SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

SKOPRYL

5 mg tableta

10 mg tableta

20 mg tableta

lizinopril

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna tableta sadrži 5 mg lizinoprila (u obliku lizinopril, dihidrata).

Jedna tableta sadrži 10 mg lizinoprila (u obliku lizinopril, dihidrata).

Jedna tableta sadrži 20 mg lizinoprila (u obliku lizinopril, dihidrata).

Za potpuni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta.

Skopryl 5 mg tableta.

Blijedožuta, okrugla, ravna tableta s prelomnom crtom na jednoj strani.

Skopryl 10 mg tableta

Blijedožuta, okrugla, bikonveksna tableta s prelomnom crtom na jednoj strani.

Skopryl 20 mg tableta

Svijetloružičasta, okrugla, bikonveksna tableta s prelomnom crtom na jednoj strani.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1 Terapijske indikacije**

**Hipertenzija**Terapija hipertenzije.

**Srčana insuficijencija**

Terapija simptomatske insuficijencije srca.

**Akutni infarkt miokarda**

Kratkotrajna terapija (šest sedmica) hemodinamski stabilnih pacijenata, u roku od 24 sata od akutnog infarkta miokarda.

**Renalne komplikacije šećerne bolesti**

Terapija bubrežnih komplikacija kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i početnom nefropatijom (pogledati dio 5.1).

* 1. **Doziranje i način primjene**

Doziranje

Lizinopril bi trebalo da bude primijenjen kao pojedinačna dnevna doza. Kao i svi ostali preparati koji se primjenjuju kao pojedinačna dnevna doza i lijek Skopryl treba uzimati otprilike u isto vrijeme svaki dan. Dozu treba odrediti individualno prema profilu pacijenata i vrijednostima krvnog pritiska kao odgovor na terapiju (pogledati dio 4.4).

**Hipertenzija**

Lijek Skopryl se može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivima (pogledati dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Početna doza

Kod pacijenata sa hipertenzijom preporučuje se liječenje započeti dozom od 10 mg na dan. Kod pacijenata sa snažnijom aktivacijom sistema renin-angiotenzin-aldosteron (naročito onih sa renovaskularnom hipertenzijom, deplecijom soli i/ili volumena krvi, dekompenzacijom srca ili teškom hipertenzijom) nakon primjene inicijalne doze može doći do značajnog pada krvnog pritiska. Kod ovih pacijenata preporučena početna doza je 2,5 mg/dan do 5 mg/dan, a terapiju treba započeti pod pažljivim nadzorom ljekara. Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega liječenje se treba započeti nižom početnom dozom (pogledati Tabelu 1.).

Doza održavanja

Uobičajena efektivna doza održavanja je 20 mg, primijenjena kao jednokratna dnevna doza. Uopšteno, ukoliko zadovoljavajući terapijski efekat se ne može postići sa određenom dozom u periodu od 2 do 4 sedmice, dozu treba postepeno povećati. Maksimalna doza lizinoprila koja se primjenjivala tokom dugotrajnih kontroliranih kliničkih ispitivanja iznosila je 80 mg na dan.

Pacijenti liječeni diureticima

Moguća je pojava simptomatske hipotenzijе prilikom započinjanje terapije sa lijekom Skopryl. Ovo će se vjerovatnije dogoditi kod pacijenata koji su na terapiji sa diureticima. Potrebno je obratiti pažnju, jer kod ovih pacijenata može doći do gubitka tekućine i soli.

Ako je moguće, diuretik se treba prekinuti dva do tri dana prije početka terapije lijekom Skopryl. Kod hipertenzivnih pacijenata kod kojih primjenu diuretika nije moguće prekinuti, liječenje sa lijekom Skopryl treba započeti dozom od 5 mg na dan. Potrebno je pratiti renalnu funkciju i koncentracije kalijuma u serumu. Daljnje doziranje treba prilagoditi prema vrijednostima krvnog pritiska kao odgovor terapiji. Ukoliko je potrebno, može se ponovo započeti sa primjenom diuretika (pogledati dijelove 4.4 i 4.5).

Pacijenti sa poremećenom funkcijom bubrega

Doziranje kod pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega treba prilagoditi na temelju vrijednosti klirensa kreatinina kao sto je prikazano u Tabeli 1:

**Tabela 1. Doziranje kod pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega**

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

\* Doziranje i/ili učestalost primjene treba prilagoditi u skladu sa vrijednostima krvnog pritiska.

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

Upotreba kod hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 16 godina

Preporučena početna doza je 2,5 mg jedanput dnevno kod pacijenata od 20 kg do < 50 kg, i 5 mg jedanput dnevno kod pacijenata sa tjelesnom težinom ≥ 50 kg. Dozu treba individualno prilagoditi do maksimalno 20 mg dnevno kod pacijenata tjelesne težine od 20 kg do < 50 kg, a 40 mg kod pacijenata sa tjelesnom težinom ≥ 50 kg. Doze veće od 0,61 mg/kg (ili 40 mg) nisu ispitivane kod pedijatrijskih pacijenta (pogledati dio 5.1).

Kod djece sa smanjenom bubrežnom funkcijom zahtijevaju se niže početne doze ili povećan interval između doza.

**Insuficijencija srca**

Kod pacijenata sa simptomatskom insuficijencijom srca lizinopril se treba primjenjivati zajedno sa diureticima te, ukoliko je potrebno, digitalisom ili beta-blokatorima. Uobičajena početna doza, koja se mora primijeniti pod ljekarskim nadzorom kako bi se odredio početni efekat na krvni pritisak, iznosi 2,5 mg jednom na dan.

Kasnije se doza može povećavati na sljedeći način:

* za najviše 10 mg odjednom,
* u intervalima koji ne smiju biti kraći od 2 sedmice,
* do najveće doze koju pacijent podnosi, odnosno do maksimalno 35 mg na dan.

Prilagođavanje doze treba temeljiti na kliničkom odgovoru kod svakog pacijenta posebno.

Kod pacijenata kod kojih postoji visoki rizik od pojave simptomatske hipotenzije, tj. kod onih kod kojih postoji gubitak soli sa ili bez hiponatrijemije, pacijenti sa hipovolemijom ili kod onih koji su uzimali velike doze diuretika, spomenuta stanja treba korigovati, ako je moguće, prije početka liječenja lizinoprilom. Potrebno je kontrolirati funkciju bubrega te vrijednosti kalijuma u serumu (pogledati dio 4.4).

**Upotreba kod akutnog infarkta miokarda**

Pacijenti moraju uzimati uobičajenu standardnu preporučenu terapiju koja se sastoji od trombolitika, acetilsalicilne kiseline i beta-blokatora. Gliceriltrinitrat u intravenskom ili transdermalnom obliku može se primjenjivati istovremeno sa lizinoprilom.

Početna doza (prva 3 dana nakon infarkta miokarda)

Terapija lijekom Skopryl može početi u roku od 24 sata od početka simptoma. Lizinopril se ne smije primijeniti ukoliko je sistolni krvni pritisak niži od 100 mm Hg. Prva doza lizinoprila je 5 mg oralno, nakon čega slijedi još 5 mg nakon 24 sata, 10 mg nakon 48 sati i dalje 10 mg jednom dnevno. Na početku liječenja ili tokom prva tri dana nakon infarkta, pacijentima sa niskim sistolnim krvnim pritiskom (120 mm Hg ili niži) treba dati manje doze – 2,5 mg (pogledati dio 4.4).

Kod pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min), početnu dozu lizinoprila treba uskladiti sa vrijednostima klirensa kreatinina (pogledati Tabelu 1).

Doza održavanja

Uobičajena doza održavanja je 10 mg lizinoprila jedanput na dan. Pojava hipotenzije (sistolni krvni pritisak 100 mm Hg ili niži) dnevna doza održavanja od 5 mg može se privremeno smanjiti na 2,5 mg, ako je potrebno. Pri pojavi produžene hipotenzije (sistolni pritisak niži od 90 mm Hg duže od sat vremena) Skopryl treba ukinuti.

Doziranje kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda treba da traje šest sedmica, a zatim treba načiniti ponovnu evaluaciju stanja pacijenta. Pacijenti kod koji se razviju simptomi insuficijencije srca, trebaju nastaviti sa primjenom lizinoprila (pogledati dio 4.2 ).

**Renalne komplikacije šećerne bolesti**

Kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i početnom nefropatijom uobičajena doza lizinoprila iznosi 10 mg jedanput na dan. Doza se može, prema potrebi, povećati na 20 mg jedanput na dan, kako bi se postigle vrijednosti dijastolnog krvnog pritiska u sjedećem položaju ispod 90 mm Hg.

Kod pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min), početnu dozu lizinoprila treba uskladiti sa vrijednostima klirensa kreatinina (pogledati Tabelu 1).

**Pedijatrijska populacija**

Postoji ograničeno iskustvo o efikasnosti i sigurnosti prilikom upotrebe lijeka kod hipertenzivne djece starije od šest godina, ali ne i iskustvo korištenja lijeka u drugim indikacijama (pogledati dio 5.1). Lizinopril se ne preporučuje za djecu u drugim indikacijama, nego samo za hipertenziju.

Lizinopril se ne preporučuje za djecu mlađu od šest godina ili kod djece sa teškom bubrežnom insuficijencijom (GFR < 30 ml/min/1,73m²), (pogledati dio 5.2).

**Stariji pacijenti**

Tokom kliničkih ispitivanja nije bilo promjena efikasnosti i sigurnosti primjene lijeka u odnosu na uzrast pacijenta. Ipak, ako je starost pacijenta povezana sa smanjenom funkcijom bubrega, treba primijeniti smjernice iz Tabele 1, kako bi se odredila početna doza lijeka Skopryl. Nakon toga dozu treba uskladiti sa vrijednostima krvnog pritiska kao odgovor na terapiju.

**Pacijenti sa transplantiranim bubregom**

Nema dovoljno iskustva za primjenu lizinoprila kod pacijenata sa transplantiranim bubregom, stoga se njegova primjena kod ovih pacijenata ne preporučuje.

Način primjene

Skopryl tablete namijenjene su za oralnu upotrebu.

Hrana ne utiče na apsorpciju lizinoprila i mogu se koristiti prije, poslije i za vrijeme obroka.

* 1. **Kontraindikacije**

• preosjetljivost na lizinopril ili pomoćne supstanci ovog lijeka navedenih u dijelu 6.1 ili na neki drugi lijek iz grupe ACE-inhibitora;

• kod pacijenata sa istorijom angioedema povezan sa prethodnom upotrebom ACE-inhibitora;

• kod pacijenata sa nasljednim ili idiopatskim angioedemom;

• drugi i treći trimestar trudnoće (pogledati dijelove 4.4 i 4.6);

• istovremena primjena lijeka Skopryl sa lijekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod
pacijenata sa dijabetesom ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (pogledati dijelove 4.5 i 5.1);

• istovremena upotreba sa sakubitril/valsartan terapijom. Skopryl se ne smije početi davati prije isteka 36 sati od posljednje doze sakubitril/valsartan (pogledati dijelove 4.4 i 4.5).

**4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

**Simptomatska hipotenzija**

Simptomatska hipotenzija rijetko se može vidjeti kod nekomplikovanih hipertenzivnih pacijenata. Kod hipertenzivnih pacijenata koji su na terapiji lijekom Skopryl, vjerovatnije je da će se pojaviti hipotenzija ukoliko kod pacijenata postoji gubitak tečnosti uzrokovan npr. terapijom diureticima, dijeta sa ograničenim unosom soli, dijaliza, proliv ili povraćanje, ili u teškim oblicima hipertenzije ovisne o reninu (pogledati dio 4.5 i 4.8). Kod pacijenata sa insuficijencijom srca, sa ili bez pridružene insuficijencije bubrega, zabilježeni su slučajevi simptomatske hipotenzije. Ovo je vjerovatnije kod pacijenata sa težim oblikom insuficijencije srca, a kao odraz primjene velikih doza diuretika Henleove petlje, hiponatrijemije ili funkcionalnog oštećenja bubrega. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od pojave simptomatske hipotenzije liječenje treba započeti pod ljekarskim nadzorom, a pacijente treba pažljivo pratiti prilikom svakog prilagođavanja doze.

Takođe, pažljivo i čestim praćenjem, lijek bi trebalo da bude korišten kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnom bolešću kod kojih izrazita hipotenzija može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog inzulta.

Pri pojavi hipotenzije, pacijenta treba smjestiti u ležeći položaj. Može biti potrebno korigovanje volumena sa intravenskim uvođenjem fiziološkog rastvora. Prolazna hipotenzivna reakcija nije kontraindikacija za sljedeću dozu lijeka, koja se može primijeniti uobičajeno, bez poteškoća, jednom kad je krvni pritisak uspostavljen povećanjem volumena.

Kod nekih pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak moguća je pojava dodatnog smanjenja sistemskog krvnog pritiska pomoću lizinoprila. Ovaj efekt se očekuje i obično nije razlog za prekid terapije. U slučaju da hipotenzija postane simptomatska može biti neophodno smanjiti dozu ili prekinuti terapiju lizinoprilom.

**Hipotenzija u akutnom infarktu miokarda**

Terapiju lizinoprilom ne bi trebalo započeti kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda, koji su u opasnosti od daljeg ozbiljnog pogoršanja u hemodinamici nakon terapije vazodilatatorima. To su pacijenti sa sistolnim krvnim pritiskom 100 mm Hg ili niži ili kardiogenim šokom. Tokom prva tri dana nakon infarkta, dozu treba smanjiti ako je sistolni krvni pritisak 120 mm Hg ili niži. Doze održavanja treba smanjiti na 5 mg ili privremeno na 2,5 mg ako je sistolni krvni pritisak 100 mm Hg ili niži. Ako hipotenzija potraje (sistolni krvni pritisak ispod 90 mm Hg više od sat vremena) onda lizinopril treba biti ukinut.

**Stenoza aortalne i mitralne valvule/hipertrofijska kardiomiopatija**

Kao i ostale ACE-inhibitore, lizinopril treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa stenozom mitralne valvule te opstrukcijom ejekcionih struktura lijeve komore, kao što je slučaj kod aortalne stenoze ili hipertrofičke kardiomiopatije.

**Oštećenje bubrežne funkcije**

Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min), početnu dozu lizinoprila treba uskladiti sa vrijednostima klirensa kreatinina (pogledati Tabelu 1 u dijelu 4.2), a kasnije saglasno vrijednostima krvnog pritiska kako odgovor terapije. Praćenje nivoa kalijuma i kreatinina u serumu je dio uobičajenog postupka kod tih pacijenata.

Kod pacijenata sa insuficijencijom srca pojava hipotenzije nakon početka liječenja ACE-inhibitorima može dovesti do daljnjeg oštećenja funkcije bubrega. U takvim je slučajevima opisana i akutna insuficijencija bubrega, obično reverzibilna.

Kod nekih pacijenata sa obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije jedinog preostalog bubrega koji su bili liječeni inhibitorom angiotenzin konvertujućeg enzima, uočen je porast ureje i kreatinina u serumu, obično reverzibilan nakon prestanka liječenja. Ovo je posebno vjerovatno kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Ukoliko istovremeno postoji i renovaskularna hipertenzija, postoji povećani rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega. Kod ovih pacijenata potrebno je liječenje započeti pod ljekarskim nadzorom, niskim dozama lizinoprila te pažljivo prilagođavati dozu.

Budući da istovremena primjena diuretika može doprinijeti razvoju gore navedenog stanja, terapiju diureticima treba prekinuti te pažljivo kontrolisati funkciju bubrega tokom prvih sedmica primjene lizinoprila.

Kod nekih pacijenata sa hipertenzijom bez prethodne očite bolesti krvnih sudova bubrega opažen je porast ureje i kreatinina u serumu, uglavnom blag i prolazan, naročito kada je lizinopril primjenjivan istovremeno sa diureticima. Do toga češće dolazi kod pacijenata sa već postojećim poremećajem funkcije bubrega. Može biti potrebno smanjenje doze i/ili prekid primjene diuretika i/ili lizinoprila.

Kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda terapiju lizinoprilom ne treba početi u slučaju kada se radi o pacijentima sa manifestnom bubrežnom disfunkcijom, definiranom kao koncentracija serumskog kreatinina iznad 177 mmol/l i/ili proteinurijom koja premašuje 500 mg/24 h. U slučaju razvoja insuficijencije bubrega tokom liječenja sa lizinoprilom (ako je koncentracija serumskog kreatinina iznad 265 mmol/l ili dupliranje vrijednosti u odnosu na početnu), onda bi ljekar trebalo da razmotri prekid terapije lijekom Skopryl.

**Preosjetljivost/angioneurotski edem**

Angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili grkljana uočen je rijetko kod pacijenata koji su liječeni inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima, uključujući lizinopril. To se može dogoditi u bilo koje vrijeme tokom liječenja. U takvim slučajevima, lizinopril treba odmah prekinuti i da se osigura pravilno praćenje pacijenta do potpunog povlačenja simptoma prije njegovog otpuštanja. Čak i u slučajevima kada je otok ograničen samo na jeziku, bez respiratornih poremećaja, pacijente treba pažljivo pratiti sve dok se simptomi ne povuku, budući da primjena antihistaminika i kortikosteroida može biti nedovoljna.

Zabelježeni su vrlo rijetki slučajevi smrtnog ishoda kod angioedema udruženog sa edemom grkljana ili jezika. Inače, u slučajevima kada su obuhvaćeni jezik, glotis ili larinks može doći do opstrukcije disajnih puteva, naročito kod onih koji su ranije imali neki hirurški zahvat u području dišnih puteva. Takvi slučajevi zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć koja uključuje primjenu adrenalina i/ili mjere za osiguranje prohodnosti dišnih puteva. Ti pacijenti moraju biti pod stalnim ljekarskim nadzorom sve dok ne dođe do potpunog povlačenja simptoma.

Opaženo je kako se angioedem povezan sa primjenom ACE-inhibitora javlja češće kod pacijenata crne rase u odnosu na pacijente drugih rasa.

Pacijenti koji u anamnezi navode podatak o angioedemu koji nije u vezi sa prethodnim liječenjem ACE-inhibitorima, mogu imati povećani rizik od razvoja angioedema za vrijeme trajanja liječenja ACE-inhibitorom (pogledati dio 4.3).

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindikovana zbog povišenog rizika od angioedema (pogledati dio 4.3). Terapija sa sakubitril/valsartanom ne smije se započeti prije isteka od 36 sati od posljednje doze lizinoprila. Terapija sa lizinoprilom se ne smije započeti prije isteka od 36 sati od posljednje doze sakubitril/valsartana (pogledati dio 4.3 i 4.5)

Istovremena upotreba ACE inhibitora i racecadotrila, mTOR inhibitora (engl. *mammalian target of rapamycin inhibitor*, inhibitor ciljnog enzima za rapamicin u sisara) (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptin mogu dovesti do povećanog rizika za angioedem (npr oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (pogledati dio 4.5). Treba biti na oprezu kada se počinje sa terapijom racecadotrila, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom kod pacijenata koji već koriste ACE inhibitore.

**Anafilaktoidna reakcija kod pacijenata na hemodijalizi**

Anafilaktoidne reakcije su zabilježane kod pacijenata na hemodijalizi sa visoko propusnim membranama (npr. AN69) i koji su istovremeno na terapiji sa ACE-inhibitorima. Kod ovih pacijenata preporučuje se ili upotreba neke druge vrste dijalizne membrane ili upotreba antihipertenzivnog lijeka iz druge klase.

**Anafilaktoidne reakcije tokom LDL afereze**

Rijetko, kod pacijenata koji primaju ACE-inhibitore tokom afereze sa lipoproteinima sa niskom propusnosti (LDL) sa dekstran-sulfatom, primijećene su anafilaktoidne reakcije koje ugrožavaju život. Ove reakcije mogu se izbjeći privremenim prekidom terapije ACE-inhibitorima prije svake afereze.

**Desenzibilizacija**

Kod pacijenata koji primaju ACE-inhibitore tokom desenzibilizacije na toksine himenoptere (npr. otrov od pčela ili osa), zabilježene su anafilaktoidne reakcije. Te reakcije se mogu izbjeći privremenim prekidom terapije ACE-inhibitorima prije svake desenzibilizacije ali one se ponovo pojavljuju kada se nehotice ponovo aplicira medicinski proizvod.

**Insuficijencija jetre**

U vrlo rijetkim slučajevima primjena ACE-inhibitora bila je povezana sa sindromom koji je započeo pojavom holestatske žutice te zatim progresijom do fulminantne nekroze jetre i (ponekad) smrtnog ishoda. Mehanizam nastanka spomenutog sindroma nije objašnjen. Pacijenti koji primjenjuju lizinopril kod kojih se razvije žutica ili se javi značajan porast vrijednosti jetrenih enzima moraju prestati uzimati lizinopril te biti pod odgovarajućim ljekarskim nadzorom.

**Neutropenija/agranulocitoza**

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su opisane kod pacijenata koji su na terapiji ACE-inhibitora. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega bez drugih komplikacija, neutropenija se javlja rijetko. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilne nakon prekida primjene ACE-inhibitora. Lizinopril se mora primjenjivati sa posebnim oprezom kod pacijenata sa kolagenom vaskularnom bolešću, kod onih koji dobivaju imunosupresivnu terapiju, kod onih koji su na terapiji alopurinolom ili prokainamidom ili kod pacijenata koji imaju kombinaciju spomenutih faktora rizika, naročito ukoliko postoji prethodno poremećenje funkcije bubrega. Neki od spomenutih pacijenata razvili su teške infekcije, koje u nekoliko slučajeva nisu reagirale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se lizinopril primjenjuje kod tih pacijenata, preporučuje se povremeno praćenje broja leukocita, a pacijenti se moraju upozoriti da obavijeste ljekara o svakom znaku moguće infekcije.

**Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)**

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (pogledati dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

**Rasa**ACE-inhibitori uzrokuju veću učestalost angioedema kod pacijenata crne rase u odnosu na pripadnike drugih rasa.

Kao i kod ostalih ACE-inhibitora, i lizinopril može biti manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne rase, u poređenju sa pacijentima ostale rase, vjerovatno zbog veće učestalosti niskog nivoa renina kod hipertenzivnih pacijenata crne rase.

**Kašalj**

Zabilježen je kašalj prilikom upotrebe ACE-inhibitori. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, uporni koji se povlači nakon prekida terapije. Kašalj uzrokovan ACE-inhibitorima treba uzeti u obzir u postavljanja diferencijalnoj dijagnozi druge vrste kašlja.

**Hirurška intervencija/anestezija**

Kod pacijenata podvrgnutih velikoj hirurškoj intervenciji ili tokom anestezije pomoću lijekova koji uzrokuju hipotenziju, lizinopril može da blokira stvaranje angiotenzina II sekundarnokao posljedica kompenzatornog oslobađanja renina. Ovaj mehanizam može dovesti do hipotenzije koja se koriguje ekspanzijom volumena.

**Kalijum u serumu**

ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalijemiju jer inhibiraju oslobadjanje aldosterona. Posljedica ovoga uobičajeno nije značajna kod pacijenata sa normalnom renalnom funkcijom. Međutim, hiperkalijemija se može pojaviti kod pacijenata sa oslabljenim radom bubrega, dijabetesom i/ili kod pacijenata koji primjenjuju suplemente kalijuma (uključujujući zamjene za so), diuretike koji štede kalijum (npr. spirinolakton, triamteren ili amilorid), druge lijekove koji mogu povećati nivo kalijuma u serumu (npr. heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol takođe poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol) i naročito antagoniste aldosterona ili blokatore angitenzin receptora. Diuretike koje štede kalijum i blokatore angiorenzin receptora treba upotrebljavati sa oprezom kod pacijenata koji su na terapiji sa ACE-inhibitorima, i mora se pratiti kalijum u serumu i rad bubrega (pogledati dio 4.5).

**Pacijenti sa dijabetesom**

Kod pacijenata sa dijabetesom koji uzimaju oralne antidijabetike ili insulin, tokom prvih mjeseci primjene ACE-inhibitora mora se provoditi pažljiva kontrola glikemije (pogledati dio 4.5).

**Litijum**

Ne preporučuje se istovremena primjena lizinoprila i litijuma (pogledati dio 4.5).

**Trudnoća**Ne treba započinjati liječenje sa ACE-inhibitorima tokom trudnoće. Ukoliko se terapija sa ACE-inhibitorima smatra nužnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba da pređu na druge antihipertenzivne terapije sa dobro utvrđenim bezbjednosnim profilom za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća potvrdi, liječenje ACE-inhibitorima treba prekinuti odmah, i ako postoji mogućnost da se počne sa odgovarajućom alternativnom terapijom (pogledati dijelove 4.3. i 4.6).

**4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

**Ostali antihipertenzivi**

Kada se lizinopril kombinuje u terapiji sa drugim antihipertenzivima, (npr. gliceril trinitrata kao i drugih nitrata ili drugih vazodilatatora), antihipertenzivni efekat je obično aditivan.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) preko kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana sa većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) u usporedbi sa primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (pogledati dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

**Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema**

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa sakubitril/valsartan je kontraindikovana jer povećava rizik od angioedema (pogledati dio 4.3 i 4.4).

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa mTOR inhibitorima (npr. temsirolimus, sirolimus, everolimus),ili neutralne endopeptidaza (NEP) innhibitori (npr. racecadotril), vildagliptin-om ili aktivatorima tkivnog plazminogena može dovesti do povećanog rizika za angioedem (pogledati dio 4.4).

**Diuretici**

U slučaju kada se pacijentima koji uzimaju lizinopril doda u terapiju diuretik, antihipertenzivni efekat je obično aditivan.

Kod pacijenata koji već uzimaju diuretike, a posebno kod onih koji su ih nedavno počeli uzimati, može ponekad doći do pretjeranog pada krvnog pritiska kada se u terapiju doda lizinopril.

Kako bi se mogućnost pojave simptomatske hipotenzije pri primjeni lizinoprila svela na minimum, preporučuje se prekid liječenja diureticima prije početka primjene lizinoprila (pogledati dijelove 4.4 i 4.2).

**Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili zamjene za so koji sadrže kalijum i druge lijekove koju mogu povećati nivoa kalijuma u serumu**

Iako nivo kalijuma ostaje u granicama normalnih vrijednosti, hiperkalijemija se može pojaviti kod nekih pacijenata koji su na terapiji sa liziniprilom.

Diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamterene, ili amiloride), suplementi kalijuma ili zamjene za so koji sadrže kalijum, naročito kod pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega, može dovesti do značajnog povećanja nivoa kalijuma u serumu. Takođe sa oprezom treba primjenjivati lizinopril zajedno sa drugim lijekovima koji povećavaju serumski kalijum kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da trimetoprim djeluje kao diuretik koji štedi kalijum kao što je amilorid. Zbog toga istovremena upotreba gorenavedenih lijekova i lijek Skopryl nije preporučljiva. Ako je istovremena primjena nekih od ovih agenasa indikovana, treba biti oprezan i često provjeravati serumski kalijum.

Hipokalijemija izazvana diureticima može se ublažiti istovremenom primjenom lizinoprila sa diureticima koji ne štede kalijum.

**Ciklosporin**

Hiperkalijemija se može pojaviti tokom istovremene upotrebe ACE inhibitora sa ciklosporinima. Preporučeno je praćenje serumskog kalijuma.

**Heparin**

Hiperkalijemija se može pojaviti tokom istovremene upotrebe ACE inhibitora sa heparinom. Preporučeno je praćenje serumskog kalijuma

**Litijum**

Tokom istovremene primjene litijuma i ACE-inhibitora zabilježeni su slučajevi prolaznog povećanja koncentracije litijuma u serumu i posljedične toksičnosti. Istovremena primjena tijazidskih diuretika može povećati rizik toksičnosti litijuma te tako još više pojačati njegovu toksičnost izazvanu istovremenom primjenom ACE-inhibitora. Istovremena primjena lizinoprila i litijuma se ne preporučuje, međutim, ukoliko je ona neophodna, potrebna je pažljiva kontrola nivoa litijuma u serumu (pogledati dio 4.4).

**Nesteroidni protuupalni lijekovi, uključujuci acetilsalicilatnu kiselinu u dozi >3 g/dan**

Kada se ACE-inhibitori primjenjuju istovremeno sa nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (npr. acetilsalicilna kiselina primijenjena u dozama za antiinflamatorno liječenje, COX-2 inhibitori i neselektivni nesteroidni antiinflamatorni lijekovi) može doći do smanjenja antihipertenzivnog efekta. Istovremena primjena ACE-inhibitora i nesteroidnih antiinflamatornih lijekova može uzrokovati povećan rizik od pogoršanja funkcije bubrega, uključujući i moguću insuficijenciju bubrega te povećanje nivoa kalijuma u serumu, naročito kod pacijenata sa već poremećenom funkcijom bubrega. Spomenuti efekti su obično reverzibilni. Stoga te lijekove treba istovremeno primijeniti uz oprez, posebno kod starijih osoba. Pacijente treba dovoljno hidrirati, a posebnu pažnju treba posvetiti praćenju funkcije bubrega na početku njihove istovremene primjene te povremeno nakon toga.

**Zlato**

Nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije, uključujući crvenilo lica, mučninu, ošamućenost i hipotenziju, koji mogu biti vrlo teški) nakon injekcije zlata (npr. natrijev aurotiomalat) češće su zabilježene kod pacijenata koji uzimaju ACE inhibitore.

**Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetici**

Istovremena primjena nekih anestetika, tricikličkih antidepresiva ili antipsihotika sa ACE-inhibitorima može imati za posljedicu još veće sniženje vrijednosti krvnog pritiska (pogledati dio 4.4).

**Simpatomimetici**

Simpatomimetici mogu umanjiti antihipertenzivni efekat ACE-inhibitora.

**Antidijabetici**

Epidemiološke studije pokazale su da istovremena upotreba ACE-inhibitora i antidijabetika (insulin ili oralni hipoglikemijski lijekovi) mogu dovesti do jakog sniženja vrijednosti glukoze u krvi sa rizikom od hipoglikemije. Ovo se obično događa u prvim sedmicama od kombinovane terapije i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

**Acetilsalicilna kiselina, trombolitici, beta-blokatori, nitrati**

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

**4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

*Trudnoća*

Primjena ACE-inhibitora u prvom trimestru trudnoće se ne preporučuje (pogledati dio 4.4). Primjena ACE-inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (pogledati dijelove 4.3. i 4.4).

Epidemiološki dokazi o postojanju opasnosti od teratogenosti poslije izlaganja ACE-inhibitorima u prvom trimestru trudnoće ne daju konačne zaključke, ali ne mogu isključiti postojanje malog porasta rizika. Ukoliko se produžena terapija sa ACE-inhibitorima smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću trebalo bi da pređu na alternativne antihipertenzivne lijekove sa utvrđenim bezbjednosnim profilom o primjeni tokom trudnoće. Kada je trudnoća potvrđena, liječenje ACE-inhibitorima treba prekinuti odmah, i ako postoji mogućnost treba započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost ACE-inhibitorima tokom drugog i trećeg trimestra kod ljudi uzrokuje fetotoksičnost (smanjene bubrežne funkcije, oligohidramniozu, zaostajanje osifikacije lobanji) i neonatalnu toksičnost (insuficijencija bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (pogledati dio 5.3).

Ako se izloženost ACE-inhibitora dogodila u drugom tromjesečju trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lobanje.

Dojenčad čije su majke primale ACE-inhibitore treba pratiti, jer se kod njih može javiti hipotenzija (pogledati dijelove 4.3 i 4.4).

*Dojenje*
Budući da nema dostupnih informacija o primjeni lizinoprila tokom trudnoće ne preporučuje se primjena lijeka Skopryl, i preferira se korištenje druge terapije sa dobro utvrđenim bezbjednosnim profilom tokom laktacije, posebno pri dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

**4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Ponekad se pri primjeni lizinoprila mogu javiti ošamućenost ili umor, stoga pacijenti koji upravljaju vozilima ili mašinama o tome trebaju voditi računa.

**4.8 Neželjena djelovanja**

Sljedeća neželjena djelovanja zabilježena su tokom terapije sa lizinoprilom i drugim ACE-inhibitorima. Učestalost neželjenih dejstava je definisana kao: vrlo često (≥10), često (≥ 1/100 i < 1/10), povremeno (≥ 1/1.000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10.000 i <1/1.000), vrlo rijetko (> 1/10.000), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Rijetko: smanjenje vrijednosti hemoglobina i hematokrita.

Vrlo rijetko: depresija koštane srži, anemija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza (pogledati dio 4.4), hemolitička anemija, limfadenopatija, autoimuna bolest.

Poremećaj imunog sistema

Nepoznat: anafilaktična/anafilaktoidna reakcija

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko: hipoglikemija.

Poremećaji nervnog sistema i psihijatrijski poremećaji

Često: ošamućenost, glavobolja.

Povremeno: poremećaj raspoloženja, parestezija, vrtoglavica, poremećaji okusa, poremećaji spavanja, halucinacije.
Rijetko: mentalna konfuzija, olfaktorni poremećaj.

Nepoznata učestalost: simptomi depresije, sinkopa.

Srčani poremećaji i vaskularni poremećaji

Često: ortostatski efekti (uključujući hipotenziju).

Povremeno: infarkt miokarda ili cerebrovaskularni inzult, vjerovatno zbog prekomjerne hipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom (pogledati dio 4.4), palpitacije, tahikardija, Rejnaudov fenomen.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: kašalj.

Povremeno: rinitis.

Vrlo rijetko: bronhospazam, sinusitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija.

Gastrointestinalni poremećaji

Često: proliv, povraćanje.

Povremeno: mučnina, bolovi u stomaku, poremećaj probave.

Rijetko: suva usta.

Vrlo rijetko: pankreatitis, crijevni angioedem, hepatitis (hepatocelularni ili holestatski), žutica i insuficijencija jetre (pogledati dio 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Povremeno: kožni osip, pruritus.

Rijetko: urtikarija, alopecija, psorijatične promjene na koži, preosjetljivost/angioneurotski edem: angioneurotski edem na licu, udovima, usnama, jeziku, glotisu i/ili grkljanu (pogledati dio 4.4).

Vrlo rijetko: znojenje, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, Stivens-Džonsonov sindrom, eritema multiforme, kutan pseudolimfom.

Prijavljeni su slučajevi pojave složenih simptoma sa manifestovanjem jednog ili više od sljedećih simptoma: groznica, vaskulitis, mijalgija, artralgija/artritis, pozitivan titar antinuklearnih antitijela, povećana sedimentacija crvene krvne ćelije (ESR), eozinofilija i leukocitoza, kožni osip, fotosenzitivnost ili druge kožne manifestacije.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Često: bubrežna disfunkcija.

Rijetko: uremija, akutna insuficijencija bubrega.

Vrlo rijetko: oligurija/anurija.

Endokrini poremećaji

Rijetko: poremećaj u izlučivanju antidiuretskog hormona (SIADH).

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Povremeno: impotencija.

Rijetko: ginekomastija.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Povremeno: zamor, astenija.

Pretrage

Povremeno: povišene vrijednosti uree u krvi, povišene vrijednosti kreatinina u serumu, povišene vrijednosti jetrenih enzima, hiperkalemija.

Rijetko: povišene vrijednosti serumskog bilirubina, hiponatremija.

Podaci o bezbjednosne primjene dobivenih tokom kliničkih ispitivanja ukazuju na to da se lizinopril općenito dobro podnosi kod hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata i da bezbjednosni profil u toj uzrasnoj grupi odgovara bezbjednosnom profilu kod odraslih.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profile lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

* putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
* putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

**4.9 Predoziranje**

Podaci o predoziranju kod ljudi su oskudni.

Simptomi povezani sa predoziranjem ACE-inhibitorima mogu uključivati: hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaje elektrolita, insuficijencija bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, ošamućenost, anksioznost i kašalj.

Kod predoziranja kao terapija se preporučuje primjena intravenske infuzije fiziološkog rastvora. Ukoliko dođe do hipotenzije, pacijent se mora postaviti u šok-položaj. Ukoliko je dostupan, može se primijeniti i angiotenzin II u infuziji i/ili kateholamini iv.

Ako je od predoziranja proteklo kratko vrijeme, potrebno je poduzeti mjere za odstranjenje lijeka iz gastrointestinalnog sistema (tj. izazvati povraćanje, izvršiti ispiranje želuca, primijeniti neki adsorbens i natrijum sulfat).

Lizinopril se uklanja iz cirkulacije hemodijalizom (pogledati dio 4.4).

Ako je prisutna bradikardija otporna na terapiju, može se primijeniti srčani elektrostimulator (pacemaker).

Potrebne su česte kontrole vitalnih znakova te koncentracije elektrolita i kreatinina u serumu.

**5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

**5.1 Farmakodinamičke karakteristike**

Farmakoterapijska grupa: ACE-inhibitor, čist

Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC): C09AA03

Mehanizam djelovanja

Lizinopril je inhibitor peptidil dipeptidaze. Lizinopril inhibira angiotenzin-konvertujući enzima koji katalizuje konverziju angiotenzina I u snažni vazokonstriktor angiotenzin II. Angiotenzin II takođe stimuliše lučenje aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde. Inhibicija ACE dovodi do smanjene koncentracije angiotenzina II u plazmi, što dovodi do smanjenja vazopresorne aktivnosti i do smanjenja lučenja aldosterona. Ovo može dovesti do porasta serumskog kalijuma.

Farmakodinamska dejstva

Iako se vjeruje kako je osnovni mehanizam putem kojeg lizinopril primarno ostvaruje svoj antihipertenzivni efekat supresija sistema renin-angiotenzin-aldosteron, uočeno je da lizinopril djeluje antihipertenzivno čak i kod pacijenata sa vrstom hipertenzije za koju je karakteristična niska količina renina. ACE je identičan kininazi II, enzim koji razgrađuje bradikinin. Inhibicija ACE dovodi do povećane koncentracije bradikinina, koji je moćan vazodilatatorni peptid, ali da li doprinosi terapeutskim efektima lizinoprila ostaje da se utvrdi.

Klinička efikasnost i sigurnost

U kliničkom ispitivanju o efektu lizinoprila na mortalitet i morbiditet na pacijente sa insuficijencijom srca uspoređivan je efekat visokih (32,5 mg ili 35 mg jedanput na dan) i niskih (2,5 mg ili 5 mg jedanput na dan) doza lizinoprila. U ispitivanje je bilo uključeno 3.164 pacijenata koji su bili praćeni prosječno tokom 46 mjeseci. U usporedbi sa niskom dozom, primjena lizinoprila u visokoj dozi imala je za posljedicu smanjenje kombiniranog rizika ukupne smrtnosti i hospitalizacije zbog bilo kojeg razloga za 12% (p=0,002) te kombiniranog rizika ukupne smrtnosti i hospitalizacije zbog kardiovaskularnih razloga za 8% (p=0,036). Isto tako je uočeno smanjenje rizika ukupne smrtnosti (8%, p=0,128) i kardiovaskularne smrtnosti (10%, p=0,073). U ”post-hoc“ analizi, broj hospitalizacija zbog insuficijencije srca smanjio se za 24% (p=0,002) kod pacijenata koji su liječeni visokim dozama lizinoprila u odnosu na pacijenata liječene niskim dozama. Simptomatsko poboljšanje bilo je podjednako u obje grupe pacijenata.

Vrsta i učestalost neželjenih dejstava koje su se javljale bila je takođe podjednaka u obje grupe pacijenata. Uobičajena i predvidljiva neželjena djelovanja koja su posljedica ACE inhibicije (npr. hipotenzija ili poremećaji funkcije bubrega) su se uspješno tretirale tako da je rijetko bio potreban prekid terapije. Kašalj se rjeđe javljao kod pacijenata koji su dobivali visoke doze lizinoprila u odnosu na one koji su dobivali niske doze.

U GISSI-3 kliničkom ispitivanju, u kojem je bio korišten 2X2 faktorijalni dizajn kako bi se usporedili efekti lizinoprila i gliceriltrinitrata primijenjenih pojedinačno ili u kombinaciji tokom 6 sedmica, u usporedbi sa kontrolom, kod 19.394 pacijenata koji su dobili terapiju unutar 24 sata od akutnog infarkta miokarda, primjena lizinoprila imala je za posljedicu statistički značajno smanjenje rizika smrtnosti od 11% u odnosu na kontrolu (2p=0,03). Smanjenje rizika sa gliceriltrinitratom nije bilo statistički značajno, međutim, kombinacija lizinoprila i gliceriltrinitrata dovela je do značajnog smanjenja smrtnosti od 17% u odnosu na kontrolu (2p=0,02). U pogdrupi starijih pacijenata (stariji od 70 godina) i ženskog pola, koje su prethodno definirane kao grupe sa povećanim rizikom smrtnosti, uočen je značajan povoljni efekat na kombinovani rizik smrtnosti i srčane funkcije. Kod svih pacijenata, uključujući i one iz grupe sa povećanim rizikom, koji su dobivali lizinopril ili lizinopril u kombinaciji sa gliceriltrinitratom tokom 6 sedmica, uočen je značajan povoljni efekat na praćene parametre nakon 6 mjeseci, upućujući na preventivni efekat lizinoprila. Kao sto se može očekivati kod liječenja bilo kojim vazodilatatorom, primjena lizinoprila bila je povezana sa povećanom učestalošću hipotenzije i poremećaja funkcije bubrega, međutim, to nije imalo za posljedicu proporcionalno povećanje smrtnosti.

U dvostruko slijepom, randomiziranom, multicentričnom ispitivanju u kojem su se uspoređivali efekti lizinoprila i blokatora kalcijumskih kanala kod 355 pacijenata sa hipertenzijom i dijabetesom tipa 2 koji su imali početnu nefropatiju sa mikroalbuminurijom, pokazalo se da je primjena lizinoprila u dozi od 10 do 20 mg jedanput na dan tokom 12 mjeseci imala za posljedicu smanjenje sistolnog/dijastolnog pritiska za 13/10 mmHg te smanjenje izlučivanja albumina u urinu za 40%. Za razliku od blokatora kalcijumskih kanala, čiji je efekat na smanjenje krvnog pritiska bio podjednak, u grupi pacijenata koja je dobivala lizinopril uočeno je značajno veće smanjenje izlučivanja albumina u urinu, čime je pokazano da lizinopril, osim svojim djelovanjem na smanjenje krvnog pritiska, putem ACE inhibirajućeg efekta dodatno smanjuje mikroalbuminuriju direktnim mehanizmom djelovanja na tkivo bubrega.

Primjena lizinoprila ne utiče na kontrolu glikemije, sto se očituje izostankom značajnog efekta na nivo glikoziliranog hemoglobina (HbAlc).

Lijekovi koji djeluju na sistem renin-angiotensin (RAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (eng. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi sa monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istovremeno primjenjivati kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji sa ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 115 hipertenzivnih pedijatrijskih pacijenata starosti od 6 do 16 godina, pacijenti koji su imali manje od 50 kg tjelesne mase primali su 0,625 mg, 2,5 mg ili 20 mg lizinoprila jednom dnevno, a pacijenti tjelesne mase 50 kg i više primali su 1,25 mg, 5 mg ili 40 mg lizinoprila jednom dnevno. Na kraju druge sedmice primjene, lizinopril, koji je primjenjivan jednom dnevno, pokazao je antihipertenzivan efekat zavisno o primijenjenoj dozi i bio je održan pri dozama većim od 1,25 mg.

Efekat je bio potvrđen nakon prestanka primjene lijeka, kada se dijastolni pritisak povisio za oko 9 mm Hg više kod pacijenata randomiziranih u placebo grupu, u usporedbi sa pacijentima randomiziranim u grupe sa srednjom ili velikom dozom lizinoprila. Antihipertenzivni efekat lizinoprila, koji je zavisan o dozi, ostao je nepromijenjen u nekoliko demografskih podgrupa definiranim prema: životnoj dobi, stepenima pubertetskog razvoja prema Tanneru, spolu i rasi.

**5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

Lizinopril je oralno aktivan ne-sulfhidrilni ACE-inhibitor.

**Apsorpcija**

Nakon oralne primjene lizinoprila, maksimalne koncentracije u serumu postižu se unutar 7 sati, iako kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda to vrijeme može biti malo produženo. Zasnovano na ekskreciji u urinu, prosječni stepen apsorpcije iznosi oko 25% od primijenjene doze sa širokim interindividualnim varijacijama (6%-60%) u zavisnosti od raspona ispitivanih doza (5-80 mg).

Kod pacijenata sa insuficijencijom srca, apsolutna bioraspoloživost smanjena je za odprilike 16%. Hrana nema uticaj na apsorpciju lizinoprila.

**Raspodjela**
Lizinopril se izgleda ne veže za proteine plazme osim za cirkulirajući enzim konverzije angiotenzina (ACE). Studije na pacovima pokazale su da lizinopril slabo prolazi krvno-moždanu barijeru.

**Izlučivanje**

Lizinopril ne podliježe metabolizovanju i potpuno se izlučuje nepromjenjen u urinu. Nakon višekratnog doziranja lizinopril ima poluvrijeme akumulacije od 12,6 sati. Klirens lizinoprila kod zdravih osoba je odprilike 50 ml/min. Pri eliminaciji se javlja produžena završna faza, međutim, ona ne doprinosi akumulaciji lijeka. Spomenuta završna faza vjerojatno se javlja kao posljedica zasićenja vezivanja za ACE i nije proporcionalna dozi.

**Pacijenti sa poremećenom funkcijom jetre**

Poremećenje funkcije jetre kod pacijenata sa cirozom jetre dovodi do smanjene apsorpcije lizinoprila (oko 30%), međutim, zbog smanjenog klirensa, dolazi i do produženja izloženosti lijeku (oko 50%) u usporedbi sa zdravim osobama.

**Pacijenti sa poremećenom funkcijom bubrega**

Kod pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega izlučivanje lizinoprila je smanjeno, međutim, to ima klinički značaj samo kada je glomerularna filtracija <30 ml/min. U slučajevima blago do umjereno poremećene funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-80 ml/min) prosječna AUC (površina ispod koncentracijske krivulje) bila je povećana za svega 13%, dok je sa druge strane, u slučajevima teško poremećene funkcije bubrega (klirens kreatinina 5-30 ml/min), bila povećana 4,5 puta.

Lizinopril se može odstraniti postupkom dijalize. Tokom 4 sata hemodiljalize, koncentracija lizinoprila u plazmi smanjuje se za prosječno 60%, uz klirens dijalize između 40 i 55 ml/min.

**Pacijenti sa insuficijencijom srca**

Kod pacijenata sa insuficijencijom srca postoji povećana izloženost lijeku u usporedbi sa zdravim osobama (povećanje AUC za prosječno 125%), međutim, u njih postoji smanjena apsorpcija lizinoprila za oko 16%.

**Pedijatrijska populacija**

Farmakokinetski profil lizinoprila bio je ispitivan kod 29 pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom, uzrasta od šest do 16 godina uz stopu glomerularne filtracije iznad 30 ml/min/1,73 m2. Po dozi 0,1 mg/kg do 0,2 mg/kg, koncentracije dinamičke ravnoteže (steady state) postignute su nakon šest sati i stepen apsorpcije utvrđen na osnovu iznosa koji je nađen u urinu je oko 28%. Ove vrijednosti slične su onima koje su utvrđene kod odraslih pacijenata.

Vrijednosti AUC i Cmax kod djece u ovim studijama bile su u skladu sa onima kod odraslih.

**Stariji pacijenti**

Kod starijih pacijenata uočene su veće koncentracije lizinoprila u krvi kao i veće vrijednosti AUC (za otprilike 60%) u odnosu na mlađe osobe.

**5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja opće farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Uočeno je kako ACE-inhibitori kao klasa lijekova, uzrokuju nepoželjne efekte na razvoj fetusa u kasnoj fazi, što ima za posljedicu smrt fetusa te kongenitalne malformacije koje se naročito očituju na lobanji. Zabilježeni su takođe slučajevi fetotoksičnosti, intrauterinog zastoja rasta te otvorenog duktusa arteriozusa. Smatra se da su razvojni poremećaji djelimično zbog direktnog efekta ACE-inhibitora na fetalnin renin-angiotenzin sistem, ali i zbog ishemije koja proizlazi iz majčine hipotenzije i postepenog smanjivanja u fetalnom-placentarnom protoku krvi i snabdijevanje fetusa sa kiseonikom i hranljivim supstancama.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

Skopryl 5 mg tablete

Manitol;

Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni;

Skrob, kukuruzni;

Skrob, preželatinizovani;

Povidon;

Magnezijum-stearat;

Boja gvožđe-oksid, žuta (E 172).

Skopryl 10 mg tablete

Manitol;

Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni;

Skrob, kukuruzni;

Skrob, preželatinizovani;

Povidon;

Magnezijum-stearat;

Boja gvožđe-oksid, žuta (E 172).

Skopryl 20 mg tablete

Manitol;

Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni;

Skrob, kukuruzni;

Skrob, preželatinizovani;

Povidon;

Magnezijum-stearat;

Boja gvožđe-oksid, žuta (E 172);

Boja gvožđe-oksid, crvena (E 172).

**6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenljivo.

**6.3 Rok trajanja**

5 mg tableta: Tri (3) godine.

10 mg i 20 mg tableta: Četiri (4) godine.

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25 °C.

**6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Unutrašnje pakovanje je Аl/PVC blister. Svaki blister sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 20 tableta (2 blistera) ili 30 tableta (3 blistera), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

* 1. **Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

* 1. **Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Skopryl, tableta, 20 x 5 mg: 04-07.3-2-6410/21 od 06.09. 2022.

Skopryl, tableta, 30 x 5 mg: 04-07.3-2-6411/21 od 06.09. 2022.

Skopryl, tableta, 20 x 10 mg: 04-07.3-2-6412/21 od 06.09. 2022.

Skopryl, tableta, 30 x 10 mg: 04-07.3-2-6413/21 od 06.09. 2022.

Skopryl, tableta, 20 x 20 mg: 04-07.3-2-6414/21 od 06.09. 2022.

Skopryl, tableta, 30 x 20 mg: 04-07.3-2-6415/21 od 06.09. 2022.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Septembar, 2022 godine.