

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Irumed[®], 5 mg, tablete

Irumed[®], 10 mg, tablete

Irumed[®], 20 mg, tablete

INN: lizinopril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg lizinopрила u obliku lizinopril, dihidrata.

Jedna tableta sadrži 10 mg lizinopрила u obliku lizinopril, dihidrata.

Jedna tableta sadrži 20 mg lizinopрила u obliku lizinopril, dihidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Irumed 5 mg tablete su bele boje, okrugle, sa podeonom linijom na jednoj strani. Podeona linija nije namenjena za lomljenje tablete.

Irumed 10 mg tablete su svetlo žute boje, okrugle, sa podeonom linijom na jednoj strani. Podeona linija nije namenjena za lomljenje tablete.

Irumed 20 mg tablete su boje breskve, okrugle, sa podeonom linijom na jednoj strani. Podeona linija nije namenjena za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

Terapija hipertenzije.

Srčana insuficijencija

Terapija simptomatske srčane insuficijencije.

Akutni infarkt miokarda

Kratkotrajna terapija (šest nedelja) hemodinamski stabilnih pacijenata u prva 24 sata nakon akutnog infarkta miokarda.

Bubrežne komplikacije dijabetes melitusa

Terapija bolesti bubrega kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i početnom nefropatijom (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doza leka se određuje individualno prema stanju pacijenta i prema ostvarenim vrednostima krvnog pritiska (videti odeljak 4.4).

Hipertenzija

Lek Iruмед se može primenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim klasama antihipertenzivnih lekova (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Početna doza

Uobičajena, preporučena početna doza kod pacijenata sa hipertenzijom iznosi 10 mg, jednom dnevno. Kod pacijenata sa izraženom aktivnošću sistema renin-angiotenzin-aldosteron (posebno pacijenti sa renovaskularnom hipertenzijom, deplecijom soli i/ili volumena, dekompenzacijom srca ili teškom hipertenzijom), može doći do prekomernog pada krvnog pritiska posle primene inicijalne doze. Kod takvih pacijenata preporučuje se početna doza lizinopрила od 2,5 mg do 5 mg i početak terapije pod pažljivim nadzorom lekara. Niža početna doza je potrebna u slučaju oštećenja funkcije bubrega (videti Tabelu 1 u nastavku teksta).

Doza održavanja

Uobičajena efektivna doza održavanja iznosi 20 mg dnevno, primenjeno kao pojedinačna doza. Generalno, ukoliko se ne može postići željeni terapijski efekat, odnosno ciljana vrednost krvnog pritiska, primenom određene doze u periodu od 2 do 4 nedelja, doza se može povećati. Maksimalna doza koja je primenjivana u dugotrajnim, kontrolisanim kliničkim ispitivanjima iznosila je 80 mg dnevno.

Pacijenti koji su na terapiji diureticima

Na početku terapije lizinoprilom može doći do pojave simptomatske hipotenzije. Hipotenzija će se verovatnije javiti kod pacijenata koji uzimaju diuretike. Iz tog razloga preporučuje se oprez, s obzirom na to da ovi pacijenti mogu imati depleciju volumena i/ili soli. Ukoliko je moguće, primenu diuretika treba prekinuti 2 do 3 dana pre započinjanja terapije lizinoprilom. Kod hipertenzivnih pacijenata kod kojih primenu diuretika nije moguće prekinuti, početna doza leka Iruмед, iznosi 5 mg. Potrebno je pratiti funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma u serumu. Dalje doziranje, prilagođava se vrednostima krvnog pritiska. Ukoliko je potrebno, može se nastaviti sa primenom diuretika (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega

Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega zasniva se na vrednosti klirensa kreatinina kao što je prikazano u Tabeli 1.

Tabela 1 Prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega

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

* Potrebno je prilagoditi dozu i/ili učestalost primene na osnovu ostvarenih vrednosti krvnog pritiska.

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

Primena kod pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom uzrasta od 6 do 16 godina

Preporučena početna doza iznosi 2,5 mg lizinopрила jednom dnevno, kod pacijenata telesne mase 20 kg do < 50 kg i 5 mg jednom dnevno, kod pacijenata telesne mase ≥ 50 kg. Potrebno je da doziranje bude individualno prilagođeno, a maksimalna doza iznosi 20 mg dnevno, kod pacijenata telesne mase od 20 do 50 kg, i 40 mg dnevno kod pacijenata telesne mase ≥ 50 kg. Doze iznad 0,61 mg/kg (odnosno veće od 40 mg) nisu ispitivane kod pedijatrijskih pacijenata (videti odeljak 5.1).

Kod dece sa oštećenom funkcijom bubrega, razmotriti primenu manje početne doze leka ili produženje intervala doziranja.

Srčana insuficijencija

Kod pacijenata sa simptomatskom srčanom insuficijencijom, lek Irumed primenjuje se kao dodatna terapija, uz diuretike i kada je potrebno, uz digitalis ili beta-blokatore. Terapija lizinoprilom se može započeti inicijalnom dozom od 2,5 mg, jednom dnevno, koju je potrebno primeniti pod nadzorom lekara kako bi se utvrdio početni efekat na krvni pritisak.

Dozu leka Irumed treba povećavati na sledeći način:

- povećanjima ne većim od 10 mg;
- u intervalima ne kraćim od 2 nedelje;
- do najveće doze koju pacijent adekvatno podnosi, odnosno do maksimalno 35 mg, jednom dnevno.

Prilagođavanje doze zasniva se na individualnom kliničkom odgovoru svakog pacijenta.

Kod pacijenata kod kojih postoji visok rizik za pojavu simptomatske hipotenzije npr. pacijenti sa deplecijom soli sa ili bez hiponatremije, pacijenti sa hipovolemijom ili pacijenti koji primaju snažnu diuretsku terapiju, potrebno je navedena stanja korigovati, ako je moguće pre uvođenja lizinopрила u terapiju. Potrebno je pratiti funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Akutni infarkt miokarda

Pacijenti dobijaju standardnu, preporučenu terapiju, kao što su trombolitici, acetilsalicilna kiselina i beta-blokatori. Uz lek Irumed može se primenjivati gliceriltrinitrat intravenskim ili transdermalnim putem.

Početna doza (prva 3 dana nakon infarkta miokarda)

Terapija lekom Irumed može se započeti u periodu od 24 sata od pojave simptoma. Terapija se ne sme započinjati ako je sistolni krvni pritisak niži od 100 mmHg. Prva doza leka Irumed iznosi 5 mg, zatim 5 mg nakon 24 sata, 10 mg nakon 48 sati i nakon toga 10 mg, jednom dnevno. Na početku terapije ili tokom prva tri dana nakon infarkta miokarda, pacijentima sa niskim sistolnim krvnim pritiskom (120 mmHg ili nižim) potrebno je dati manju dozu – 2,5 mg lizinopрила oralnim putem (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <80 mL/min), početna doza lizinopрила prilagođava se vrednostima klirensa kreatinina (videti Tabelu 1).

Doza održavanja

Doza održavanja iznosi 10 mg jednom dnevno. Ukoliko dođe do pojave hipotenzije (sistolni krvni pritisak ≤ 100 mmHg), može se primeniti doza održavanja 5 mg dnevno uz privremeno smanjenje na 2,5 mg ukoliko je potrebno. U slučaju produžene hipotenzije (sistolni krvni pritisak < od 90 mmHg u trajanju dužem od jednog sata), potrebno je prekinuti terapiju lizinoprilom.

Terapija traje 6 nedelja, a zatim se ponovo vrši procena stanja pacijenta. Pacijenti kod kojih su se razvili simptomi srčane insuficijencije treba da nastave sa terapijom lizinoprilom (videti iznad podnaslov

„Srčana insuficijencija”).

Bubrežne komplikacije dijabetes melitusa

Kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i početnom nefropatijom, doza leka Irumed iznosi 10 mg, jednom dnevno, koja se, ukoliko je potrebno može povećati na 20 mg jednom dnevno, kako bi se postigle vrednosti dijasolnog krvnog pritiska u sedećem položaju ispod 90 mmHg.

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <80 mL/min), početna doza lizinopрила prilagođava se vrednostima klirensa kreatinina (videti Tabelu 1).

Pedijatrijska populacija

Postoji ograničeno iskustvo o efikasnosti i bezbednosti primene lizinopрила kod dece sa hipertenzijom, starije od 6 godina, dok iskustvo u pedijatrijskoj populaciji u drugim indikacijama ne postoji (videti odeljak 5.1). Osim u terapiji hipertenzije, ne preporučuje se primena leka Irumed kod dece za druge indikacije.

Primena leka Irumed se ne preporučuje kod dece mlađe od 6 godina, kao ni kod dece sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije, $GFR < 30$ mL/min/1,73 m²) (videti odeljak 5.2).

Stariji pacijenti

U kliničkim studijama nije zapažena promena u profilu efikasnosti i bezbednosti lizinopрила u odnosu na starost pacijenata. Međutim, ako je starije životno doba povezano sa smanjenom funkcijom bubrega, potrebno je primeniti smernice iz Tabele 1, kako bi se odredila početna doza lizinopрила. Nakon toga doziranje se prilagođava u skladu sa vrednostima krvnog pritiska.

Primena kod pacijenata nakon transplantacije bubrega

Ne postoji dovoljno iskustva u primeni lizinopрила kod pacijenata koji su nedavno imali transplantaciju bubrega. Zbog toga se primena leka Irumed ne preporučuje kod ovih pacijenata.

Način primene

Lek Irumed se primenjuje oralno, kao pojedinačna dnevna doza. Kao i druge lekove koji se primenjuju jednom dnevno, lek Irumed treba uzimati svaki dan u približno isto vreme. Hrana ne utiče na resorpciju leka.

Napomena: Doza 2,5 mg lizinopрила ne može se postići pomoću leka Irumed, tablete, jačine 5 mg, 10 mg i 20 mg. Za postizanje doze 2,5 mg lizinopрила, potrebno je proveriti dostupnost drugih lekova pomoću kojih bi bilo moguće primeniti ovu dozu.

4.3. Kontraindikacije

- preosetljivost na aktivnu supstancu, na bilo koji drugi ACE inhibitor ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- angioedem u anamnezi, kao posledica prethodne terapije ACE inhibitorom;
- istovremena primena sa sakubitril/valsartanom. Lek Irumed ne sme da se uvede pre nego što istekne 36 sati od poslednje doze leka sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.4 i 4.5).
- hereditarni ili idiopatski angioedem;
- drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6);

- istovremena primena leka Iruved sa lekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (videti odeljke 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Simptomatska hipotenzija

Kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom, simptomatska hipotenzija se retko javlja. Kod pacijenata sa hipertenzijom koji primenjuju lek Iruved, veća je verovatnoća pojave hipotenzije kod pacijenta sa deplecijom volumena (usled terapije diureticima, smanjene količine soli u ishrani, dijalize, proliva ili povraćanja), kao i kod pacijenata sa ozbiljnom renin-zavisnom hipertenzijom (videti odeljke 4.5 i 4.8). Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, sa udruženom insuficijencijom bubrega ili bez nje, zabeleženi su slučajevi simptomatske hipotenzije. To će se najverovatnije manifestovati kod pacijenata sa teškim stepenom srčane insuficijencije, što se pokazuje primenom visokih doza diuretika Henleove petlje, hiponatrijemijom ili oštećenjem funkcije bubrega. Kod pacijenata koji imaju povećan rizik od simptomatske hipotenzije, potreban je pažljiv nadzor pri početku terapije i prilagođavanju doze. Slično treba postupiti i sa pacijentima sa ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnom bolešću kod kojih prekomerni pad krvnog pritiska može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog insulta.

Ukoliko se javi hipotenzija, pacijenta treba staviti u ležeći položaj, i ako je potrebno, primeniti intravensku infuziju fiziološkog rastvora. Prolazna hipotenzivna reakcija nije kontraindikacija za sledeće doze leka, koje se mogu primeniti na uobičajeni način, bez problema, kada se krvni pritisak uspostavi nakon povećanja volumena.

Kod nekih pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, može doći do dodatnog snižavanja krvnog pritiska nakon uzimanja leka Iruved. Ovaj efekat je očekivan i obično nije razlog za prekid lečenja. U slučaju kad hipotenzija postane simptomatska, može biti neophodno smanjiti dozu leka ili prekinuti terapiju lekom Iruved.

Hipotenzija kod akutnog infarkta miokarda

Kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda terapija lekom Iruved ne sme se započeti ako postoji rizik od daljih ozbiljnih hemodinamskih pogoršanja nakon terapije vazodilatatorima. To su pacijenti sa sistolnim krvnim pritiskom od 100 mmHg i nižim, ili pacijenti u kardiogenom šoku. Tokom prva tri dana nakon infarkta, dozu leka treba smanjiti, ukoliko je sistolni krvni pritisak 120 mmHg ili niži. Dozu održavanja treba smanjiti na 5 mg ili privremeno na 2,5 mg, ako je sistolni krvni pritisak 100 mmHg ili niži. U slučaju da hipotenzija duže potraje (sistolni krvni pritisak niži od 90 mmHg duže od jednog sata), primenu leka Iruved treba prekinuti.

Aortna stenoza i stenoza mitralne valvule/hipertrofična kardiomiopatija

Kao i ostale ACE inhibitore, lek Iruved treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa stenozom mitralne valvule i opstrukcijom izlaznog puta leve komore srca, kao što je aortna stenoza ili hipertrofična kardiomiopatija.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina $< 80 \text{ mL/min}$), početnu dozu leka Iruved treba prilagoditi vrednostima klirensa kreatinina (videti Tabelu 1 u odeljku 4.2), a zatim u skladu sa odgovorom pacijenta na terapiju. Rutinsko praćenje koncentracije kalijuma i kreatinina u serumu je

deo uobičajene medicinske prakse kod ovih pacijenata.

Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom pojava hipotenzije nakon početka lečenja ACE inhibitorima može dovesti do daljeg oštećenja funkcije bubrega. U tim slučajevima opisana je i akutna bubrežna insuficijencija, koja je obično reverzibilna.

Kod pojedinih pacijenata sa obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije solitarnog bubrega koji su na terapiji ACE inhibitorima, javljaju se povećanja koncentracije uree u krvi i kreatinina u serumu, koja su obično reverzibilna nakon prekida terapije. Ovo se najčešće javlja kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Ukoliko je prisutna i renovaskularna hipertenzija, postoji povećan rizik od nastanka teške hipotenzije i insuficijencije bubrega. Kod ovih pacijenata, terapiju treba započeti pod pažljivim medicinskim nadzorom, sa niskim dozama i pažljivom titracijom doza. Budući da terapija diureticima može da doprinese razvoju navedenog stanja, terapiju diureticima treba prekinuti i pažljivo kontrolisati funkciju bubrega tokom prvih nedelja terapije lekom Irumed.

Kod pojedinih pacijenata sa hipertenzijom, koji nisu od ranije imali ispoljenu renalnu vaskularnu bolest uočen je uglavnom blag i prolazan porast uree u krvi i kreatinina u serumu, posebno kada se lek Irumed primenjuje istovremeno sa diuretikom. Ovo se češće javlja kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem funkcije bubrega. U tim slučajevima, može biti potrebno smanjenje doze i/ili prekid primene diuretika i/ili leka Irumed.

Kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda, terapiju lekom Irumed ne treba započinjati kod pacijenata sa dijagnostikovanom disfunkcijom bubrega, definisanom kao koncentracija kreatinina u serumu preko 177 mikromol/L i/ili proteinurijom iznad 500 mg/24 sata. Ako tokom terapije lekom Irumed nastane akutna bubrežna insuficijencija (vrednost kreatinina u serumu veća od 265 mikromol/L ili je udvostručena u odnosu na vrednost pre početka lečenja), lekar treba da razmotri mogućnost prekida lečenja lekom Irumed.

Hipersenzitivnost/angioedem

Retko je zabeležen angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili grkljana kod pacijenata koji su lečeni inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima, uključujući Irumed. Ovo se može dogoditi u bilo kojem periodu terapije. U tom slučaju lečenje lekom Irumed treba što pre prekinuti i započeti adekvatno lečenje i praćenje pacijenta kako bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma pre otpuštanja pacijenta. Čak i u slučajevima kada se javi samo oticanje jezika, bez respiratornog distresa, može biti potrebna produžena opservacija pacijenta, pošto terapija antihistaminicima i kortikosteroidima može biti nedovoljna.

Veoma retko, su prijavljeni smrtni slučajevi usled angioedema udruženog sa edemom grkljana ili jezika. Pacijenti sa edemom jezika, glotisa ili grkljana, verovatno će imati opstrukciju disajnih puteva, posebno oni koji su ranije imali operaciju disajnih puteva. U ovakvim slučajevima, treba odmah primeniti urgentnu terapiju, koja uključuje primenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti disajnih puteva. Ovi pacijenti moraju biti pod stalnim nadzorom lekara, sve dok ne dođe do potpunog povlačenja simptoma. Uočeno je da se angioedem uzrokovan primenom ACE inhibitora češće javlja kod pacijenata crne rase u odnosu na pacijente drugih rasa.

Pacijenti koji u anamnezi navode podatak o angioedemu koji nije u vezi primenom ACE-inhibitorima, mogu imati veći rizik od pojave angioedema tokom trajanja terapije ACE inhibitorom (videti odeljak 4.3). Istovremena primena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindikovana zbog povećanog rizika od pojave angioedema. Terapija sakubitril/valsartanom ne sme početi pre nego što istekne 36 sati

od poslednje doze leka Irumed. Terapija lekom Irumed ne sme se početi pre nego što istekne 36 sati od poslednje doze sakubitritil/valsartana (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (engl. *Mammalian target of rapamycin* inhibitor, inhibitor ciljnig enzima za rapamycin kod sisara) (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika od pojave angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (videti odeljak 4.5). Terapiju racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom kod pacijenta koji već uzimaju ACE inhibitor treba početi sa oprezom.

Anafilaktoidna reakcija kod pacijenata na hemodijalizi

Kod pacijenata na hemodijalizi sa visoko propustljivim membranama (npr. AN 69), a koji su istovremeno na terapiji sa nekim od ACE inhibitora, zabeležene su anafilaktoidne reakcije. Kod takvih pacijenata treba razmotriti primenu drugog tipa dijalizne membrane ili promenu antihipertenzivne terapije.

Anafilaktoidna reakcija tokom afereze lipoproteina male gustine (LDL)

Zabeleženi su retki slučajevi po život opasnih anafilaktoidnih reakcija kod pacijenata koji su dobijali ACE inhibitor tokom LDL afereze sa dekstran-sulfatom. Spomenute reakcije mogu se izbeći privremenim prekidom terapije ACE inhibitorom pre svake afereze.

Desenzibilizacija

Pacijenti koji primaju ACE inhibitore tokom terapijskog postupka desenzibilizacije (npr. toksini *hymenoptera venom* tj. opnokrilaca) su imali anafilaktoidne reakcije. Kod istih pacijenata ove reakcije su izbegavane privremenim prekidom terapije ACE inhibitorima, ali su se ponovo javile kod nepažljive, ponovne primene leka.

Insuficijencija jetre

Veoma retko primena ACE inhibitora bila je povezana sa sindromom koji je započeo pojavom holestatske žutice koja je progredirala do fulminantne nekroze jetre i (ponekad) smrtnog ishoda. Mehanizam spomenutog sindroma nije objašnjen. Kod pacijenta koji su na terapiji lekom Irumed, i kod kojih se razvije žutica ili se značajano povećaju vrednosti enzima jetre, treba prekinuti terapiju lekom Irumed i adekvatno medicinski zbrinuti pacijente.

Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija opisane su kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega i bez drugih komplikacija, neutropenija se retko javlja. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilne nakon prekida terapije ACE inhibitorima. Lek Irumed bi trebalo sa posebnim oprezom primenjivati kod pacijenata sa kolagenom vaskularnom bolešću, tokom terapije imunosupresivnim lekovima, terapije alopurinolom ili prokainamidom, ili kod kombinacije ovih ograničavajućih faktora, naročito ukoliko postoji već postojeće oštećenje funkcije bubrega. Kod nekih od spomenutih pacijenata razvile su se teške infekcije, koje u nekoliko slučajeva nisu odgovarale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se lek Irumed primenjuje kod navedenih pacijenata, preporučuje se periodična kontrola broja leukocita, a pacijente treba obučiti da prijave, ukoliko primete, bilo kakav znak infekcije.

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjenja funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu

insuficijenciju). Dvostruka blokada RAAS-a, kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena se ne preporučuje (videti odeljke 4.5 ili 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra neophodnom, sme se samo sprovoditi pod nadzorom lekara specijaliste i uz pažljivo praćenje funkcije bubrega, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitore i blokatore angiotenzina II receptora, ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Rasa

ACE inhibitori prouzrokuju veću učestalost angioedema kod pacijenata crne rase u odnosu na pripadnike drugih rasa.

Kao i ostali ACE inhibitori, lek Irumed može biti manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne rase, verovatno zbog veće prevalencije stanja udruženih sa niskim vrednostima renina kod hipertenzivnih pacijenata crne rase.

Kašalj

Tokom lečenja ACE inhibitorima zabeležen je kašalj. Karakteristično kašalj je neproduktivan, uporan i prestaje sa prekidom terapije. Kašalj izazvan ACE inhibitorima treba razmatrati kao deo diferencijalne dijagnoze kašlja.

Hiruški zahvat/anestezija

Kod pacijenata koji se moraju podvrgnuti većem hirurškom zahvatu ili tokom anestezije anestheticima koji izazivaju hipotenziju, lek Irumed može sekundarno blokirati stvaranje angiotenzina II, usled kompenzatornog oslobađanja renina. Ako se pojavi hipotenzija, za koju se smatra da je posledica tog mehanizma, može se korigovati ekspanzijom volumena.

Hiperkalemija

Kod pojedinih pacijenata lečenih ACE inhibitorom, uključujući i lek Irumed, zabeležen je porast koncentracije kalijuma u serumu, hiperkalemija, jer je inhibirano otpuštanje aldosterona. To dejstvo obično nije značajno kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega. Međutim, kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega dijabetes melitusom i/ili kod pacijenata koji koriste suplemente kalijuma (uključujući i zamene za so), diuretike koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), , ili kod pacijenata koji uzimaju druge lekove povezane sa povećanjem koncentracije kalijuma u serumu (npr. heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol, poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol), a naročito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora može doći do hiperkalemije. Diuretike koji štede kalijum i blokatore angiotenzinskih receptora, treba primenjivati uz oprez kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima i treba pratiti vrednosti kalijuma u serumu i funkciju bubrega (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa dijabetesom

Kod pacijenata sa dijabetesom na terapiji oralnim antidijabeticima ili insulinom, treba da se vrši pažljiva kontrola glikemije tokom prvog meseca primene ACE inhibitora (videti odeljak 4.5).

Litijum

Ne preporučuje se istovremena primena leka Irumed i litijuma (videti odeljak 4.5).

Trudnoća

Ne treba započinjati terapiju ACE inhibitorima tokom trudnoće. Izuzev u slučaju kada se terapija ACE inhibitorom smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativni antihipertenzivni lek sa utvrđenim bezbednosnim profilom za primenu u trudnoći. Kada se ustanovi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i uključiti odgovarajuću alternativnu terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Antihipertenzivi

Kada se lek IruMED kombinuje sa drugim antihipertenzivnim lekovima (npr. gliceriltrinitrat i drugi nitrati, ili drugi vazodilatatori), može doći do dodatnog sniženja krvnog pritiska.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS), nastala kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena, povezana sa većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Lekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istovremena primena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindikovana jer povećava rizik od pojave angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Istovremena primena ACE inhibitora sa mTOR-a inhibitorima (engl. *mammalian target of rapamycin*) (npr. temsirolimus, sirolimus, everolimus) ili inhibitorima neutralne endopeptidaze (NEP) (npr. racekadotril), vildagliptinom ili tkivnim aktivatorima plazminogena može povećati rizik od pojave angioedema (videti odeljak 4.4).

Diuretici

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

Kod pacijenata koji su na terapiji diureticima, a posebno kod onih kojima je nedavno uvedena terapija diureticima, može se povremeno javiti izrazit pad krvnog pritiska kada se u terapiju doda lek IruMED. Kako bi se mogućnost pojave simptomatske hipotenzije uzrokovane lekom IruMED svela na minimum, preporučuje se prekid lečenja diureticima, pre uvođenja leka IruMED u terapiju (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili zamene za so koje sadrže kalijum

Iako koncentracija kalijuma u serumu obično ostaje u normalnim granicama, kod nekih pacijenata koji se leče lekom IruMED može se javiti hiperkalemija. Primena diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), suplemenata kalijuma ili zamene za so koje sadrže kalijum, posebno kod pacijenata koji imaju oštećenje funkcije bubrega ili dijabetes, može dovesti do znatnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Potreban je oprez i kada se lek IruMED primenjuje istovremeno sa drugim lekovima koji povećavaju koncentraciju kalijuma u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim deluje kao diuretik koji štedi kalijum kao što je amilorid. Zbog toga se ne preporučuje kombinacija leka IruMED sa gore navedenim lekovima. Ako je istovremena primena indikovana, potreban je uz oprez i uz često praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Ako se lek Iruмед primenjuje sa diureticima koji ne štede kalijum, hipokalemija prouzokovana diureticima može biti ublažena.

Ciklosporin

Tokom istovremene primene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalemija. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Heparin

Tokom istovremene primene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalemija. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Litijum

Tokom istovremene primene litijuma i ACE inhibitora zabeleženi su slučajevi reverzibilnog povećanja koncentracije litijuma u serumu i posledične toksičnosti. Istovremena primena tiazidnih diuretika može povećati rizik od toksičnosti litijuma i tako još više pojačati njegovu toksičnost izazvanu istovremenom primenom ACE inhibitora.

Istovremena primena leka Iruмед i litijuma se ne preporučuje, međutim, ukoliko je navedena kombinacija neophodna, potrebno je pažljivo pratiti koncentracije litijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), uključujući acetilsalicilnu kiselinu u dozi ≥ 3 g/dan

Kada se ACE inhibitori primenjuju zajedno sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (npr. acetilsalicilna kiselina u antiinflamatornim dozama, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) može doći do smanjenja antihipertenzivnog dejstva. Istovremena primena ACE inhibitora i NSAIL-i, može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega, uključujući i mogući razvoj akutne bubrežne insuficijencije i povećanja koncentracije kalijuma u serumu, posebno kod pacijenta sa već oslabljenom funkcijom bubrega. Spomenuti efekti su uglavnom reverzibilni. Ovu kombinaciju treba primenjivati sa oprezom, posebno kod starijih pacijenata. Pacijenti treba da unose dovoljnu količinu tečnosti, a posebnu pažnju treba posvetiti praćenju funkcije bubrega na početku istovremene terapije, a kasnije periodično.

Zlato

Nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije, uključujući crvenilo lica, mučninu, vrtoglavicu i hipotenziju, koji mogu biti veoma teški), nakon primene injekcije zlata (npr. natrijum aurotiomalat), češće su zabeležene kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima.

Triciklični antidepressivi/ antipsihotici/ anestetici

Istovremena upotreba pojedinih anestetika, tricikličnih antidepressiva i antipsihotika sa ACE inhibitorima, može dodatno sniziti krvni pritisak (videti odeljak 4.4).

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti hipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

Antidijabetici

Epidemiološke studije pokazale su da istovremena upotreba ACE inhibitora i antidijabetika (insulina, oralnih hipoglikemika) može potencirati efekat snižavanja koncentracije glukoze u krvi, sa rizikom od nastanka hipoglikemije. Verovatnoća pojave spomenutog efekta veća je tokom prvih nedelja kombinovane terapije kao i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici, beta-blokatori, nitrati

Lek Irumed se može primenjivati istovremeno sa acetilsalicilnom kiselinom (u dozama za kardiološke indikacije), tromboliticima, beta-blokatorima i/ili nitratima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Primena ACE inhibitora ne preporučuje se tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Primena ACE inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Na osnovu epidemioloških studija, gde su ACE inhibitori primenjivani u periodu prvog trimestra trudnoće, ne može se izvesti jasan zaključak o teratogenosti ovih lekova; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Izuzev u slučaju kada se terapija sa ACE inhibitorom smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativne antihipertenzivne lekove sa utvrđenim bezbednosnim profilom za primenu u trudnoći. Čim se trudnoća potvrdi, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i ukoliko je to odgovarajuće, započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da dugotrajna izloženost ACE inhibitorima tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće prouzrokuje fetotoksičnost kod ljudi (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnion, usporavanje osifikacije lobanje), neonatalnu toksičnost (insuficijenciju bubrega, hipotenziju, hiperkalemiju) (videti odeljak 5.3).

Ukoliko dođe do ekspozicije ACE inhibitoru od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lobanje.

Treba pažljivo pratiti odojčad čije su majke uzimale ACE inhibitore zbog mogućnosti razvoja hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Dojenje

S obzirom na to da nema dostupnih podataka o primeni leka Irumed tokom dojenja, primena leka Irumed se ne preporučuje, već prednost imaju drugi lekovi, sa bolje ustanovljenim bezbednosnim profilom. Ovo se naročito odnosi na dojenje novorođenčadi i nedonoščadi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Treba imati u vidu da se povremeno pri primeni leka Irumed mogu javiti vrtoglavica ili zamor, prilikom upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Tokom primene lizinoprila i drugih ACE inhibitora primećena su i prijavljena sledeća neželjena dejstva, uz sledeću učestalost: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); veoma retka ($\geq 1/10000$); nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

- **Poremećaji krvi i limfnog sistema**

Retka: snižene vrednosti hemoglobina, snižena vrednost hematokrita.

Veoma retka: depresija koštane srži, anemija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza (videti odeljak 4.4), hemolitička anemija, limfadenopatija, autoimunska bolest.

- **Poremećaji imunskog sistema**

Nepoznata: anafilaktička/anafilaktoidna reakcija

- **Poremećaji metabolizma i ishrane**

Veoma retka: hipoglikemija.

- **Poremećaji nervnog sistema**

Česta: vrtoglavica, glavobolja.

Povremena: parestezije, vertigo, poremećaji ukusa.

Retka: olfaktorni poremećaj.

Nepoznata: sinkopa.

- **Psihijatrijski poremećaji**

Povremena: promene raspoloženja, poremećaj sna, halucinacije.

Retka: mentalna konfuzija.

Nepoznata: simptomi depresije.

- **Kardiološki poremećaji**

- *Povremena*: infarkt miokarda koji nastaje uglavnom kao posledica izrazite hipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom (videti odeljak 4.4), palpitacije, tahikardija.

- **Vaskularni poremećaji**

Česta: ortostatski efekti (uključujući hipotenziju).

Povremena: cerebrovaskularni događaji, koji nastaju uglavnom kao posledica izrazite hipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom (videti odeljak 4.4.), *Raynaudov* fenomen.

- **Respiratorni, torkalni i medijastinalni poremećaji**

Česta: kašalj.

Povremena: rinitis.

Veoma retka: bronhospazam, sinuzitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija.

- **Gastrointestinalni poremećaji**

Česta: dijareja, povraćanje.

Povremena: mučnina, abdominalni bol, otežano varenje.

Retka: suva usta.

Veoma retka: pankreatitis, intestinalni angioedem, hepatitis (hepatocelularni ili holestatski), žutica i insuficijencija jetre (videti odeljak 4.4).

- **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

Povremena: osip, pruritus.

Retka: urtikarija, alopecija, psorijaza, hipersenzitivnost/angioneurotski edem: angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili grkljana (videti odeljak 4.4).

Veoma retka: dijaforeza, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, *Stevens-Johnson-ov* sindrom, *erythema multiforme*, kutani pseudolimfom.

Opisana je grupa simptoma koji mogu uključivati jedan ili više od sledećih navedenih: povišena telesna temperatura, vaskulitis, mialgija, artralgijska/artritis, pozitivna antinuklearna antitela (ANA), ubrzana sedimentacija eritrocita, eozinofilija i leukocitoza, osip, fotosenzitivnost ili druge dermatološke manifestacije.

- **Poremećaji bubrega i urinarnog sistema**

Česta: disfunkcija bubrega.

Retka: uremija, akutna insuficijencija bubrega.

Veoma retka: oligurija/anurija.

- **Endokrini poremećaji**

Retka: sindrom neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH).

- **Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki**

Povremena: impotencija.

Retka: ginekomastija.

- **Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene**

Povremena: umor, astenija.

- **Ispitivanja**

Povremena: povećanje koncentracije uree u krvi, povećanje koncentracije kreatinina u serumu, povećane vrednosti enzima jetre, hiperkalemija.

Retka: povećanje koncentracije bilirubina u serumu, hiponatremija.

Podaci iz kliničkih ispitivanja o bezbednosti primene leka ukazuju da deca sa hipertenzijom, generalno dobro podnose lizinopril i da je bezbednosni profil u ovoj starosnoj grupi uporediv sa bezbedonosnim profilom kod odraslih pacijenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema dovoljno podataka o predoziranju lizinoprilom kod ljudi. Simptomi povezani sa predoziranjem ACE-inhibitorima mogu uključivati: hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaj balansa elektrolita, insuficijenciju bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, vrtoglavicu, anksioznost i kašalj.

Terapija kod predoziranja

Preporučene mere u slučaju predoziranja uključuju primenu intravenske infuzije fiziološkog rastvora. Ukoliko dođe do hipotenzije, pacijenta treba postaviti u šok-položaj. Ukoliko je dostupan, može se

primeniti i angiotenzin II u infuziji i/ili kateholamini, intravenski.

Ako je od predoziranja prošlo malo vremena, potrebno je preduzeti mere za odstranjenje leka iz digestivnog trakta (tj. izazvati povraćanje, izvršiti gastričnu lavažu, primeniti neki adsorbens i natrijum sulfat). Lizinopril je moguće ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom (vidi odeljak 4.4.). Ako je prisutna bradikardija rezistentna na terapiju, može se primeniti srčani elektrostimulator (engl. *pacemaker*). Potrebne su česte kontrole vitalnih znakova i koncentracije elektrolita i kreatinina u serumu.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem; Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, monokomponentni

ATC šifra: C09AA03

Mehanizam dejstva

Lizinopril je inhibitor peptidil dipeptidaze. Inhibira angiotenzin konvertujući enzim (ACE) koji katalizuje konverziju angiotenzina I do vazokonstriktornog peptida, angiotenzina II. Angiotenzin II takođe stimuliše sekreciju aldosterona iz kore nadbubrežne žlezde. ACE inhibicija rezultira smanjenjem koncentracije angiotenzina II u plazmi, što rezultira smanjenjem vazopresornog dejstva i smanjenim lučenjem aldosterona. Ovo poslednje može dovesti do povećanja koncentracije kalijuma u serumu.

Farmakodinamska dejstva

Iako se pretpostavlja da je osnovni mehanizam kojim lizinopril smanjuje krvni pritisak supresija sistema renin-angiotenzin-aldosteron, uočeno je da lizinopril deluje antihipertenzivno i kod pacijenata sa niskom koncentracijom renina. ACE je identičan kininazi II, enzimu koji razgrađuje bradikinin. Da li povećani nivoi bradikinina, snažnog vazodilatarnog peptida, ima ulogu u terapijskom dejstvu lizinoprila, ostaje da bude razjašnjeno.

Klinička efikasnost i bezbednost

Uticaj lizinoprila na mortalitet i morbiditet kod srčane insuficijencije je proučavan poređenjem velike doze (32,5 mg ili 35 mg jednom dnevno) sa malom (2,5 mg ili 5 mg) dozom. U studiji sprovedenoj na 3164 pacijenata, sa medijanom vremena praćenja od 46 meseci za preživele pacijente, velika doza lizinoprila dovela je do smanjenja kombinovanog rizika ukupne smrtnosti i hospitalizacije iz bilo kog razloga za 12% ($p=0,002$) i kombinovanog rizika ukupne smrtnosti i hospitalizacije zbog kardiovaskularnih događaja za 8% ($p=0,036$), u poređenju sa malom dozom. Zabeleženo je smanjenje rizika za ukupni mortalitet (8%, $p=0,128$) i kardiovaskularni mortalitet (10%, $p=0,073$). U *post-hoc* analizi, broj hospitalizacija zbog srčane insuficijencije smanjio se za 24% ($p=0,002$) kod pacijenata koji su lečeni velikom dozom lizinoprila u poređenju sa pacijentima lečenim malom dozom. Simptomatsko poboljšanje bilo je slično u obe grupe pacijenata.

Rezultati studije su pokazali da su ukupni profili neželjenih događaja kod pacijenata lečenih velikom ili

malom dozom lizinopрила bili slični po vrsti i učestalosti. Predvidljivi neželjeni događaji koji su posledica inhibicije ACE (npr. hipotenzija ili izmenjena funkcija bubrega), mogli su se rešiti i retko su dovodili do prekida primene terapije. Kašalj se ređe javljao kod pacijenata koji su lečeni velikom dozom lizinopрила u odnosu na one koji su lečeni malom dozom.

U GISSI-3 ispitivanju, u kom je upotrebljen 2x2 faktorijalni dizajn kako bi se uporedili efekti lizinopрила i gliceriltrinitrata primenjenih pojedinačno ili u kombinaciji tokom 6 nedelja, u poređenju sa kontrolnom grupom, od 19394 pacijenata koji su dobili terapiju tokom 24 sata nakon akutnog infarkta miokarda, primena lizinopрила imala je za posledicu statistički značajno smanjenje rizika od mortaliteta od 11% u odnosu na kontrolnu grupu ($2p=0,03$). Smanjenje rizika sa gliceriltrinitratom nije bilo statistički značajno, međutim, kombinacija lizinopрила i gliceriltrinitrata dovela je do značajnog smanjenja smrtnosti od 17% u odnosu na kontrolnu grupu ($2p=0,02$). U podgrupama starijih pacijenata (stariji od 70 godina) i žena, prethodno klasifikovani kao pacijenti sa visokim rizikom od mortaliteta, uočen je značajan povoljan efekat na kombinovani rizik za mortalitet i srčanu funkciju. Kombinovani parametar praćenja ishoda za sve pacijente, kao i za visokorizične podgrupe, posle 6 meseci takođe je pokazao značajnu korist za one koji su lečeni lizinoprilom ili lizinoprilom uz gliceriltrinitrat tokom šest nedelja, ukazujući na preventivni efekat lizinopрила. Kao što se može očekivati kod terapije bilo kojim vazodilatatorom, primena lizinopрила bila je povezana sa povećanom učestalošću hipotenzije i poremećaja funkcije bubrega, ali, ti slučajevi nisu bili povezani sa proporcionalnim povećanjem mortaliteta.

U dvostruko slepom, randomizovanom, multicentričnom ispitivanju u kome su se upoređivali efekti lizinopрила i blokatora kalcijumovih kanala kod 335 pacijenata sa hipertenzijom i dijabetes melitusom tipa 2 koji su imali početnu nefropatiju sa mikroalbuminurijom, pokazalo se da je primena lizinopрила u dozi od 10 do 20 mg jednom dnevno tokom 12 meseci imala za posledicu smanjenje sistolno/dijastolnog pritiska za 13/10 mmHg i smanjenje izlučivanja albumina urinom za 40%. U poređenju sa blokatorom kalcijumovih kanala, koji je proizveo slično sniženje krvnog pritiska, pacijenti koji su lečeni lizinoprilom imali su značajno veće smanjenje brzine izlučivanja albumina urinom, što dokazuje da je inhibitorno delovanje lizinopрила na ACE, uz efekat na sniženje krvnog pritiska, dodatno smanjilo mikroalbuminuriju direktnim mehanizmom delovanja na tkivo bubrega.

Primena lizinopрила ne utiče na kontrolu glikemije, što je pokazano izostankom značajnog uticaja na nivoe glikoziliranog hemoglobina (HbA1c).

Lekovi koji deluju na sistem renin–angiotenzin (RAS)

Dva velika randomizovana, kontrolisana ispitivanja (ONTARGET (engl. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (engl. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su upotrebu kombinacije ACE inhibitora i blokatora angiotenzina II. ONTARGET je bilo ispitivanje sprovedeno kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa dijabetes melitusom tip 2 sa dokazanim oštećenjem ciljanog organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ova ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamska svojstva, ti rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II, ne smeju se prema tome istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje dizajnirano za testiranje koristi od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji sa ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili i jednom i drugom. Ispitivanje je bilo prevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i disfunkcija bubrega) bili su češće zabeleženi u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 115 hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 16 godina, pacijenti telesne mase manje od 50 kg telesne mase dobijali su 0,625 mg, 2,5 mg ili 20 mg lizinopрила jednom dnevno, a pacijenti telesne mase 50 kg i više primali su 1,25 mg, 5 mg ili 40 mg lizinopрила jednom dnevno. Na kraju druge nedelje primene, lizinopril, koji je primenjivan jednom dnevno, smanjio je najniži krvni pritisak (engl. *Trough Blood Pressure*) na dozno zavisani način uz konzistentan antihipertenzivni efekat, pokazan pri dozama većim od 1,25 mg.

Ovo dejstvo je potvrđeno nakon prestanka primene leka, kada je dijastolni pritisak porastao za oko 9 mmHg više kod pacijenata randomizovanih u placebo grupi, u poređenju sa pacijentima koji su randomizovani da ostanu na srednjoj ili velikoj dozi lizinopрила. Antihipertenzivno dejstvo lizinopрила, koje je dozno zavisno, ostalo je nepromenjeno u nekoliko demografskih podgrupa definisanih na osnovu: uzrasta, stepena pubertetskog razvoja prema *Tanner-u*, polu i rasi.

5.2. Farmakokinetički podaci

Lizinopril je oralno aktivni ACE inhibitor koji ne sadrži sulfhidrilnu grupu.

Resorpcija

Nakon oralne primene lizinopрила, maksimalne koncentracije u serumu postižu se za oko 7 sati, iako postoji tendencija ka malom odlaganju vremena potrebnog za postizanje maksimalne koncentracije u serumu, kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda. Zasnovano na izlučivanju u urin, srednja vrednost stepena resorpcije lizinopрила iznosi približno 25%, sa interindividualnom varijabilnošću od 6-60% u zavisnosti od raspona ispitivanih doza (5-80 mg). Apsolutna bioraspoloživost je smanjena za oko 16% kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Hrana ne utiče na resorpciju lizinopрила.

Distribucija

Lizinopril se izgleda ne vezuje za druge proteine plazme osim za cirkulišući angiotenzin konvertujući enzim (ACE). Ispitivanja na pacovima pokazale su da lizinopril slabo prolazi hematoencefalnu barijeru.

Eliminacija

Lizinopril se ne metaboliše, tako da se izlučuje u urin u gotovo nepromenjenom obliku. Nakon ponovljenog doziranja lizinopril ima efektivno poluvreme akumulacije od 12,6 sati. Klirens lizinopрила kod zdravih ispitanika iznosi približno 50 mL/min. Serumske koncentracije snižavaju se uz produženu terminalnu fazu, što ne doprinosi akumulaciji leka. Spomenuta terminalna faza verovatno se javlja kao posledica zasićenja vezivanja za ACE, i nije proporcionalna dozi.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa cirozom jetre dolazi do smanjene resorpcije lizinopрила (oko 30%) određene na osnovu izlučivanja u urin, međutim, zbog smanjenog klirensa, dolazi i do povećanja izloženosti leku (oko 50%) u poređenju sa zdravim osobama.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega izlučivanje lizinopрила je smanjeno, međutim, to ima klinički značaj samo kada je glomerularna filtracija <30 mL/min. U slučajevima blagog do umerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-80 mL/min) srednja vrednost PIK-a bila je povećana za svega 13%, dok je sa druge strane, u slučajevima teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 5-30 mL/min), zabeleženo povećanje srednje vrednosti PIK-a za 4,5 puta.

Lizinopril se može ukloniti iz organizma postupkom dijalize. Tokom 4 sata hemodijalize, koncentracija lizinopрила u plazmi smanjuje se u proseku za 60%, uz dijalizni klirens između 40 i 55 mL/min.

Srčana insuficijencija

Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom postoji povećana izloženost lizinoprilu u poređenju sa zdravim osobama (povećanje PIK-a u proseku za 125%), međutim, zasnovano na izlučivanju lizinopрила urinom, prisutna je i smanjena resorpcija lizinopрила za oko 16% u poređenju sa zdravim ispitanicima.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil lizinopрила je ispitivan kod 29 pedijatrijskih hipertenzivnih pacijenata, uzrasta između 6 i 16 godina, sa GFR iznad 30 mL/min/1,73 m². Nakon primene doza od 0,1 do 0,2 mg/kg, maksimalna koncentracija lizinopрила u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postignuta je za 6 sati, a stepen resorpcije je iznosio 28%, izračunato na osnovu izlučivanja lizinopрила urinom. Ove vrednosti su slične onima prethodno dobijenim kod odraslih.

Vrednost PIK-a i $C_{\max}$ kod dece u ovoj studiji su bile u skladu sa onima uočenim kod odraslih.

Starije osobe

Kod starijih pacijenata uočene su veće koncentracije lizinopрила u krvi, kao i veće vrednosti PIK-a (za oko 60%) u poređenju sa mlađim ispitanicima.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci pokazuju da kod ljudi ne postoji specifičan rizik pri primeni leka na osnovu konvencionalnih ispitivanja opšte farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i ispitivanja karcinogenog potencijala. Pokazalo se da ACE inhibitori kao grupa lekova prouzrokuju neželjena dejstva na kasni razvoj ploda, što ima za posledicu smrt ploda i kongenitalne malformacije, naročito pogađajući lobanju. Zabeleženi su i slučajevi fetotoksičnosti, retardacije intrauterinog rasta i otvorenog *ductus arteriosus*. Spomenute anomalije u razvoju nastaju delimično kao posledica direktnog dejstva ACE inhibitora na sistem renin-angiotenzin-aldosteron ploda, a delom usled ishemije koja nastaje kao posledica hipotenzije majke i smanjenog fetalno-placentarnog protoka krvi i dopremanja kiseonika/hranjivih materija plodu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Irumed, 5 mg tablete:

manitol (E421);
kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat;
skrob, kukuruzni;
skrob, preželatinizovan;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat.

Irumed, 10 mg tablete:

manitol (E421);
kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat;
skrob, kukuruzni;
skrob, preželatinizovan;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat;
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

Irumed, 20 mg tablete:

manitol (E421);
kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat;
skrob, kukuruzni;
skrob, preželatinizovan;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat;
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Podaci nisu dostupni.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-Al blister koji sadrži 30 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 blister (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO BELUPO, LIJEKOVI I KOZMETIKA D.D., BEOGRAD (VOŽDOVAC),
Mosorska 1, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Irumed, tablete, 30 x (5 mg): 515-01-01354-22-001

Irumed, tablete, 30 x (20 mg): 515-01-01355-22-001

Irumed, tablete, 30 x (10 mg): 000454515 2023 59010 007 000 515 002 04 001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Irumed, tablete, 30 x (5 mg):

Irumed, tablete, 30 x (20 mg):

Datum prve dozvole: 01.03.2007.

Datum poslednje obnove dozvole: 10.05.2023.

Irumed, tablete, 30 x (10 mg):

Datum prve dozvole: 16.07.2018.

Datum poslednje obnove dozvole: 17.01.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2024.