

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Optimon[®] 5 mg tablete

Optimon[®] 10 mg tablete

Optimon[®] 20 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Optimon[®] 5 mg tableta sadrži 5 mg lizinopрила u obliku lizinopril dihidrata.

Jedna Optimon[®] 10 mg tableta sadrži 10 mg lizinopрила u obliku lizinopril dihidrata.

Jedna Optimon[®] 20 mg tableta sadrži 20 mg lizinopрила u obliku lizinopril dihidrata.

Za pomoćne tvari vidi *6.1 Popis pomoćnih tvari*

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hipertenzija

Optimon[®] je indiciran za liječenje hipertenzije.

Zatajenje srca

Optimon[®] je indiciran za liječenje simptomatskog zatajenja srca.

Akutni infarkt miokarda

Optimon[®] je indiciran unutar prva 24 sata nakon infarkta miokarda i tokom kratkotrajnog liječenja (6 tjedana) hemodinamički stabilnih bolesnika s akutnim infarktom miokarda.

Renalne komplikacije šećerne bolesti

Liječenje renalne bolesti u hipertenzivnih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti i inicijalnom nefropatijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Lizinopril se daje oralno, jedanput na dan. Kao i ostale lijekove koji se uzimaju jedanput na dan, Optimon[®] treba uzimati svakoga dana u približno isto vrijeme. Budući da hrana ne utječe na apsorpciju, Optimon[®] tablete mogu se uzimati prije, tokom ili nakon jela. Optimon[®] se uzima u jednokratnoj dnevnoj dozi.

Hipertenzija

Lizinopril se može davati kao monoterapija ili u kombiniranoj terapiji s ostalim skupinama antihipertenziva.

Početna doza

Preporučena početna doza u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom iznosi 10 mg. U bolesnika s snažno aktiviranim sistemom renin – angiotenzin - aldosteron (posebno u bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom, manjkom soli i/ili vode, srčanom dekompenzacijom ili teškom hipertenzijom) može doći do ekcesivnog pada pritiska po primjeni inicijalne doze. Stoga se u tih bolesnika preporučuje započinjanje liječenja dozom od 2,5 – 5 mg na dan, pod liječničkim nadzorom. Niža početna doza se primjenjuje i u slučaju oštećenja bubrega (vidi Tablicu 1).

Doza održavanja

Uobičajena djelotvorna doza održavanja je 20 mg, uzeta kao jednokratna dnevna doza. Doziranje valja prilagoditi odgovoru krvnog pritiska na liječenje. U nekih se bolesnika optimalno smanjenje povišenoga krvnog pritiska postigne tek nakon dva do četiri tjedna liječenja. Najveća primijenjena doza u nadziranim kliničkim istraživanjima dugotrajnog liječenja iznosila je 80 mg/dan.

Bolesnici koji uzimaju diuretike

U početku uzimanja Optimon[®] tableta moguća je pojava simptomatske hipotenzije; ona je vjerojatnija u bolesnika koji već uzimaju diuretike. Stoga je u tih bolesnika nužan oprez jer može biti smanjen volumen tjelesnih tekućina i/ili sadržaj soli. Uzimanje diuretika treba prekinuti dva do tri dana prije početka liječenja Optimon[®] tabletama (*vidi* 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi). U bolesnika koji ne smiju prekinuti uzimanje diuretika Optimon[®] treba početi davati u dozi od 5 mg. Daljnje doziranje Optimon[®] tableta treba prilagoditi odgovoru krvnog pritiska na liječenje. Ako zatreba, valja razmotriti ponovno uvođenje diuretika (*vidi* 4.4. i 4.5.).

Prilagođavanje doze pri oslabljenoj funkciji bubrega

Doziranje u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega mora se zasnivati na klirensu kreatinina, kao što je navedeno u Tablici 1.

Klirens kreatinina (ml/min.)	Pocetna doza (mg/dan)
< 10ml/min. (uključujući bolesnike na	2.5 mg*/dan

dijalizi)	
10-30 ml/min	2.5-5 mg/dan
31-80 ml/min	5-10 mg/dan

* Doziranje i/ili učestalost primjene treba prilagoditi odgovoru krvnog pritiska na liječenje.

Dozu se može titrirati postupnim povišenjem sve dok se ne postigne nadzor nad krvnim pritiskom ili dok se ne dosegne maksimalna dnevna doza od 40 mg na dan.

Zatajenje srca

Optimon[®] se može davati i pri zatajenju srca, kao dopunsko liječenje uz diuretike i, kad je primjereno, uz digitalis ili beta blokatore. Početna doza Optimon[®] tableta u bolesnika sa zatajenjem srca iznosi 2,5 mg jedanput na dan, što treba dati pod medicinskim nadzorom kako bi se odredio inicijalni učinak na krvni pritisak. Povećanje dnevne doze lizinopрила ne smije biti veće od 10 mg, u intervalima ne kraćim od 2 tjedna, a maksimalna dnevna doza je 35 mg jednom dnevno. Uobičajena djelotvorna doza kreće se u rasponu od 5 do 20 mg na dan, uzeta kao jednokratna dnevna doza. U kliničkim su se istraživanjima doze u bolesnika u kojih je bilo nužno postići dodatni terapijski učinak prilagođavale u razmacima po četiri tjedna. Prilagođavanje doze mora se u svakog pojedinog bolesnika zasnivati na kliničkom odgovoru.

U bolesnika s velikim rizikom pojave simptomatske hipotenzije, npr. u bolesnika sa sniženim vrijednostima soli u organizmu, (s hiponatrijemijom ili bez hiponatrijemije), u bolesnika s hipovolemijom ili u bolesnika na intenzivnom liječenju diureticima, trebalo bi, ako je moguće, prije negoli počnu uzimati Optimon[®], ispraviti spomenute nedostatke. Pritom treba pažljivo pratiti učinak početne doze Optimon[®] tableta na krvni pritisak.

Akutni infarkt miokarda

Po potrebi bolesnici mogu primiti standardnu preporučenu terapiju kao što su trombolitici, acetilsalicilna kiselina, beta blokatori i transdermalno primijenjenim gliceriltrinitratom

Liječenje Optimon[®]-om može započeti unutar 24 sata od pojave simptoma. Liječenje se ne smije započinjati ukoliko je sistolički pritisak manji od 100 mm Hg. Početna oralna doza lizinopрила iznosi 5 mg. te sa nakon 24sata daje još jedna doza od 5 mg. Prva doza Optimon[®]-a je 5 mg peroralno, nakon 24 sata daje se još 5 mg, nakon 48 sati 10 mg, a potom po 10 mg jedanput na

dan. Bolesnicima s niskim sistoličkim krvnim pritiskom (120 mm Hg i nižim) može se na početku ili tokom prva tri dana liječenja dati manja doza, tj. 2,5 mg peroralno (*vidi* 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi). Ako nastupi hipotenzija (sistolički krvni pritisak 100 mm Hg ili niži), dnevna doza održavanja može iznositi 5 mg, a može se, bude li nužno, privremeno smanjiti i na 2,5 mg.

Doza održavanja

Doza održavanja iznosi 10 mg jednom dnevno. U slučaju pojave hipotenzije doza održavanja treba smanjiti na 5 mg dnevno a po potrebi i na 2,5 mg na dan. Ako hipotenzija potraje (sistolički krvni pritisak niži od 90 mm Hg dulje od jednog sata), uzimanje Optimon[®]-a valja obustaviti. Bolesnici s akutnim infarktom miokarda lijek trebaju uzimati šest tjedana, a trajno bolesnici s akutnim zatajenjem srca.

Renalne komplikacije šećerne bolesti

U hipertenzivnih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, dozu od 10 mg lizinopрила jedanput na dan može se u slučaju potrebe povisiti na 20 mg jedanput na dan, kako bi se postigao diastolički krvni pritisak < 90 mmHg.

U slučaju oslabljene funkcije bubrega (klirens kreatinina < 80ml/min), početni dozu lizinopрила treba prilagoditi klirensu kreatinina bolesnika (*vidi* Tablicu 1).

Primjena kod djece

Sigurnost i učinkovitost kod djeca još nije u potpunosti utvrđena. Stoga se ne preporučuje primjena kod djece.

Primjena kod starijih

Kliničke studije su pokazale da nije bilo starosno povezanih promjena u pogledu sigurnosti i učinkovitosti. Ako je kod starijih prisutno i smanjenje bubrežne funkcije, za početno doziranje se treba poslužiti tablicom 1. Doziranje treba prilagoditi ovisno o bolesnikovom odgovoru.

4.3. Kontraindikacije

Optimon[®] je kontraindiciran u bolesnika preosjetljivih na bilo koji sastojak lijeka, kao i u bolesnika s poviješću pojave angioneurotskog edema povezanog s ranijim uzimanjem ACE inhibitora, u bolesnika s nasljednim angioedemom i angioedemom nepoznatog uzroka te u drugom i trećem trimestru trudnoće (vidi poglavlje 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija rijetka je u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom. Među bolesnicima s hipertenzijom koji uzimaju Optimon[®] pojava hipotenzije je vjerojatnija u onih sa smanjenim volumenom tjelesnih tekućina, npr. u bolesnika koji uzimaju diuretike, kojima se ograničava unos soli hranom, koji su na dijalizi, koji imaju proljev i u onih koji povraćaju (*vidi* 4.5. Interakcije s ostalim lijekovima i ostali oblici interakcija te 4.8. Neželjeni efekti). Simptomatska hipotenzija uočena je u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, s istodobnom insuficijencijom bubrega ili bez nje. Njezina je pojava vjerojatnija u bolesnika sa zatajenjem srca težeg stupnja, na što upućuje uzimanje većih doza diuretika petlje, hiponatrijemija i oslabljena funkcija bubrega.

U tih bolesnika uzimanje lijeka treba započeti uz medicinski nadzor i bolesnike pažljivo pratiti kadgod se prilagođava doza Optimon[®]-a i/ili diuretika. Slično vrijedi i za bolesnike s ishemijskom bolesti srca i cerebrovaskularnom bolesti, u kojih zbog prekomjernog pada pritiska mogu nastupiti infarkt miokarda ili cerebrovaskularni inzult.

Ako nastupi hipotenzija, bolesnika treba polegnuti i, ako zatreba, dati mu fiziološku otopinu intravenskom infuzijom. Prolazna hipotenzija nije kontraindikacija za daljnje uzimanje lijeka, koje se može nastaviti bez poteškoća kad pritisak poraste nakon povećanja volumena tjelesnih tekućina.

U nekih bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca i normalnim ili sniženim krvnim pritiskom krvni se pritisak uzimanjem Optimon[®]-a može dalje sniziti. Taj je učinak poznat i zbog toga obično ne treba prekidati uzimanje lijeka. Ako hipotenzija postane simptomatska, može se pokazati nužnim obustaviti uzimanje Optimon[®]-a ili smanjiti njegovu dozu.

Hipotenzija pri akutnom infarktu miokarda

Liječenje lizinoprilom ne smije se započeti u bolesnika s akutnim infarktom miokarda u kojih postoji rizik od daljnjeg teškog pogoršanja hemodinamičkog statusa nakon uzimanja vazodilatatora. To su bolesnici čiji je sistolički krvni pritisak 100 mm Hg ili niži i bolesnici u kardiogenom šoku. Dozu treba smanjiti tokom prvih tri dana nakon infarkta, ako je sistolički krvni pritisak 120 mm Hg ili niži. Dozu održavanja treba smanjiti na 5 mg, ili privremeno i na 2,5 mg, a koje sistolički krvni pritisak 100 mm Hg ili niži. Ako hipotenzija potraje (sistolički

krvni pritisak niži od 90 mm Hg tokom više od jednog sata), uzimanje Optimon[®]-a treba prekinuti.

Stenoza aorte i mitralne valvule/hipertrofična kardiomiopatija

Kao i sve ostale vazodilatatore, i ACE inhibitore treba oprezno davati bolesnicima s opstrukcijom istisnog dijela lijeve klijetke.

Oslabljena funkcija bubrega

U slučajevima oslabljene funkcije bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min) početno doziranje se treba prilagoditi sukladno bolesnikovom klirensu kreatinina (vidi Tablicu 1 u poglavlju 4.2) a nakon toga bolesnikovom odgovoru na liječenje.

U bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca hipotenzija nakon početka liječenja ACE inhibitorima može prouzročiti daljnje slabljenje funkcije bubrega. Ima izvješća o akutnom zatajenju bubrega u takvim okolnostima, koje je obično bilo prolazno. U nekih bolesnika s obostranom stenozom bubrežnih arterija i onih sa stenozom arterije solitarnog bubrega koji su uzimali ACE inhibitore uočeni su porast koncentracije ureje u krvi i porast serumskog kreatinina, koji su obično nestali nakon prekida liječenja. To je osobito moguće u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. U nekih bolesnika s hipertenzijom, bez očitih znakova već postojeće bolesti bubrežnih krvnih žila, uočen je porast koncentracije ureje u krvi i serumskog kreatinina, koji je obično bio blag i prolazan, osobito ako su Optimon[®] uzimali istodobno s diuretikom. Ta je pojava vjerojatnija u bolesnika s već oslabljenom funkcijom bubrega. U njih se može pokazati nužnim smanjiti dozu i/ili obustaviti uzimanje diuretika i/ili Optimon[®]-a.

Kod nekih bolesnika s hipertenzijom bez vidljive od prije postojeće bubrežne vaskularne bolesti može se pojaviti blago i prolazno povećanje ureje u krvi i serumskog kreatinina, posebno kod bolesnika koji istovremeno uzimaju diuretike. Vjerojatnije je da će se ti simptomi pojaviti kod bolesnika koji imaju od prije postojeću oslabljenu funkciju bubrega. U tim slučajevima može biti potrebno smanjiti/prekinuti dozu lizinopрила/diuretika.

U bolesnika s akutnim infarktomiokarda liječenje lizinoprilom ne treba započeti u onih s dokazanim poremećajem funkcije bubrega, pri kojoj je koncentracija serumskog kreatinina veća od 177 $\mu\text{mol/l}$ i/ili je proteinurija veća od 500 mg/24 h. Ako poremećaj funkcije bubrega nastupi u vrijeme liječenja Optimon[®]-om (koncentracija kreatinina u serumu veća od 265 $\mu\text{mol/l}$ ili dvostruko veća od vrijednosti prije početka liječenja), liječnik mora razmisliti o prekidu terapije Optimon[®]-om.

Preosjetljivost/angioneurotski edem

Postoje izvještaji o *manje čestoj pojavi* angioedema lica, ekstremiteta, usana, jezika glotisa i/ili larinksa u bolesnika koji su liječeni inhibitorima enzima konverzije angiotenzina, uključujući lizinopril. To se može javiti u bilo koje vrijeme tokom terapije. U takvim slučajevima treba promptno prekinuti primjenu lizinopрила i uvesti odgovarajuće liječenje i nadzor da bi se, prije nego što se bolesnici otpuste, osiguralo potpuno povlačenje simptoma. Čak i u onim slučajevima, u kojima je otekao samo jezik, bez respiracijskog distresa, bolesnike će možda biti potrebno dulje promatrati jer postoji mogućnost da liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima ne bude dovoljno.

Anafilaktičke reakcije tokom LDL afereze (low-density lipoproteins)

Iako vrlo rijetko, neki bolesnici koji su uzimali ACE-inhibitore tokom LDL afereze s dekstran sulfatom su doživjeli anafilaktičke reakcije koje su bile životno ugrožavajuće.

Anafilaktičke reakcije pri desenzibilizaciji na toksine opnokrilaca

U rijetkim su slučajevima zabilježene za život opasne anafilaktičke reakcije u bolesnika koji su uzimali ACE inhibitore tokom desenzibilizacije na toksine opnokrilaca. Te se reakcije izbjegavaju privremenom obustavom ACE inhibitora prije početka svake desenzibilizacije.

Zatajenje jetre

Upotreba ACE-inhibitora je povezana s rijetkim sindromom koji počinje s kolestatskom žuticom, progresijom do fulminantne nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam ovog sindroma je nerazjašnjen. Stoga, bolesnici koji uzimaju lizinopril i razviju žuticu ili povećanje jetrenih enzima trebaju prestati s terapijom, te ih je potrebno nadalje pratiti.

Neutropenija/agranulocitoza

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su opisane kod bolesnika koji su uzimali ACE-inhibitore. U bolesnika sa normalnom bubrežnom funkcijom bez drugih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilne nakon prekida liječenje sa ACE-inhibitorima. Lizinopril s velikim oprezom trebaju uzimati bolesnici s bolestima vaskularnog kolagena, bolesnici koji su na imunosupresivnoj terapiji, liječenju s alopurinolom ili prokainamidom, ili kombinacijom ovih komplicirajućih čimbenika, posebno ako je prisutna od prije postojeća oslabljena funkcija bubrega. Neki od ovih bolesnika mogu razviti ozbiljne infekcije koje u pojedinim slučajevima nisu odgovarale na terapiju antibioticima. Ako se lizinopril upotrebljava kod takvih bolesnika potrebno je povremeno praćenje bijelih krvnih stanica i edukacija bolesnika o tome da se jave liječniku u slučaju bilo kakvih znakova infekcije.

Rasa

ACE-inhibitori češće uzrokuju angioedem kod pripadnika crne rase nego kod bijelaca. Kao i drugi ACE-inhibitori, lizinopril može biti manje učinkovit u snižavanju krvnoga pritiska kod pripadnika crne rase u odnosu na bijelce, vjerojatno zbog veće prevalencije niskog renina kod pripadnika crne rase.

Hiperkaliemija

Kod nekih bolesnika koji su liječeni sa ACE-inhibitorima (uključujući lizinopril) opisane su povećane koncentracije kalija u serumu. Pod rizikom od razvoja hiperkaliemije su bolesnici koji imaju bubrežnu insuficijenciju, dijabetes melitus, oni koji uzimaju diuretike koji štede kalij ili preparate koji sadrže kalij, te lijekove koji povećavaju serumske razine kalija (heparin). Ako je neophodna upotreba navedenih lijekova, onda se preporučuje redovito praćenje koncentracija kalija u serumu.

Bolesnici s dijabetesom

Dijabetičarima koji su na terapiji s oralnim antidijabetičkim lijekovima ili inzulinu treba redovito kontrolirati glukozu u krvi tokom prvog mjeseca liječenja s ACE-inhibitorima (vidi poglavlje 4.5).

Litij

Kombinacija litija i lizinopрила se ne preporučuje (vidi poglavlje 4.5).

Trudnoća i dojenje

Upotreba ACE-inhibitori tokom prvog trimestra trudnoće se ne preporučuje. Ako je liječenje s ACE-inhibitorima neophodno, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju preći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima odgovarajući sigurnosni profil za uporabu u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, liječenje s lizinoprilom treba odmah prekinuti i početi s alternativnom terapijom (vidi poglavlje 4.6).

Upotreba lizinopрила tokom dojenja se ne preporučuje.

Bolesnici na hemodijalizi

Bilo je izvješća o anafilaktičkim reakcijama u bolesnika u kojih se dijaliza obavljala upotrebom membranama visoke protočnosti (npr. AN 69) a koji su istodobno uzimali ACE inhibitore. U tih bolesnika valja razmotriti mogućnost uporabe druge vrste membrane za dijalizu ili drugog antihipertenziva.

Kašalj

Bilo je izvješća o pojavi kašlja pri uzimanju ACE inhibitora. Taj je kašalj bio neproduktivan, trajan i prestao je nakon prekida uzimanje lijeka. To treba imati na umu pri diferencijalnoj dijagnozi kašlja u bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore.

Kirurški zahvat/anestezija

U bolesnika podvrgnutih većem kirurškom zahvatu ili tokom anestezije anestheticima koji izazivaju hipotenziju Optimon[®] može blokirati stvaranje angiotenzina II, kao posljedicu kompenzatornog oslobađanja renina. Ako nastupi hipotenzija i ako se zaključi da je ona posljedica opisanog mehanizma, takvo stanje može se ispraviti povećanjem volumena tekućine u tijelu.

4.5. Interakcije s ostalim lijekovima ili ostali oblici interakcija

Diuretici

Kad se bolesniku koji uzima Optimon[®] daje i diuretik, on obično dodatno djeluje na snižavanje krvnog pritiska.

Poneki bolesnici koji uzimaju diuretike, posebno oni koji su počeli uzimati diuretike nedavno mogu doživjeti pretjerano sniženje krvnog pritiska nakon uvođenja lizinopрила. Mogućnost simptomatske hipotenzije se može smanjiti ukidanjem diuretika nakon primjene lizinopрила (vidi poglavlje 4.4).

Preparati kalija, diuretici koji štede kalij ili soli koje sadrže kalij

Iako je u kliničkim istraživanjima koncentracija serumskog kalija bila u granicama referentnih vrijednosti, u nekim je slučajevima uočena hiperkalijemija.

Medu čimbenike rizika za pojavu hiperkalijemije ubrajaju se insuficijencija bubrega, dijabetes melitus i istodobno uzimanje diuretika koji štede kalij (npr. spironolaktona, triamterena i amilorida), dodataka koji sadrže kalij i nadomjestaka soli koji sadrže kalij.

Pri upotrebi dodataka koji sadrže kalij, diuretika koji štede kalij i nadomjestaka koji sadrže kalijeve soli može se znatno povećati razina kalija u serumu, osobito u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega. Ako je istodobna upotreba Optimon[®]-a i kojih od navedenih lijekova neophodna, moraju se primijeniti oprezno i uz česte kontrole razine kalija u serumu.

Ako se Optimon[®] uzima zajedno s diureticima pri čijoj se upotrebi gubi kalij, može se pokazati nužnim ispraviti hipokalijemiju prouzročenu tim diuretikom.

Litij

Tokom istodobne primjene litija s ACE-inhibitorima opisane su povećane koncentracije litija u serumu i toksičnost. Istovremena primjena tiazidskih diuretika može povećati rizik od toksičnosti

litija te povećati već postojeću toksičnost uzrokovanu istodobnom primjenom s ACE-inhibitorima. Istodobna primjena litija i lizinopрила se ne preporučuje, ali ako je kombinacija neophodna potrebno je redovito pratiti koncentraciju litija u serumu (vidi poglavlje 4.4).

Nesteroidni protuupalni lijekovi - NSAID (non-steroidal antiinflammatory drugs) uključujući acetilsalicilnu kiselinu $\geq 3\text{g/dan}$

Kronična primjena NSAID može smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora. NSAID i ACE-inhibitori imaju dodatni učinak na povećanje kalija u serumu i mogu dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije. Taj učinak je obično reverzibilan. Rijetko se može javiti akutno bubrežno zatajenje, posebno kod bolesnika koji imaju već smanjenu bubrežnu funkciju kao što su stariji ili dehidrirani bolesnici.

Preparati koji sadrže zlato

Češće su opisane nitroidne reakcije (vazodilatacija uključujući crvenilo, mučninu, omaglicu i hipotenziju koja može biti vrlo ozbiljna) nakon injekcija preparata koji sadrže zlato (npr. natrijevaurotiomalat) kod bolesnika koji su istovremeno uzimali ACE-inhibitore.

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Istovremena upotreba ovih lijekova može pojačati učinak lizinopрила. Istovremena upotreba s glicerol trinitratom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima može nadalje smanjiti krvni pritisak.

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetiци

Pri istodobnoj primjeni tricikličkih antidepresiva/antipsihotika/anestetika is s lizinoprilom može doći do sniženja krvnog pritiska.

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu umanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora.

Antidijabetici

Antidijabetici (inzulin, oralni hipoglikemici) istodobno primijenjeni s lizinoprilom mogu uzrokovati veće sniženje šećera u krvi, što za posljedicu može imati hipoglikemiju. Taj se učinak obično pojavljuje tokom prvih tjedana kombiniranog liječenja i u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega.

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici, beta blokatori, nitрати

Lizinopril se smije primijeniti istodobno s acetilsalicilnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima, beta-blokatorima i/ili nitratima.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Upotreba ACE-inhibitora se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (vidi poglavlje 4.4). Upotreba lizinoprila je kontraindicirana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (vidi poglavlje 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci o riziku od teratogenosti nakon izloženosti trudnica ACE-inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće još nisu utvrđeni. Ipak malo povećanje rizika se ne može isključiti. Ako je liječenje s ACE-inhibitorima neophodno, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju preći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima odgovarajući sigurnosni profil za uporabu u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, liječenje s lizinoprilom treba odmah prekinuti i početi s alternativnom terapijom.

Za ACE-inhibitore je poznato da uzrokuju fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramion, osifikacija lubanje, retardacija) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkaliemija (vidi poglavlje 5.3)). **Ako rizik za majku prevazilazi rizik za dijete, te se lizinopril mora primijeniti tokom drugog trimestra, potrebno je ultrazvučno** praćenje bubrežne funkcije i lubanje. Novorođenčad čije su majke uzimale lizinopril se trebaju poažljivo pratiti zbog mogućnosti hipotenzije (vidi poglavlje 4.3 i 4.4).

Dojenje

Nije poznato da li se lizinopril izlučuje u majčino mlijeko kod ljudi. Kod štakora se izlučuje u mlijeko. Stoga se ne preporučuje upotreba lizinoprila kod dojilja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Tokom upravljanja vozilima i rada na strojevima treba imati na umu da se za vrijeme uzimanja lizinoprila povremeno mogu javiti omaglica i umor.

4.8. Neželjeni efekti

Tijekom liječenja s lizinoprilom i drugim ACE-inhibitorima uočene su sljedeći neželjeni efekti u slijedećoj učestalosti: Vrlo često (≥ 10), često ($\geq 1\%$, $< 10\%$), manje često ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), rijetko ($> 0,01\%$, $< 0,1\%$), vrlo rijetko ($> 0,01\%$) uključujući izolirane slučajeve:

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Rijetko: sniženje vrijednosti hemoglobina, hematokrita.

Vrlo rijetko: depresija koštane srži, anemija, trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza, hemolitička anemija, limfadenopatija, autoimune bolesti.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko: hipoglikemija.

Poremećaji živčanog sistema

Često: vrtoglavica, glavobolja.

Manje često: promjene raspoloženja, parestezija, vertigo, poremećaj okusa, poremećaj spavanja.

Rijetko: mentalna konfuzija.

Nepoznata učestalost: simptomi depresije, sinkopa

Srčani poremećaji

Često: ortostatski učinci (uključujući hipotenziju).

Manje često: infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult, vjerojatno sekundarno zbog prekomjerne hipotenzije u visoko rizičnih bolesnika, palpitacije, tahikardija, fenomen Raynaud.

Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja

Često: kašalj.

Manje često: rinitis.

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

Poremećaji probavnog sistema

Često: proljev, povraćanje.

Manje često: mučnina, bol u trbuhu, loša probava.

Rijetko: suhoća ustiju.

Vrlo rijetko: pankreatitis, intestinalni angioedem, hepatitis -hepatocelularni ili kolestatički, žutica, zatajenje jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: osip, svrbež angioneurotski edem, amgioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika i/ili larinksa (vidi poglavlje 4.4).

Rijetko: urtikarija, alopecija, psorijaza.

Vrlo rijetko: diaforeza, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, sindrom Stevens-Johnson, eritema multiforme, kutani pseudolimfom.

Prijavljen je i kompleksni sindrom, koji uključiti jedno ili više od slijedećeg: vrućica, vaskulitis, mialgija, artralgiya/artritis, pozitivna antinuklearna antitijela (ANA), povećana sedimentacija crvenih krvnih stanica (ESR), eozinofilija, leukocitoza, osip, fotosenzitivnost, ostale dermatološke manifestacije.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Često: disfunkcija bubrega.

Rijetko: uremija, akutno zatajenje bubrega.

Vrlo rijetko: oligurija/anurija.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Manje često: impotencija.

Rijetko: ginekomastija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: slabost, astenija.

Pretrage

Manje često: povećanje vrijednosti ureje u krvi (BUN), povećanje vrijednosti kreatinina u serumu, povećanje vrijednosti jetrenih enzima, hiperkaliemija.

Rijetko: povećanje vrijednostibilirubina u serumu, hiponatriemija.

4.9. Predoziranje

Ograničeni su podaci o predoziranju kod ljudi. Simtomi povezani s uzimanjem ACE-inhibitora uključuju hipotenzija, cirkulacijski šok, poremećaje elektrolita, bubrežno zatajenje, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omaglicu, anksioznost i kašalj.

Preporučeno liječenje predoziranja je intravenska infuzija fiziološkom otopinom. Ako se javi hipotenzija, bolesnici se trebaju smjestiti u „šok položaj”. Po potrebi se može razmotriti

intravenska infuzija angiotenzina II i/ili katekolamina. Ako je ingestija lizinoprila nastupila nedavno, onda se mogu poduzeti mjere poput povraćanja, lavaže želuca, primjene apsorbentata i natrijevog sulfata. Lizinopril se može ukloniti hemodijalizom (vidi poglavlje 4.4). Pacemaker je indiciran kod bradikardije rezistentne na terapiju. Učestalo se trebaju pratiti vitalni znakovi, elektroliti i kreatinin u serumu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina:

C09AA03 - Pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sistem; Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sistem; ACE-inhibitori; ACE inhibitori, čisti.

Mehanizam djelovanja

Pokazalo se da lizinopril koči aktivnost enzima koji katalizira pretvorbu angiotenzina («angiotensin-converting enzyme», ACE) u ljudi i kod životinja. ACE je peptidil-dipeptidaza koja katalizira pretvorbu angiotenzina I u vazokonstriksijsku tvar angiotenzin II. Angiotenzin II pospješuje lučenje aldosterona iz kore nadbubrežne žlijezde. Kočenjem aktivnosti ACE smanjuje se razina angiotenzina II u plazmi, čime se pak smanjuje lučenje aldosterona. Zbog njegova smanjenog lučenja može se malo povećati razina serumskog kalija. U bolesnika s hipertenzijom i urednom funkcijom bubrega koji su uzimali samo lizinopril do 24 tjedna srednji porast koncentracije serumskog kalija iznosio je manje od 0,1 mEq/L. Koncentracija K^+ povisila se, međutim, za > 0,5 mEq/l u oko 10 posto tih bolesnika, a u 6 posto bolesnika smanjila se za > 0,5 mEq/l. U bolesnika koji su istodobno uzimali lizinopril i tiazidski diuretik koncentracija kalija u serumu u osnovi se nije promijenila (*vidi* 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi). Uklanjanjem negativne povratne sprege posredovane angiotenzinom II, koja djeluje na lučenje renina, povećava se aktivnost renina u plazmi. ACE je istovjetan kininazi, enzimu koji razgrađuje bradikinin. Tek treba razjasniti ima li povišena razina bradikinina, snažnog vazodepresorskog peptida, utjecaj u terapijskom djelovanju lizinoprila. Premda se vjeruje da lizinopril snizuje krvni pritisak ponajprije supresijom sistema renin-angiotenzin-aldosteron, pokazalo se da snizuje krvni pritisak i u bolesnika s hipertenzijom i niskom razinom renina. Premda se pokazalo da lizinopril snizuje krvni pritisak u pripadnika svih ispitivanih rasa, u bolesnika crne rase (obično onih s hipertenzijom i niskom razinom renina) uočen je slabiji

prosječni odgovor na monoterapiju negoli u pripadnika ostalih rasa. Ta je razlika uklonjena istodobnom primjenom lizinopрила i hidroklorotiazida.

Farmakodinamski učinci

Lizinopril primijenjen u bolesnika s hipertenzijom snizuje krvni pritisak mjeren u ležećem i u stojećem položaju, bez pojave kompenzacijske tahikardije. Simptomatska ortostatska hipotenzija obično se ne pojavljuje, premda je se može očekivati u bolesnika sa smanjenim volumenom tjelesnih tekućina i/ili smanjenim sadržajem soli (*vidi* 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi). U većine bolesnika uključenih u istraživanja krvni se pritisak počeo snižavati 1-2 sata nakon uzimanja jednokratne doze lizinopрила, a vršno je sniženje pritiska uočeno nakon šest sati. U nekih se bolesnika optimalni učinak na sniženje krvnog pritiska postigne tek nakon dva do četiri tjedna uzimanja lijeka.

Pri uzimanju lijeka jedanput na dan učinak na sniženje krvnog pritiska traje do 24 sata. Učinak lizinopрила na sniženje krvnog pritiska nastavio se održavati i pri dugotrajnom uzimanju lijeka. Nagli prekid njegova uzimanja nije prouzročio i nagli porast krvnog pritiska, ni njegov porast iznad vrijednosti kakve su bile prije početka liječenja. Hemodinamička istraživanja u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom pokazala su da je sniženje krvnog pritiska bilo praćeno i smanjenjem otpora u perifernim arterijama, ali bez promjene ili uz male promjene minutnog volumena srca i pulsa. Istraživanje u bolesnika s hipertenzijom pokazalo je da nakon uzimanja lizinopрила nije porastao protok krvi kroz bubrege niti je bilo promjena u veličini glomerularne filtracije. Lizinopril se pri uobičajenom rasponu doza od 20 mg do 80 mg pokazao jednako djelotvornim u starijih (65 godina i starijih), kao i u mladih bolesnika s hipertenzijom. Klinička su istraživanja pokazala da dob ne utječe na profil neškodljivosti lizinopрила. Pokazalo se da se lizinoprilom djelotvorno može kontrolirati krvni pritisak u bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom i da ga oni dobro podnose (*vidi* 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi).

U bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca koji su uzimali digitalis i diuretike liječenje lizinoprilom bilo je povezano sa smanjenjem perifernog otpora i krvnoga pritiska. Povećali su se minutni i udarni volumen srca, bez povećanja pulsa. Smanjio se pritisak u plućnim kapilarama. Povećala se sposobnost bolesnika za obavljanje fizičkih aktivnosti i smanjila težina kongestivnog zatajenja srca, koje su se procjenjivale prema mjerilima «New York Heart Association». Ti su se učinci održali i pri dugotrajnom uzimanju lijeka. U dozama u rasponu od 5 mg do 20 mg na dan lizinopril se pokazao jednako djelotvornim i u starijih i u ostalih bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca; i jedni i drugi jednako su ga dobro podnosili.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Klinička su istraživanja pokazala da se vršna koncentracija lijeka u serumu postiže oko 6-8 sati nakon njegove peroralne primjene. U bolesnika s akutnim infarktom miokarda uočeno je malo kašnjenje u postizanju vršnih koncentracija u serumu. Na temelju količina nađenih u mokraći tokom kliničkih ispitivanja procjenjuje se da stupanj apsorpcije lizinopрила iznosi oko 25 %, varijabilnost između pacijenata bila je 6-60% u studijama u kojima je primijenjena doza lizinopрила bila 5-80mg. Apsolutna bioraspoloživost je smanjena oko 16% u bolesnika sa zatajenjem srca. Hrana ne utječe na apsorpciju lizinopрила.

Distribucija

Čini se da se lizinopрил ne veže na ostale proteine plazme. Istraživanja na štakorima pokazala su da lizinopрил slabo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru.

Eliminacija

Lizinopрил se ne metabolizira i u nepromijenjenu se obliku u potpunosti izlučuje mokraćom. Efektivno poluvrijeme nakupljanja lizinopрила nakon uzimanja višekratnih doza iznosilo je 12,6 sati. Klirens lizinopрила u zdravih osoba je 50 ml/min. Koncentracija u serumu snižavala se uz produženu terminalnu fazu koja nije pridonijela nakupljanju lijeka. Ta terminalna faza vjerojatno odražava vezanje na ACE koje može trajati do zasićenja i nije bila razmjerna dozi.

Oslabljena funkcija jetre

Oslabljena funkcija jetre u bolesnika s cirozom rezultira smanjenjem apsorpcije lizinopрила (oko 30%, određeno na temelju količina nađenih u mokraći) ali je zbog smanjenog klirensa povećana AUC (oko 50%) u odnosu na zdrave dobrovoljce.

Oslabljena funkcija bubrega

Raspoloživost lizinopрила u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega bila je slična onoj u bolesnika s urednom funkcijom bubrega, sve dok brzina glomerulame filtracije nije došla do vrijednosti 30 ml/min ili manje. U slučaju blagog do umjerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 – 80 ml/min) srednja vrijednost AUC je bila povećana za 13%, dok je u slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 5-30/min) srednje vrijednost AUC bila povećana 4,5 puta.

Lizinopрил se može ukloniti dijalizom. Tokom 4 sata hemodijalize, koncentracije lizinopрила u plazmi se smanje za oko 60%, s klirensom dijalize između 40 i 55 ml/min.

Zatajenje srca

U donosu na zdrave dobrovoljce, u bolesnika sa zatajenjem srca AUC je povećana (oko 125%), ali je apsorpcija smanjena oko 16 % (određeno na temelju količina nađenih u mokraći).

Stariji bolesnici

Maksimalne serumske koncentracije lizinopрила sedmog dana bile su više (za oko 60%) u starijih dobrovoljaca negoli u mladih.

5.3. Neklinički podaci o neškodljivosti

Neškodljivost lizinopрила temeljito je provjerena kod laboratorijskih životinja. LD₅₀ peroralno primijenjenog lizinopрила bila je kod miševa i štakora veća od 20 g/kg. Nije bilo dokaza o onkogenskom djelovanju kad se lizinopril davao mužjacima i ženkaма štakora tokom 105 tjedana u dozama do 90 mg/kg/dan (oko 110 puta veća od maksimalne dnevne doze preporučene za ljudsku primjenu).

Lizinopril se davao 92 tjedna miševima (mužjacima i ženkaма) u dozama do 135 mg/kg/dan (oko 170 puta veća od maksimalne dnevne doze preporučene u ljudi) i nisu uočeni dokazi o karcinogenosti.

Lizinopril se nije pokazao mutagenim u Amesovom mikrobiološkom testu mutagenosti s metaboličkom aktivacijom ili bez nje. Negativan je rezultat dobiven i testom mutagenosti na plućnim stanicama kineskog hrčka. U testu alkainog ispiranja štakorskih hepatocita *in vitro* lizinopril nije prouzročio kidanje jednolančane DNA. Uz to, lizinopril nije izazvao povećanje kromosomskih aberacija u stanicama jajnika kineskog hrčka *in vitro*, ni u stanicama koštane srži miša *in vivo*.

Nije bilo nepovoljnih učinaka na sposobnost razmnožavanja mužjaka i ženki štakora koji su primali do 300 mg/kg/dan lizinopрила

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Optimon[®] 5 mg tablete

manitol, kalcij hidrogen fosfat dihidrat, preželatinirani kukuruzni škrob, karmeloza-natrij, umrežena, magnezij stearat

Optimon[®] 10 mg tablete

manitol, kalcij hidrogen fosfat dihidrat, preželatinirani kukuruzni škrob, karmeloza-natrij, umrežena, magnezij stearat, mješavina pigmenta PB-24823 – ružičasto, boje: željezo oksid, crveni (E172), željezo oksid, crni (E172) i željezo oksid, žuti (E 172).

Optimon[®] 20 mg tablete

manitol, kalcij hidrogen fosfat dihidrat, preželatinirani kukuruzni škrob, karmeloza-natrij, umrežena, magnezij stearat, mješavina pigmenta PB-24824 – ružičasto, boje: željezo oksid, crveni (E172), željezo oksid, crni (E172) i željezo oksid, žuti (E 172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nema

6.3. Rok trajanja

Četiri godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25 °C.

6.5. Vrsta i sastav unutarnjeg pakovanja (spremnika)

PVC/Al blister

6.6 Upute za upotrebu /rukovanje

Nisu primjenjive.

6.7. Način i mjesto izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

6.8. Naziv i adresa proizvođača i nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Proizvođač gotovog lijeka (administrativno sjedište)

**PLIVA HRVATSKA, d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb, Hrvatska**

Proizvođač gotovog lijeka(mjesto proizvodnje)

PLIVA HRVATSKA, d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25

10 000 Zagreb, Hrvatska

Zastupnik , podnositelj zahtjeva i nositelj odobrenja

PLIVA d.o.o.

Trg heroja 10, Sarajevo

6.9. Datum rješenja o odobrenju za stavljanje gotovog lijeka u promet

Optimon 5 mg: Broj rješenja u FBiH: 05-37-1082/09 od 19.3.2009.

Broj rješenja u Republici Srpskoj: 11/1.02-500.3-17-71/06 od 26.1.2008.

Optimon 10 mg: Broj rješenja u FBiH: 05-37-1083/09 od 19.3.2009.

Broj rješenja u Republici Srpskoj: 11/1.02-500.3-17-72/06 od 26.1.2008.

Optimon 20 mg: Broj rješenja u FBiH: 05-37-1084/09 od 19.3.2009.

Broj rješenja u Republici Srpskoj: 11/1.02-500.3-17-73/06 od 26.1.2008.