mmHg, delež izločanja albumina z urinom pa za 40 %. V primerjavi z zaviralcem kalcijevih kanalčkov, ki povzroči podobno znižanje krvnega tlaka, je pri bolnikih, ki so prejeli lizinopril, prišlo do bolj izrazitega zmanjšanja stopnje izločanja albumina z urinom, kar dokazuje, da lizinopril z zaviranjem ACE zmanjša mikroalbuminurijo z neposrednim učinkom na ledvična tkiva, poleg učinka na znižanje krvnega tlaka.

Zdravljenje z lizinoprilom ne vpliva na urejenost glikemije, kar se je izkazalo z odsotnostjo značilnega vpliva na raven glikoziliranega hemoglobina (HbA_{1c}).

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Pediatrična populacija

V klinični študiji, ki je zajela 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 lizinopriila enkrat na dan, bolniki s telesno maso 50 kg ali več pa so prejeli 1,25 mg, 5 mg ali 40 mg lizinopriila enkrat na dan. Po koncu 2 tednov je lizinopril, uporabljen enkrat na dan, znižal najnižji krvni tlak od odmerka odvisno, dosledna antihipertenzivna učinkovitost pa je bila dokazana z odmerki, večjimi od 1,25 mg.

Ta učinek so potrdili v odtegnitveni fazi, med katero se je diastolični tlak bolnikom, randomiziranim na placebo, zvišal za približno 9 mmHg več kot bolnikom, randomiziranim na nadaljnje prejemanje 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

Lizinopril je peroralno aktiven zaviralec ACE brez sulfhidrilnih skupin.

Absorpcija

Lizinopril doseže najvišjo koncentracijo v serumu približno 7 ur po peroralni uporabi. Vendar so pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom opazili manjšo zakasnitev v času doseganja najvišje koncentracije v serumu. Glede na pojavljanje v urinu je povprečni delež absorpcije lizinopriila približno 25 %, variabilnost med bolniki v raziskanem razponu odmerkov (5 - 80 mg) pa je od 6 - 60 %. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je absolutna biološka uporabnost približno 16 % manjša. Prisotnost hrane ne vpliva na absorpcijo lizinopriila.

Porazdelitev

Kaže, da se lizinopril v serumu ne veže na plazemske beljakovine, razen na krožeči encim angiotenzinska konvertaza (ACE). Študije na podganah kažejo, da lizinopril slabo prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Izločanje

Lizinopril se ne presnavlja in se povsem nespremenjen izloči z urinom. Efektivni razpolovni čas kopičenja med večkratnim odmerjanjem lizinopрила je 12,6 ure. Očistek lizinopрила pri zdravih osebah je približno 50 ml/min. Upadajoče koncentracije v plazmi kažejo podaljšano terminalno fazo, ki ne prispeva h kopičenju zdravila. Ta terminalna faza verjetno predstavlja zasičenost vezave na ACE in ni sorazmerna z odmerkom.

Okvara jeter

Okvara delovanja jeter je pri bolnikih s cirozo zmanjšala absorpcijo lizinopрила (za okrog 30 %, ugotovljeno na podlagi pojavljanja v urinu), vendar povečala izpostavljenost (približno 50 %) v primerjavi z zdravimi preiskovanci zaradi zmanjšane očistka.

Okvara ledvic

Okvarjeno delovanje ledvic zmanjša izločanje lizinopрила, ki se izloča preko ledvic. Vendar to zmanjšanje postane klinično pomembno šele tedaj, ko je hitrost glomerulske filtracije pod 30 ml/min. Pri blagi do zmerni okvari ledvic (očistek kreatinina od 30 - 80 ml/min) se je povprečna AUC povečala le za 13 %, medtem ko so pri hudi okvari ledvic (očistek kreatinina od 5 - 30 ml/min) zabeležili 4,5-kratno povečanje povprečne AUC.

Lizinopril je mogoče odstraniti z dializo. Med 4-urno hemodializo se je koncentracija lizinopрила v plazmi v povprečju zmanjšala za 60 %; dializni očistek je bil med 40 in 55 ml/min.

Srčno popuščanje

Izpostavljenost lizinoprilu je pri bolnikih s srčnim popuščanjem večja kot pri zdravih osebah (v povprečju 125 % povečanje AUC), absorpcija pa je pri takšnih bolnikih glede na pojavljanje lizinopрила v urinu približno 16 % manjša kot pri zdravih osebah.

Starejši

Starejši bolniki imajo višje vrednosti v krvi in večjo površino pod krivuljo časovnih sprememb plazemske koncentracije (za približno 60 %) kot mlajše osebe.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične značilnosti lizinopрила so raziskali pri 29 pediatričnih hipertenzivnih bolnikih, starih od 6 do 16 let in s hitrostjo glomerularne filtracije nad 30 ml/min/1,73 m². Po odmerkih od 0,1 do 0,2 mg/kg se je največja plazemska koncentracija lizinopрила 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_{max} pri otrocih v tej študiji so se skladale z vrednostmi, ugotovljenimi pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij splošne farmakologije, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Za zaviralce encima angiotenzinska konvertaza kot skupino je ugotovljeno, da imajo neželene učinke na pozni razvoj ploda in da povzročijo smrt ploda ter prirojene napake, zlasti na lobanji. Poročali so tudi o fetotoksičnosti, intrauterini upočasnitvi rasti in odprtem arterioznem dukt. Te razvojne nepravilnosti so domnevno deloma posledica neposrednega delovanja zaviralcev ACE na plodov sistem renin-angiotenzin, deloma pa ishemije, ki nastane zaradi hipotenzije pri materi in zmanjša fetoplacentalni pretok krvi ter oskrbo ploda s kisikom in hranili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
predgelirani koruzni škrob
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat
rdeči železov oksid (E 172) v 10-mg in 20-mg tabletah
črni železov oksid (E 172) v 10-mg in 20-mg tabletah
rumeni železov oksid (E 172) v 10-mg in 20-mg tabletah

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pretisni omot: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Plastični vsebnik: Plastični vsebnik shranjujte dobro zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz Al/PVC.

Plastičen vsebnik za tablete (PP) s sušilom in zaskočno plastično zaporko (LDPE).

Velikosti pakiranj:

Pretisni omot: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 in 100 tablet.

Plastični vsebnik: 30 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/00932/001-044

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 15. 02. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 19. 12. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 12. 2015