

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Irumed 2,5 mg tablete
Irumed 5 mg tablete
Irumed 10 mg tablete
Irumed 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

Tablete Irumed 2,5 mg: bele do belkaste, okrogle bikonveksne tablete z razdelilno zarezo na eni strani.

Tablete Irumed 5 mg: bele, okrogle tablete z razdelilno zarezo na eni strani.

Tablete Irumed 10 mg: svetlo rumene, okrogle tablete z razdelilno zarezo na eni strani.

Tablete Irumed 20 mg: okrogle tablete, breskove barve z razdelilno zarezo na eni strani.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija

Zdravljenje hipertenzije

Popuščanje srca

Zdravljenje simptomatskega popuščanja srca.

Akutni miokardni infarkt

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

Ledvični zapleti pri sladkorni bolezni

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na njegovo stanje in na odziv krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Hipertenzija

Zdravilo Iruмед je mogoče uporabljati kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi skupinami antihipertenzivnih sredstev (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Začetni odmerek

Pri bolnikih s hipertenzijo je priporočen običajni začetni odmerek 10 mg. Pri bolnikih z močno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron (posebno pri renovaskularni hipertenziji, hipovolemiji in/ali pomanjkanju elektrolitov, dekompenzaciji srca ali hudi hipertenziji) lahko po začetnem odmerku pride do prekomernega znižanja krvnega tlaka. Pri takih bolnikih je priporočen začetni odmerek 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 v enem odmerku dnevno. Večinoma velja, da je mogoče odmerek še povečevati, če v 2 do 4 tednih uporabe določene velikosti odmerka ne pride do želenega terapevtskega učinka. Največji odmerek, ki so ga uporabljali v dolgotrajnih kontroliranih kliničnih preskušanjih, je bil 80 mg/dan.

Bolniki, ki jemljejo diuretike

Po začetku zdravljenja z zdravilom Iruмед lahko pride do simptomatske hipotenzije, predvsem pri bolnikih, ki sočasno jemljejo diuretike. Ker imajo ti bolniki lahko hipovolemijo in/ali pomanjkanje elektrolitov, je pri njih priporočena previdnost. Če je mogoče, je treba zdravljenje z diuretiki prekiniti 2 do 3 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Iruмед. Pri hipertenzivnih bolnikih, pri katerih zdravljenja z diuretiki ni mogoče prekiniti, je treba zdravljenje z lizinoprilom začeti z odmerkom 5 mg. Spremljati je treba delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu. Nadaljnje odmerjanje zdravila Iruмед je treba prilagajati glede na odziv krvnega tlaka. Če je potrebno, je mogoče zdravljenje z diuretiki ponovno uvesti (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Prilagajanje odmerjanja pri okvari ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic mora odmerjanje temeljiti na vrednosti očistka kreatinina, kot prikazuje preglednica 1.

Preglednica 1 Prilagajanje odmerjanja pri okvari ledvic

očistek kreatinina (ml/min)	začetni odmerek (mg/dan)
< 10 ml/min (< 0,17 ml/s) (vključno z dializnimi bolniki)	2,5 mg*
10-30 ml/min (0,17- 0,50 ml/s)	2,5-5 mg
31-80 ml/min (0,51- 1,33 ml/s)	5-10 mg

* Odmerjanje in/ali pogostnost jemanja je treba spreminjati glede na odziv krvnega tlaka.

Odmernanje je možno postopno povečevati dokler ni krvni tlak pod nadzorom ali do največjega odmerka 40 mg na dan.

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

Priporočeni začetni odmerek pri bolnikih s telesno maso 20 kg do < 50 kg je 2,5 mg enkrat na dan in pri bolnikih s telesno maso \geq 50 kg je 5 mg enkrat na dan. Odmerek je treba prilagoditi posamezniku, in sicer do največjega odmerka 20 mg pri bolnikih s telesno maso 20 kg do < 50 kg in 40 mg pri bolnikih s telesno maso \geq 50 kg. Odmerkov nad 0,61 mg/kg (ali večjih od 40 mg) pri pediatričnih bolnikih niso preučevali (glejte poglavje 5.1).

Pri otrocih z zmanjšano ledvično funkcijo je treba razmisliti o nižjem začetnem odmerku ali o podaljšanju časovnega intervala med odmerki.

Popuščanje srca

Pri bolnikih s simptomatskim popuščanjem srca je treba zdravilo Iruved uporabljati kot dodatno zdravljenje skupaj z diuretiki in, kadar je to primerno, z digitalisom ali zaviralci adrenergičnih receptorjev beta. Začetni odmerek zdravila Iruved je 2,5 mg enkrat na dan. Da bi lahko ugotovili začetni učinek na krvni tlak, ga je treba jemati pod zdravniškim nadzorom. Odmerek zdravila Iruved je treba povečevati:

- v korakih po največ 10 mg,
- v intervalih dolgih vsaj 2 tedna,
- do največjega odmerka, ki ga bolnik prenaša, do največ 35 mg enkrat dnevno.

Prilaganje odmerjanja mora temeljiti na kliničnem odzivu vsakega posameznega bolnika.

Pri bolnikih z velikim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo, na primer pri tistih s pomanjkanjem elektrolitov s hiponatriemijo ali brez nje, pri bolnikih s hipovolemijo ali pri bolnikih, ki so prejeli velike odmerke diuretikov, je treba ta stanja odpraviti, če je le mogoče, pred začetkom zdravljenja z zdravilom Iruved. Spremljati je treba delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Akutni miokardni infarkt

Bolniki naj prejemajo priporočeno standardno zdravljenje s trombolitiki, acetilsalicilno kislino in zaviralci adrenergičnih receptorjev beta. Sočasno z zdravilom Iruved lahko bolniki uporabljajo tudi gliceriltrinitrat intravensko ali transdermalno.

Začetni odmerek (prve 3 dni po infarktu)

Zdravljenje z zdravilom Iruved je mogoče začeti v obdobju 24 ur po nastopu simptomov. Z zdravljenjem se ne sme začeti, če je sistolični krvni tlak nižji od 100 mmHg. Prvi odmerek zdravila Iruved je 5 mg, ki se ga da peroralno, nato sledijo odmerki 5 mg po 24 urah, 10 mg po 48 urah in zatem 10 mg enkrat dnevno. Bolnikom z nizkim sistoličnim krvnim tlakom (120 mmHg ali manj) je treba na začetku zdravljenja oziroma v prvih 3 dneh po infarktu dajati manjše odmerke – 2,5 mg peroralno (glejte poglavje 4.4).

V primerih okvare ledvic (očistek kreatinina < 80 ml/min oz. 1,33 ml/s) je treba začetno odmerjanje zdravila Iruved prilagoditi bolnikovemu očistku kreatinina (glejte preglednico 1).

Vzdrževalni odmerek

Vzdrževalni odmerek je 10 mg enkrat dnevno.

Če pride do hipotenzije (do sistoličnega krvnega tlaka 100 mmHg ali manj), je treba dnevni vzdrževalni odmerek zmanjšati na 5 mg ali začasno tudi na 2,5 mg. Če pride do dolgotrajne hipotenzije (do sistoličnega krvnega tlaka manj kot 90 mmHg, ki traja več kot 1 uro), je treba zdravilo Iruved ukiniti.

Z zdravljenjem je treba nadaljevati 6 tednov, nato pa je treba bolnika ponovno oceniti. Bolniki, pri katerih pride do simptomov popuščanja srca, naj zdravljenje z zdravilom Iruved nadaljujejo (glejte poglavje 4.2).

Ledvični zapleti pri sladkorni bolezni

Da bi pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in začetno nefropatijo dosegli znižanje diastoličnega krvnega tlaka pod 90 mmHg, je mogoče odmerek 10 mg zdravila Iruved enkrat dnevno povečati na 20 mg enkrat dnevno.

V primeru okvare ledvic (očistek kreatinina < 80 ml/min oz. 1,33 ml/s) je treba začetno odmerjanje zdravila Iruved prilagoditi bolnikovemu očistku kreatinina (glejte preglednico 1).

Pediatrična populacija

Izkušnje o učinkovitosti in varnosti lizinopriila pri hipertenzivnih otrocih starejših od 6 let so omejene, ni pa izkušenj z drugimi indikacijami (glejte poglavje 5.1). Uporabe lizinopriila za druge indikacije kot je hipertenzija, se pri otrocih ne priporoča.

Uporabe lizinopriila se pri otrocih, mlajših od 6 let ali pri otrocih s hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) ne priporoča (glejte poglavje 5.2).

Uporaba pri starejših ljudeh

V kliničnih študijah ni bilo nobenih s starostjo povezanih sprememb glede učinkovitosti ali varnosti zdravila. Kadar pa je višja starost bolnika povezana s slabšim delovanjem ledvic, je treba upoštevati priporočila za začetno odmerjanje, ki so prikazana v preglednici 1. Nadaljnje odmerjanje je treba prilagajati glede na odziv krvnega tlaka.

Uporaba pri bolnikih s presajeno ledvico

Z uporabo zdravila Iruмед pri bolnikih s presajeno ledvico ni nobenih izkušenj, zato zdravljenje teh bolnikov z zdravilom Iruмед ni priporočljivo.

Način uporabe

Zdravilo Iruмед je treba jemati peroralno v enkratnem dnevnem odmerku. Kot vsa druga zdravila, ki jih bolniki jemljejo enkrat na dan, je treba tudi zdravilo Iruмед jemati vsak dan ob približno isti uri. Hrana ne vpliva na absorpcijo lizinopriila.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali katerikoli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE);
- anamneza angioedema v povezavi s predhodnim zdravljenjem z zaviralci ACE;
- dedni ali idiopatski angioedem;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);
- sočasna uporaba zdravila Iruмед 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),
- sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravila Iruмед se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Simptomatska hipotenzija

Pri hipertenzivnih bolnikih brez zapletov redko pride do simptomatske hipotenzije. Pri hipertenzivnih bolnikih, ki prejemajo zdravilo Iruмед, je bolj verjetno, da bo prišlo do hipotenzije, če ima bolnik hipovolemijo, na primer zaradi zdravljenja z diuretiki, omejenega vnosa soli s hrano, dialize, bruhanja ali diareje, ali pa če ima bolnik hudo obliko od renina odvisne hipertenzije (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Simptomatsko hipotenzijo so opazili pri bolnikih s popuščanjem srca s pridruženo ledvično insuficienco ali brez nje. Do tega največkrat pride pri bolnikih s težjo stopnjo popuščanja srca, ki se kaže kot uporaba velikih odmerkov diuretikov Henlejeve zanke, hiponatriemija ali funkcionalne okvare ledvic. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za pojav simptomatske hipotenzije je treba skrbno nadzirati začetek zdravljenja in prilagajanje odmerka. Podobna previdnost je potrebna pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali s

cerebrovaskularno boleznijo, pri katerih bi prekomerno znižanje krvnega tlaka lahko povzročilo miokardni infarkt ali cerebrovaskularni zaplet.

Če pride do hipotenzije, je treba bolnika položiti v ležeč položaj in mu po potrebi dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Prehoden hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje, ki ga je običajno mogoče izvajati brez težav, po tem ko se krvni tlak po nadomeščanju volumna tekočin zviša.

Pri nekaterih bolnikih s popuščanjem srca, ki imajo sicer normalen ali nizek krvni tlak, lahko po uporabi zdravila Iruмед pride do dodatnega znižanja krvnega tlaka. Gre za pričakovan učinek, ki običajno ni razlog za prekinitev zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatska, bo morda potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Iruмед.

Hipotenzija pri akutnem miokardnem infarktu

Pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom, pri katerih obstaja tveganje za nadaljnje slabšanje hemodinamskega stanja po zdravljenju z vazodilatatorji, zdravljenja z zdravilom Iruмед ne smete začeti. To so bolniki s sistoličnim krvnim tlakom 100 mmHg ali manj ali tisti v kardiogenem šoku. V prvih 3 dneh po infarktu je treba v primeru sistoličnega krvnega tlaka 120 mmHg ali manj odmerek zmanjšati. Vzdrževalni odmerek je treba zmanjšati na 5 mg ali začasno na 2,5 mg, če je sistolični krvni tlak 100 mmHg ali nižji. Če hipotenzija vztraja (sistolični krvni tlak manj kot 90 mmHg več kot 1 uro), je treba zdravilo Iruмед ukiniti.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija

Kot pri drugih zaviralcih ACE je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Iruмед pri bolnikih s stenozo mitralne zaklopke in z oviranim pretokom iz levega prekata; na primer pri aortni stenozii ali hipertrofični kardiomiopatiji.

Okvara ledvične funkcije

V primerih okvare ledvic (očistek kreatinina < 80 ml/min oz. 1,33 ml/s) je treba začetno odmerjanje zdravila Iruмед prilagoditi bolnikovemu očistku kreatinina (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2) in nato bolnikovemu odzivu na zdravljenje. Pri teh bolnikih je rutinsko spremljanje vrednosti kalija in kreatinina del običajne zdravstvene prakse.

Pri bolnikih s popuščanjem srca lahko hipotenzija po začetku zdravljenja z zaviralci ACE povzroči nadaljnje slabšanje delovanja ledvic. V takih primerih so opisovali akutno ledvično odpoved, ki je bila običajno reverzibilna.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo ledvične arterije solitarne ledvice so pri zdravljenju z zaviralci angiotenzinske konvertaze opažali zvišanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, kar je bilo običajno reverzibilno po prekinitvi zdravljenja. Verjetnost za ta pojav je še večja pri bolnikih z ledvično insuficienco. Če gre poleg tega še za renovaskularno hipertenzijo, obstaja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti pod strogim zdravniškim nadzorom z majhnimi odmerki in odmerke previdno povečevati. Ker lahko k navedenim zapletom prispeva tudi zdravljenje z diuretiki, je treba v prvih tednih zdravljenja z zdravilom Iruмед prekiniti zdravljenje z diuretiki in spremljati delovanje ledvic.

Pri nekaterih hipertenzivnih bolnikih brez očitne predhodne bolezni ledvičnega žilja je prišlo do zvišanja vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, posebno pri sočasni uporabi zdravila Iruмед in diuretikov. Znižanje je bilo običajno blago in prehodno. Do tega pogosteje pride pri bolnikih z že prisotno okvaro ledvic. V nekaterih primerih je treba zmanjšati odmerjanje in/ali prekiniti zdravljenje z diuretiki in/ali z zdravilom Iruмед.

Po akutnem miokardnem infarktu se zdravljenja z zdravilom Iruмед ne sme začeti pri bolnikih z dokazanim nepravilnim delovanjem ledvic, opredeljenim s koncentracijo kreatinina v serumu, ki presega

177 mikromolov/l, in/ali s proteinurijo, ki presega 500 mg/24 h. Če med zdravljenjem z zdravilom IruMED pride do nepravilnega delovanja ledvic (do vrednosti kreatinina v serumu nad 265 mikromolov/l oziroma do podvojitve vrednosti pred zdravljenjem), mora zdravnik razmisliti o ukinitvi zdravljenja z zdravilom IruMED.

Preobčutljivost/angioedem

Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce angiotenzinske konvertaze, vključno z zdravilom IruMED, so občasno poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla. Do tega lahko pride kadarkoli med zdravljenjem. V takih primerih je treba zdravljenje z zdravilom IruMED takoj prekiniti in z ustreznim zdravljenjem in spremljanjem stanja bolnika zagotoviti, da simptomi povsem izzvenijo, preden je bolnik odpuščen iz bolnišnice. Celo v primerih, ko se pojavi samo otekanje jezika brez dihalne stiske, bo bolnik morda potreboval dolgotrajnejše opazovanje, saj zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi v vseh primerih ne zadošča.

Zelo redko so poročali o smrtnih primerih zaradi angioedema z oteklino grla ali jezika. Pri bolnikih, ki so imeli prizadet jezik, glotis ali grlo, je bolj verjeten pojav zapore dihalnih poti, posebno pri tistih, ki so že imeli operacijo na dihalnih poteh. V takih primerih je treba takoj izvajati urgentno zdravljenje, ki lahko vključuje dajanje adrenalina in/ali vzdrževanje odprtih dihalnih poti. Bolnik mora biti pod strogim zdravniškim nadzorom, dokler simptomi popolnoma in trajno ne izginejo.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze pogosteje povzročijo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras.

Pri bolnikih z anamnezo angioedema, ki ni posledica zdravljenja z zaviralci ACE, obstaja večja možnost za angioedem med uporabo zaviralca ACE (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku lizinopрила. Zdravljenja z lizinoprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - *mammalian Target of Rapamycin*) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

Anafilaktoidne reakcije pri bolnikih na hemodializi

Pri bolnikih na dializi z visokopretočno membrano (na primer AN 69), ki sočasno uporabljajo zaviralce ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o uporabi druge vrste membrane ali sredstva iz druge skupine antihipertenzivov.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo LDL (lipoproteinov nizke gostote)

Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, so redko poročali o življenjsko nevarnih anafilaktoidnih reakcijah med aferezo lipoproteinov nizke gostote (LDL) z dekstran sulfatom. Tem reakcijam so se izognili z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralci ACE pred vsako aferezo.

Desenzitizacija

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE med desenzitizacijskim zdravljenjem (na primer za strup kožekrilcev), je prišlo do trajnih anafilaktoidnih reakcij. Tem reakcijam so se izognili z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralci ACE, vendar so se po nenamerni ponovni uporabi zdravila ponovile.

Odpoved jeter

Zelo redko je bilo zdravljenje z zaviralci ACE povezano s sindromom, ki se začne s holestatskim ikterusom in se razvije do fulminantne nekroze in (včasih) smrti. Mehanizem tega sindroma ni znan. Bolnikom, ki jemljejo zdravilo Iruved in pri katerih pride do ikterusa ali izrazitega zvišanja vrednosti jetrnih encimov, je treba zdravilo Iruved ukiniti in jih ustrezno spremljati.

Nevtropenija/agranulocitoza

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so opisovali nevtropenijo/agranulocitozo, trombocitopenijo in anemijo. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez ostalih dejavnikov, ki lahko sprožijo zaplete, redko pride do nevtropenije. Nevtropenija in agranulocitoza sta po prekinitvi zdravljenja z zaviralci ACE reverzibilni. Izredna previdnost je potrebna pri uporabi zdravila Iruved pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo, pri zdravljenju z imunosupresivi, z alopurinolom ali s prokainamidom oziroma pri kombinaciji teh dejavnikov, ki lahko sprožijo zaplete, še posebno če ima bolnik že prisotno okvaro delovanja ledvic. Pri nekaterih od teh bolnikov je prišlo do resnih okužb, ki se v nekaj primerih niso odzvale na intenzivno antibiotično zdravljenje. Če taki bolniki uporabljajo zdravilo Iruved, je priporočljivo občasno pregledovanje njihove bele krvne slike, bolnikom pa je treba naročiti, da zdravnika takoj obvestijo o kakršnihkoli znakih okužbe.

Rasa

Zaviralci angiotenzinske konvertaze pogosteje povzročijo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras. Tako kot drugi zaviralci ACE lahko tudi zdravilo Iruved manj učinkovito znižuje krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras, kar je možno zaradi večje prevalence z nizko ravniyo renina pri hipertenzivnih predstavnikih črne rase.

Kašelj

Pri uporabi zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Pri tem je značilen neproduktiven persistenten kašelj, ki izzveni po prekinitvi zdravljenja. Kašelj, ki ga povzročijo zaviralci ACE, je treba upoštevati kot del diferencialne diagnoze kašlja.

Kirurški poseg/anestezija

Med večjimi operacijami oziroma med anestezijo s sredstvi, ki povzročajo hipotenzijo, lahko zdravilo Iruved zavira nastajanje angiotenzina II, kar je posledica kompenzacijskega sproščanja renina. Če nastopi hipotenzija, ki je domnevno posledica tega mehanizma, jo je mogoče odpraviti z nadomeščanjem volumna tekočin.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno z zdravilom Iruved, so opazili zvišanje vrednosti kalija v serumu. Bolniki s tveganjem za razvoj hiperkaliemije so tisti z ledvično insuficienco, sladkorno boleznijo in tisti, ki sočasno uporabljajo diuretike, ki zadržujejo kalij, dodatke kalija, nadomestke soli s kalijem ali druge snovi, ki lahko zvišajo vrednost kalija v serumu (na primer heparin). Če se sočasna uporaba navedenih sredstev smatra kot primerna, je priporočljivo redno spremljanje vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Serumski kalij

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znoten. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem, trimetoprim ali kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol, in zlasti antagonist aldosterona ali antagonist angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagonist angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo peroralne antidiabetike ali insulin, je treba v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE skrbno spremljati nadzor glikemije (glejte poglavje 4.5).

Litij

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

Nosečnost

Zdravljenje 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 4.5 in 4.6).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev 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, blokatorjev 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 blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Diuretiki

Kadar k zdravljenju z zdravilom Iruved doda diuretik, se antihipertenzivni učinek običajno sešteva.

Pri bolnikih, ki že uporabljajo diuretike, še posebno pri tistih, ki so jih začeli uporabljati pred kratkim, lahko občasno pride do prekomernega znižanja krvnega tlaka po dodajanju zdravila Iruved. Možnosti za razvoj simptomatske hipotenzije pri uporabi zdravila Iruved je mogoče zmanjšati s prekinitvijo uporabe diuretikov pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Iruved (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s lizinoprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi lizinoprila z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija lizinoprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

Ciklosporin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Heparin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Litij

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so opisovali reverzibilna zvišanja koncentracij litija v serumu in toksične učinke. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za toksične učinke litija in dodatno okrepi toksičnost litija, ki je že sicer večja ob uporabi zaviralcev ACE. Sočasna uporaba zdravila Iruмед z litijem ni priporočljiva; če pa se pokaže, da je uporaba te kombinacije potrebna, je treba skrbno spremljati koncentracijo litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

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

Kronična uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko oslabi antihipertenzivno delovanje zaviralca ACE. Nesteroidna protivnetna zdravila imajo skupaj z zaviralci ACE aditiven učinek na zviševanje koncentracije kalija v serumu in lahko poslabšajo delovanje ledvic. Navadno so ti učinki reverzibilni. Redko lahko pride do akutne odpovedi ledvic, posebno pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic, kot so starejši ali dehidrirani bolniki.

Zlato

Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, so po uporabi injekcij soli zlata (npr. natrijevega avrotiomalata) pogosteje poročali o nitritoidnih reakcijah (med simptomi vazodilatacije so zardevanje, navzea, omotica in hipotenzija, ki je lahko huda).

Druga antihipertenzivna sredstva

Sočasna uporaba teh sredstev lahko okrepi hipotenzivno delovanje zdravila Iruмед. Sočasna uporaba gliceriltrinitrata in drugih nitratov ali drugih vazodilatatorjev lahko še dodatno zniža krvni tlak.

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z določenimi zdravili za anestezijo, tricikličnimi antidepresivi in antipsihotiki lahko povzroči še dodatno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko oslabijo antihipertenzivno delovanje zaviralcev ACE.

Antidiabetiki

Epidemiološke študije nakazujejo, da sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (insulinov in peroralnih hipoglikemikov) lahko okrepi učinek zniževanja glukoze in poveča tveganje za hipoglikemijo. Kot se je pokazalo, je več možnosti za tako delovanje v prvih tednih kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z okvaro ledvic.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in nitrati

Zdravilo Iruмед je mogoče uporabljati sočasno z acetilsalicilno kislino (v kardioloških odmerkih), s trombolitiki, z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in/ali z nitrati.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev 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).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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, zapoznele zakostenitve lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi 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 tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker ni na voljo podatkov o uporabi zdravila Irumed med dojenjem, se uporaba zdravila Irumed odsvetuje in se priporoča alternativno zdravljenje z antihipertenzivom, ki ima uveljavljen varnostni profil za uporabo med dojenjem, še posebej, ko gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Malo verjetno je, da bo zdravilo vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Treba je upoštevati, da med vožnjo ali med upravljanjem strojev lahko občasno pride do omotičnosti ali utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem z lizinoprilom in drugimi zaviralci ACE so opažali in opisovali naslednje neželene učinke s spodaj navedeno pogostnostjo:

zelo pogosti:	($\geq 1/10$)
pogosti:	($\geq 1/100, < 1/10$)
občasni:	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
redki:	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
zelo redki:	(< $1/10.000$)
neznana:	(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

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

neznana pogostnost: neustrezno izločanje antidiuretskega hormona

Presnovne in prehranske motnje

zelo redki: hipoglikemija

Psihiatrične motnje

občasni: nihanje razpoloženja

redki: duševna zmedenost

neznana pogostnost: simptomi depresije

Bolezni živčevja

pogosti: omotica, glavobol

občasni: parestezija, vrtoglavica, motnje okušanja, motnje spanja

redki: olfaktorne motnje

neznana pogostnost: sinkopa

Srčne bolezni

občasni: miokardni infarkt ali cerebrovaskularni zaplet, verjetno kot posledica prekomerne hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4), palpitacije, tahikardija

Žilne bolezni

pogosti: ortostatski simptomi (vključno s hipotenzijo)

občasni: Raynaudov fenomen

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti: kašelj

občasni: rinitis

zelo redki: bronhospazem, sinusitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pljučnica

Bolezni prebavil

pogosti: diareja, bruhanje

občasni: navzea, bolečine v trebuhu in prebavne motnje

redki: suha usta

zelo redki: pankreatitis, angioedem črevesja, hepatitis – bodisi hepatocelularni ali holestatski, ikterus in odpoved jeter (glejte poglavje 4.4)

Bolezni kože in podkožja

občasni: izpuščaji, srbenje, preobčutljivost/angionevrotični edem, angionevrotični edem obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4)

redki: urtikarija, alopecija, psoriaza

zelo redki: prekomerno znojenje, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem, kutani 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: zvišane vrednosti sečnine v krvi, zvišane vrednosti kreatinina v serumu, zvišane vrednosti jetrnih encimov, hiperkaliemija
redki: zvišane vrednosti bilirubina v serumu, hiponatriemija

Opisali so tudi sklop simptomov, ki lahko vključuje enega ali več naslednjih simptomov oziroma znakov: povišano telesno temperaturo, vaskulitis, mialgijo, artralgijo/artritis, pozitiven izvid na protijedrna protitelesa (ANA), zvišano sedimentacijo eritrocitov (SR), eozinofilijo in levkocitozo, izpuščaj, fotosenzitivnost ali druge kožne spremembe.

Podatki o varnosti iz kliničnih študij kažejo, da hipertenzivni pediatrični bolniki lizinopril dobro prenašajo in da je varnostni profil v tej starostni skupini primerljiv s 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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh so na voljo le omejeni podatki. Simptomi zaradi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulacijski šok, motnje v ravnovesju elektrolitov, odpoved ledvic, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitanje, bradikardijo, omotičnost, tesnobo in kašelj.

Priporočeno zdravljenje simptomov prevelikega odmerjanja je intravenska infuzija fiziološke raztopine. Če pride do hipotenzije, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj z dvignjenimi nogami. Če je na razpolago, lahko pride v poštev tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravensko dajanje kateholaminov. Če je bolnik zaužil zdravilo pred kratkim, je treba sprejeti ukrepe za odstranitev zdravila Iruмед iz organizma (na primer bruhanje, izpiranje želodca, dajanje adsorbentov in natrijevega sulfata). Lizinopril je mogoče iz sistemskega krvnega obtoka odstraniti s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Za zdravljenje rezistentne bradikardije je indicirano zdravljenje s srčnim spodbujevalnikom. Pogosto je treba spremljati vitalne znake ter koncentracije elektrolitov in kreatinina v serumu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila.
oznaka ATC: C09A A03

Lizinopril je peptidil-dipeptidazni zaviralec. Zavira angiotenzinsko konvertazo (ACE), ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktorni peptid angiotenzin II. Angiotenzin II tudi stimulira izločanje aldosterona iz skorje nadledvične žleze. Zaviranje ACE zmanjša koncentracijo angiotenzina II, to pa

zmanjša vazokonstriktorno aktivnost in izločanje aldosterona. To zmanjšanje lahko povzroči povečanje koncentracije kalija v serumu.

Čeprav prevladuje domneva, da je mehanizem delovanja lizinopрила na krvni tlak predvsem zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron, pa lizinopril deluje antihipertenzivno celo pri bolnikih, ki imajo hipertenzijo pri nizkih vrednostih renina. ACE ima enako zgradbo kot kininaza II, encim ki razgrajuje bradikinin. Ali večja koncentracija bradikinina, peptida z močnim vazodilatatornim delovanjem, vpliva na terapevtsko delovanje lizinopрила, bo treba še pojasniti.

Učinek lizinopрила na umrljivost in obolevnost bolnikov s popuščanjem srca so proučevali tako, da so primerjali uporabo velikih odmerkov (32,5 mg ali 35 mg enkrat dnevno) z majhnimi (2,5 mg ali 5 mg enkrat dnevno). V študiji s 3.164 preživeli bolniki z medianim obdobjem spremljanja 46 mesecev so veliki odmerki lizinopрила za 12 % zmanjšali tveganje za sestavljen opazovani dogodek - splošno umrljivost in hospitalizacijo iz kateregakoli vzroka ($p = 0,002$) ter za 8 % zmanjšali tveganje za splošno umrljivost in hospitalizacijo iz kardiovaskularnih vzrokov ($p = 0,036$) v primerjavi z majhnimi odmerki. Opažali so zmanjšanje tveganja za splošno umrljivost (8 %; $p = 0,128$) in za kardiovaskularno umrljivost (10 %; $p = 0,073$). V naknadni analizi se je pri bolnikih, ki so prejeli velike odmerke, število hospitalizacij zaradi popuščanja srca zmanjšalo za 24 % ($p = 0,002$). Izboljšanje simptomov je bilo podobno med skupinama bolnikov z velikimi oziroma z majhnimi odmerki.

Rezultati študije so pokazali, da sta bili tako narava kot število neželenih dogodkov podobni med skupinama bolnikov z velikimi oziroma z majhnimi odmerki. Napovedljive dogodke, zaradi zaviranja ACE, kot sta hipotenzija ali spremenjeno delovanje ledvic, je bilo mogoče zdraviti; zaradi njih je bilo redko treba ukiniti zdravljenje. Do kašlja je redkeje prihajalo pri bolnikih, ki so prejeli velike odmerke v primerjavi s tistimi, ki so prejeli majhne odmerke.

V preskušanju GISSI-3 so z dvofaktorskim (2x2) načinom opazovali učinke 6-tedenske uporabe lizinopрила in gliceriltrinitrata vsakega posebej ali v kombinaciji in jih primerjali z učinki pri kontrolni skupini 19.394 bolnikov, ki so prejeli zdravljenje v 24 urah po akutnem miokardnem infarktu. Lizinopril je statistično značilno zmanjšal tveganje za umrljivost za 11 % v primerjavi s kontrolno skupino ($2p = 0,03$). Gliceriltrinitrat ni statistično značilno zmanjšal tveganja, kombinacija lizinopрила in gliceriltrinitrata pa je statistično značilno zmanjšala tveganje za umrljivost za 17 % v primerjavi s kontrolno skupino ($2p = 0,02$). Pri podskupinah bolnikov, starejših (starost > 70 let) in žensk, ki so jih vnaprej opredelili kot bolnike z velikim tveganjem za umrljivost, so opažali pomemben učinek na sestavljeni opazovani dogodek: umrljivost in delovanje srca. Tudi sestavljeni opazovani dogodek za vse bolnike kot tudi za podskupine z velikim tveganjem je po 6 mesecih pokazal značilno korist pri bolnikih, ki so 6 tednov dobivali lizinopril ali lizinopril in gliceriltrinitrat, kar kaže na preventiven učinek lizinopрила. Kot je mogoče pričakovati pri zdravljenju s katerikoli vazodilatatorjem, je pri uporabi lizinopрила prišlo do povečane incidence hipotenzije in nepravilnega delovanja ledvic, vendar pri tem ni prišlo do sorazmerno večje umrljivosti.

V dvojno slepem, randomiziranem, 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 lizinopril, ki so ga bolniki 12 mesecev prejeli v odmerkih 10 mg do 20 mg enkrat dnevno, znižal sistolični/diastolični krvni tlak za 13/10 mmHg, stopnjo izločanja albuminov z urinom pa je zmanjšal za 40 %. V primerjavi z zaviralcem kalcijevih kanalčkov, ki je povzročil podobno znižanje krvnega tlaka, je pri tistih, ki so prejeli lizinopril, prišlo do bolj izrazitega zmanjšanja stopnje izločanja albuminov z urinom, kar dokazuje, da lizinopril z zaviranjem ACE zmanjšuje mikroalbuminurijo z neposrednim delovanjem na ledvično tkivo, poleg učinka na znižanje krvnega tlaka.

Lizinopril ne vpliva pomembno na koncentracijo glikoziliranega hemoglobina (HbA_{1c}), kar dokazuje, da zdravljenje z lizinoprilom ne vpliva na urejenost glikemije.

V klinični študiji, ki je vključevala 115 pediatričnih bolnikov s hipertenzijo, v starosti od 6 do 16 let, so bolniki s telesno maso manjšo od 50 kg prejeli 0,625 mg, 2,5 mg ali 20 mg lizinopriila enkrat na dan in bolniki s telesno maso 50 kg ali več 1,25 mg, 5 mg ali 40 mg lizinopriila enkrat na dan. Po končanih 2 tednih je lizinopril, ki so ga dajali enkrat na dan znižal najnižji krvni tlak, odvisno od odmerka, v skladu z antihipertenzivnim učinkom, ki je nastopil pri odmerkih večjih od 1,25 mg.

Ta učinek je bil potrjen v odtegnitveni fazi, med katero se je diastolični tlak pri bolnikih, randomiziranih na placebo zvišal za 9 mm Hg več kot pa pri bolnikih, randomiziranih 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.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem 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 opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev 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 blokatorjem 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.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Lizinopril je peroralno aktiven zaviralec ACE, ki ne vsebuje sulfhidrilnih komponent.

Absorpcija

Po peroralnem vnosu doseže lizinopril največjo koncentracijo v serumu po približno 7 urah, vendar so pri bolnikih po akutnem miokardnem infarktu opažali težnjo k manjši zakasnitvi za doseg največje koncentracije v serumu. Povprečni delež absorpcije lizinopriila znaša približno 25 % z variabilnostjo med bolniki 6-60 % pri raziskanem razponu odmerkov (5-80 mg). Absolutna biološka uporabnost je pri bolnikih s popuščanjem srca manjša za približno 16 %. Hrana v prebavilih ne vpliva na absorpcijo lizinopriila.

Porazdelitev

Kaže, da bi se lizinopril ne vezal na plazemske proteine, razen na angiotenzinsko konvertazo (ACE) v krvi. Rezultati študij na podganah kažejo, da lizinopril slabo prehaja krvnomožgansko pregrado.

Izločanje

Lizinopril se v telesu ne presnavlja in se nespremenjen v celoti izloča z urinom. Po večkratnih odmerkih je učinkovit razpolovni čas kopičenja 12,6 ur. Očistek lizinopriila pri zdravih osebah je približno 50 ml/min. Upadajoče koncentracije v serumu kažejo daljšo terminalno fazo, ki pa ni prispevala h kopičenju zdravila. Ta terminalna faza verjetno predstavlja zasičenost vezave na ACE in ni sorazmerna z velikostjo odmerka.

Okvara jeter

Pri bolnikih s cirozo je bila zaradi okvare delovanja jeter absorpcija lizinopрила manjša (za približno 30 %, ugotovljeno na podlagi pojavljanja v urinu), izpostavljenost zdravilu pa zaradi manjšega očistka večja (približno 50 %) v primerjavi z zdravimi osebami.

Okvara ledvic

Okvara ledvične funkcije zmanjša izločanje lizinopрила, ki se izloča preko ledvic, vendar postane zmanjšano izločanje klinično pomembno šele, ko je hitrost glomerulne filtracije manjša od 30 ml/min. Pri blagi do zmerni okvari ledvic (z očistkom kreatinina 30-80 ml/min) se je povprečna AUC povečala samo za 13 %, medtem ko so pri hudi okvari ledvic (z očistkom kreatinina 5-30 ml/min) opažali 4-5-kratno povečanje povprečne AUC.

Lizinopril je mogoče iz telesa odstraniti z dializo. V 4 urah dialize so se koncentracije lizinopрила v plazmi v povprečju zmanjšale za 60 %, pri čemer je bil očistek med dializo med 40 in 55 ml/min.

Popuščanje srca

Pri bolnikih s popuščanjem srca je izpostavljenost lizinoprilu večja kot pri zdravih osebah (v povprečju 125 % povečanje AUC), vendar se absorpcija glede na pojavljanje lizinopрила v urinu pri takih bolnikih zmanjša za približno 16 %, v primerjavi z zdravimi osebami.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične lastnosti lizinopрила so raziskali pri 29 pediatričnih hipertenzivnih bolnikih, starih med 6 in 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 jih že pred tem pridobili pri odraslih.

Vrednosti AUC in C_{max} pri otrocih v tej študiji so se skladale z vrednostmi, ki so jih opazili pri odraslih.

Starejši ljudje

Pri starejših bolnikih so koncentracije v krvi in površina pod krivuljo časovnih sprememb koncentracije večje (povečana za približno 60 %) kot pri mlajših osebah.

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 celotno skupino zaviralcev angiotenzinske konvertaze se je pokazalo, da inducira neželene učinke v poznem razvoju ploda, kar povzroča smrt in prirojene napake ploda, ki prizadenejo lobanjo. Opisovali so toksične učinke na plod, intrauterini zastoj rasti in odprt arteriozni duktus. Do te razvojne anomalije pride verjetno zaradi neposrednega delovanja zaviralcev ACE na plodov sistem renin-angiotenzin, deloma pa zaradi ishemiije, ki je posledica hipotenzije pri materi in zmanjšanega fetoplacentalnega pretoka krvi ter oskrbe ploda s kisikom in hranili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
kalcijev hidrogen fosfat dihidrat
koruzni škrob
predgelirani škrob
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

rumeni železov oksid (E 172) v zdravilu Iruved 10 mg in 20 mg tablete
rdeči železov oksid (E 172) v zdravilu Iruved 20 mg tablete

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.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje v pretisnih omotih (PVC/PVDC/Al): 30 in 60 tablet v škatli.
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

Belupo, d.o.o., Dvoržakova 6, 1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Iruved 2,5 mg tablete
H/09/00805/001 – 30 tablet
H/09/00805/002 - 60 tablet
Iruved 5 mg tablete
H/09/00805/003 – 30 tablet
H/09/00805/004 – 60 tablet
Iruved 10 mg tablete
H/09/00805/005 – 30 tablet
H/09/00805/006 – 60 tablet
Iruved 20 mg tablete
H/09/00805/007 – 30 tablet
H/09/00805/008 – 60 tablet

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 09.01.2009
Datum zadnjega podaljšanja 04.05.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7.3.2019