

## 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 lizinoprila u obliku lizinopril dihidrata.  
Jedna Optimon 10 mg tableta sadrži 10 mg lizinoprila u obliku lizinopril dihidrata.  
Jedna Optimon 20 mg tableta sadrži 20 mg lizinoprila u obliku lizinopril dihidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Optimon 5 mg tablete su bijele, okrugle plosnate tablete, promjera 8 mm, s urezom na obje strane tablete.  
Optimon 10 mg tablete su svjetlo ružičaste, okrugle bikonveksne tablete, promjera 7 mm, s urezom na jednoj strani tablete.  
Optimon 20 mg tablete su ružičaste, okrugle bikonveksne tablete, promjera 9 mm, s urezom na jednoj strani tablete.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 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 tijekom 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.

Liječenje Optimonom može se primjenjivati kao monoterapija ili kombinirana terapija (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

## 4.2. Doziranje i način primjene

### Doziranje

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, tijekom ili nakon jela. Optimon se uzima u jednokratnoj dnevnoj dozi. Doziranje treba individualizirati sukladno profilu bolesnika i kliničkom odgovoru na krvni tlak (vidjeti dio 4.4).

### **Hipertenzija**

Lizinopril se može davati kao monoterapija ili u kombiniranoj terapiji s ostalim skupinama antihipertenziva (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

### Početna doza

Preporučena početna doza u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom iznosi 10 mg. U bolesnika sa snažno aktiviranim sustavom renin – angiotenzin - aldosteron (osobito u bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom, manjkom soli i/ili vode, srčanom dekompenzacijom ili teškom hipertenzijom) može doći do prekomjernog pada tlaka 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 primjenjuje se i u slučaju oštećenja bubrega (vidjeti Tablicu 1).

### Doza održavanja

Uobičajena djelotvorna doza održavanja je 20 mg, uzeta kao jednokratna dnevna doza. Doziranje valja prilagoditi odgovoru krvnog tlaka na liječenje. Općenito, ako se željeni terapijski učinak ne može postići u razdoblju od 2 do 4 tjedna, doza se može povećati. 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 (vidjeti dio 4.4.). U bolesnika koji ne smiju prekinuti uzimanje diuretika Optimon treba početi davati u dozi od 5 mg. U tim slučajevima je potrebno praćenje bubrežne funkcije i kalija u serumu. Daljnje doziranje Optimon tableta treba prilagoditi odgovoru krvnog tlaka na liječenje. Ako zatreba, valja razmotriti ponovno uvođenje diuretika (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

### Pedijatrijski bolesnici (između 6 i 16 godina) s hipertenzijom.

Preporučena inicijalna doza iznosi 2,5 mg jedanput na dan kod bolesnika s tjelesnom težinom između 20 i 50 kilograma, te 5 mg jedanput na dan kod bolesnika koji su teži do 50 kilograma. Dozu treba prilagoditi individualno tako da maksimalna dnevna doza za bolesnike između 20 i 50 kilograma iznosi 20 mg na dan, a za bolesnike koji su teži od 50 kilograma maksimalna dnevna doza ne smije preći 40 mg. Ne postoje podaci za doze iznad 0,61 mg/kg (odnosno ukupne doze do 40 mg) kod pedijatrijskih bolesnika.

Kod djece sa smanjenom bubrežnom funkcijom treba uzeti u obzir da se počinje sa smanjenom početnom dozom i povećanim intervalima između doza.

### 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.

Tablica 1.

Klirens kreatinina (ml/min.)	Početna doza (mg/dan)
< 10ml/min. (uključujući bolesnike na dijalizi)	2.5 mg*/dan
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 tlaka na liječenje.

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

### Zatajenje srca

Optimon se može davati i pri simptomatskom 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 tlak.

Povećanje dnevne doze lizinopрила:

- Ne smije biti veće od 10 mg,
- Provođi se u intervalima ne kraćim od 2 tjedna,
- Ne smije prelaziti maksimalnu dnevnu dozu od 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 tlak, funkciju bubrega i kalij u serumu (vidjeti dio 4.4).

### Akutni infarkt miokarda

Po potrebi bolesnici mogu primati standardnu preporučenu terapiju kao što su trombolitici, acetilsalicilatna kiselina, beta blokatori i transdermalno primijenjeni gliceriltrinitrat.

#### Početna doza (prva 3 dana nakon infarkta)

Liječenje Optimon tabletama može započeti unutar 24 sata od pojave simptoma. Liječenje se ne smije započeti ukoliko je sistolički tlak niži od 100 mm Hg. Početna oralna doza lizinopрила iznosi 5 mg. Nakon 24 sata daje se doza od 5 mg, potom se nakon 48 sati daje doza od 10 mg, a nakon toga se daje po 10 mg jedanput na dan. Bolesnicima s niskim sistoličkim krvnim tlakom (120 mm Hg i nižim) može se na početku ili tijekom prva tri dana liječenja dati manja doza, tj. 2,5 mg peroralno (vidjeti poglavlje 4.4.). U slučajevima bubrežnog oštećenja (klirens kreatinina <80 ml/min), inicijalno doziranje se treba prilagoditi sukladno bolesnikovom klirensu kreatinina (vidjeti Tablicu 1).

#### Doza održavanja

Doza održavanja iznosi 10 mg jednom dnevno. U slučaju pojave hipotenzije (sistolički tlak < 100 mm Hg), dozu održavanja treba smanjiti na 5 mg dnevno a po potrebi i na 2,5 mg na dan. Ako hipotenzija potraje (sistolički krvni tlak niži od 90 mm Hg dulje od jednog sata), uzimanje Optimona valja obustaviti. Terapija u bolesnika s akutnim infarktom miokarda treba trajati 6 tjedana, a nakon toga je potrebno evaluirati bolesnika. Oni bolesnici koji razviju simptome zatajenja srca, trebaju nastaviti s uzimanjem lizinopрила (vidjeti dio 4.2).

### **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 postigle vrijednosti dijastoličkog krvnog tlaka < 90 mmHg.

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

### **Primjena kod djece**

Postoji ograničeno iskustvo u pogledu učinkovitosti i sigurnosti uporabe lizinopрила kod djece s hipertenzijom starije od 6 godina. Lizinopril se ne preporučuje za uporabu kod djece u drugim indikacijama.

Lizinopril se ne preporučuje davati djeci mlađoj od 6 godina ili djeci s teškim oštećenjem bubrega (GFR <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)

### **Primjena kod starijih**

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

### **Bolesnici s transplantiranim bubregom**

Nema iskustva u primjeni lizinopрила kod bolesnika s transplantiranim bubregom. Stoga se uporaba lizinopрила kod takvih bolesnika ne preporučuje.

## **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- Anamneza angioneurotskog edema povezanog s ranijim uzimanjem ACE inhibitora,
- Nasljednim angioedem i angioedem nepoznatog uzroka,
- Drugi i treći trimestar trudnoće (vidjeti dio 4.6),
- Istodobna primjena Optimona s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Istodobna primjena sa sakubitriplom/valsartanom. Liječenje lizinoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

## **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### *Simptomatska hipotenzija*

Simptomatska hipotenzija rijetka je u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom. Među bolesnicima s hipertenzijom koji uzimaju Optimon pojava hipotenzije vjerojatnija je 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 (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.). 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 Henleove petlje, hiponatrijemija i oslabljena funkcija bubrega.

U tih bolesnika uzimanje lijeka treba započeti uz medicinski nadzor i bolesnike pažljivo pratiti svaki put kada se prilagođava doza Optimon tableta i/ili diuretika. Slično vrijedi i za bolesnike s ishemijskom bolešću srca i cerebrovaskularnom bolešću, u kojih zbog prekomjernog pada tlaka mogu nastupiti infarkt miokarda ili cerebrovaskularni inzult.

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

U nekih bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca i normalnim ili sniženim krvnim tlakom, krvni se tlak uzimanjem Optimon tableta može dalje sniziti. Taj je učinak poznat i zbog toga obično ne treba prekidati uzimanje lijeka. Ako hipotenzija postane simptomatska, može se pokazati nužnim prekinuti uzimanje Optimon tableta ili smanjiti njihovu 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 tlak 100 mm Hg ili niži i bolesnici koji su u kardiogenom šoku. Dozu treba smanjiti tijekom prvih tri dana nakon infarkta, ako je sistolički krvni tlak 120 mm Hg ili niži. Dozu održavanja treba smanjiti na 5 mg, ili privremeno i na 2,5 mg, ako je sistolički krvni tlak 100 mm Hg ili niži. Ako hipotenzija potraje (sistolički krvni tlak niži od 90 mm Hg tijekom više od jednog sata), uzimanje Optimon tableta treba prekinuti.

#### *Stenoza aorte i mitralne valvule/hipertrofična kardiomiopatija*

Kao i sve ostale ACE inhibitore, lizinopril treba oprezno davati bolesnicima sa stenozom mitralne valvule i opstrukcijom istisnog dijela lijeve klijetke (aortna stenoza ili hipertrofična kardiomiopatija).

#### *Oslabljena funkcija bubrega*

U slučajevima oslabiljene funkcije bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min) početno doziranje se treba prilagoditi sukladno bolesnikovom klirensu kreatinina (vidjeti Tablicu 1 u poglavlju 4.2), a nakon toga bolesnikovom odgovoru na liječenje. Kod takvih bolesnika, potrebno je redovito pratiti razine kreatinina i kalija.

U bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, hipotenzija nakon početka liječenja ACE inhibitorima može prouzročiti daljnje slabljenje funkcije bubrega. Postoje 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. Ako je također prisutna renovaskularna hipertenzija, tada postoji povećani rizik od teške hipotenzije i bubrežne insuficijencije. Kod tih bolesnika liječenje treba početi pod strogim medicinskim nadzorom, s niskim dozama i pažljivim titriranjem doze.

S obzirom da istodobno liječenje diureticima može doprinijeti riziku, potrebno je prekinuti liječenje diuretikom i pratiti funkciju bubrega tijekom prvog tjedna liječenja lizinoprilom. 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 oslabiljenom funkcijom bubrega. U njih se može pokazati nužnim smanjiti dozu i/ili obustaviti uzimanje diuretika i/ili Optimon tableta.

U bolesnika s akutnim infarktom miokarda liječenje lizinoprilom ne treba započinjati ako postoji dokazani poremećaj funkcije bubrega, pri kojemu 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 Optimonom (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 tabletama.

### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti 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 tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

### *Preosjetljivost/angioneurotski edem*

Postoje izvještaji o rijetkoj 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 tijekom terapije. U takvim slučajevima treba promptno prekinuti primjenu lizinoprila i uvesti odgovarajuće liječenje i nadzor da bi se, prije nego što se bolesnici otpuste iz zdravstvene ustanove, 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.

Vrlo rijetko su opisani smrtni slučajevi zbog angioneurotskog edema koji je bio povezan s edemom larinksa ili jezika. Kad su zahvaćeni jezik, glotis ili larinks, zbog čega bi moglo nastupiti začepljenje dišnih putova (posebno kod bolesnika koji u anamnezi imaju opstrukciju dišnih putova), hitno treba primijeniti odgovarajuće liječenje kojim će se osigurati prohodnost dišnih putova, uključujući moguće supkutano davanje otopine adrenalina 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml). U tim slučajevima bolesnik treba biti pod medicinskim nadzorom sve do potpunog povlačenja simptoma.

Uočeno je da je u bolesnika crne rase, koji primaju ACE inhibitore, učestalost angioedema veća nego u pripadnika ostalih rasa.

U bolesnika koji su u anamnezi imali angioedem koji nije bio povezan s uzimanjem ACE inhibitora može postojati veći rizik pojave angioedema pri liječenju ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.3.).

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitriplom/valsartanom kontraindicirana je zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitriplom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze lizinoprila. Liječenje lizinoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

### *Anafilakoidne reakcije tijekom LDL afereze eng. (low-density lipoproteins)*

Iako vrlo rijetko, neki su bolesnici koji su uzimali ACE-inhibitore tijekom LDL afereze s dekstransulfatom doživjeli anafilakoidne reakcije koje su bile životno ugrožavajuće. Takve reakcije se mogu izbjeći privremenim ukidanjem ACE inhibitora prije samog postupka afereze.

### *Desenzibilizacija*

U rijetkim su slučajevima zabilježene za život opasne anafilaktoidne reakcije u bolesnika koji su tijekom uzimanja ACE inhibitora bili podvrgnuti desenzibilizaciji (npr. na toksine opnokrilaca). Takve reakcije se mogu izbjeći privremenim ukidanjem ACE inhibitora prije početka svake desenzibilizacije.

### *Zatajenje jetre*

Vrlo rijetko, uporaba ACE-inhibitora povezana je 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 s normalnom bubrežnom funkcijom bez drugih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko. Neutropenija i agranulocitoza su reverzibilne nakon prekida liječenja 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 liječenje antibioticima. Ako se lizinopril upotrebljava kod takvih bolesnika potrebno je povremeno praćenje leukocita 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 tlaka kod pripadnika crne rase u odnosu na bijelce, vjerojatno zbog veće prevalencije niskog renina kod pripadnika crne rase.

### *Kalij u serumu*

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalijemije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5).

### *Bolesnici sa šećernom bolešću*

Dijabetičarima koji su na terapiji s oralnim antidijabetičkim lijekovima ili inzulinom treba redovito kontrolirati glukozu u krvi tijekom prvog mjeseca liječenja ACE-inhibitorima (vidjeti dio 4.5).

### *Litij*

Kombinacija litija i lizinopрила se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

### *Trudnoća i dojenje*

ACE-inhibitori se ne smiju upotrebljavati tijekom trudnoće. Ako je liječenje 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 lizinoprilom treba odmah prekinuti i početi s alternativnom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6). Uporaba lizinopрила tijekom dojenja se ne preporučuje.

### *Anafilaktoidne reakcije u bolesnika na hemodijalizi*

Postoje izvješća o anafilaktoidnim reakcijama u bolesnika u kojih se dijaliza obavljala upotrebom membrane visoke protočnosti (npr. AN69) a koji su istodobno uzimali ACE inhibitore. U tih bolesnika valja razmotriti mogućnost uporabe druge vrste membrane za dijalizu ili antihipertenziva iz druge skupine.

### *Kašalj*

Postoje izvješća o pojavi kašlja pri uzimanju ACE inhibitora. Karakteristično je kašalj bio neproduktivan, trajan i prestao bi nakon prekida uzimanje lijeka. Kašalj induciran ACE inhibitorima treba imati na umu pri diferencijalnoj dijagnozi kašlja u bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore.

### *Kirurški zahvat/anestezija*

U bolesnika koji se podvrgavaju većem kirurškom zahvatu ili tijekom anestezije lijekovima koji izazivaju hipotenziju, Optimon može blokirati stvaranje angiotenzina II, što je posljedica 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.

### **Optimon tablete sadrže natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### *Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema*

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom kontraindicirana je jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

### *Diuretici*

Kad se bolesniku koji uzima Optimon daje i diuretik, on obično dodatno djeluje na snižavanje krvnog tlaka.

Pojedini bolesnici koji uzimaju diuretike, osobito oni koji su počeli uzimati diuretike nedavno, mogu doživjeti pretjerano sniženje krvnog tlaka nakon uvođenja lizinoprila. Mogućnost simptomatske hipotenzije može se smanjiti ukidanjem diuretika nakon primjene lizinoprila (vidjeti dio 4.4).

### *Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij*

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih lizinoprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se lizinopril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija lizinoprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

### *Ciklosporin*

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

### *Heparin*

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

### *Litij*

Tijekom 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 lizinopriila se ne preporučuje, ali ako je kombinacija neophodna potrebno je redovito pratiti koncentraciju litija u serumu (vidjeti dio 4.4).

*Nesteroidni protuupalni lijekovi - NSAID (non-steroidal antiinflammatory drugs) uključujući acetilsalicilatnu 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 je učinak obično reverzibilan. Rijetko se može javiti akutno bubrežno zatajenje, osobito kod bolesnika koji imaju već smanjenu bubrežnu funkciju kao što su stariji ili dehidrirani bolesnici.

*Preparati koji sadrže zlato*

Opisane su 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 lizinopriila. Istovremena upotreba s gliceriltrinitratom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima može nadalje smanjiti krvni tlak.

*Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetiци*

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

*Simpatomimetici*

Simpatomimetici mogu umanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora.

*Antidijabetici*

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

*Acetilsalicilatna kiselina, trombolitici, beta blokatori, nitrati*

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

*Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)*

Bolesnici koji istodobno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu biti izloženi povećanom riziku razvoja hiperkalemije (vidjeti dio 4.4).

*Studije*

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

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Upotreba ACE-inhibitora ne preporučuje se tijekom prvog trimestra trudnoće (vidjeti dio 4.4). Uporaba lizinopriila je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg trimestra trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci o riziku od teratogenosti nakon izloženosti trudnica ACE-inhibitorima tijekom prvog trimestra trudnoće još nisu utvrđeni. Ipak malo povećanje rizika se ne može isključiti. Ako je liječenje ACE-inhibitorima neophodno, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći 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. Poznato je da ACE-inhibitori tijekom primjene u drugom i trećem trimestru trudnoće uzrokuju humanu fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramion, usporenje osifikacije lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija (vidjeti dio 5.3). Ako se lizinopril primjenjuje tijekom drugog trimestra, potrebno je ultrazvučno praćenje bubrežne funkcije i lubanje.

Novorođenčad čije su majke uzimale lizinopril treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### Dojenje

Zbog nedostatnih podataka nije poznato izlučuje li se lizinopril u majčino mlijeko kod ljudi. Stoga se kod dojilja ne preporučuje upotreba lizinoprila. U tom slučaju preporučuje se terapija lijekovima čiji je sigurnosni profil uporabe tijekom dojenja dobro utvrđen, posebno tijekom dojenja novorođenčadi i nedonoščadi.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

#### **4.8. Nuspojave**

Tijekom liječenja s lizinoprilom i drugim ACE-inhibitorima uočene su nuspojave razvrstane po sljedećoj učestalosti: vrlo često ( $\geq 10$ ), 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 sustava

Rijetko: sniženje vrijednosti hemoglobina, sniženje vrijednosti hematokrita.

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

##### Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: autoimune bolesti.

##### Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko: hipoglikemija.

##### Psihijatrijski poremećaji

Manje često: promjene raspoloženja, poremećaji spavanja

Rijetko: mentalna konfuzija

Nepoznata učestalost: simptomi depresije.

##### Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, glavobolja.

Manje često: parestezije, poremećaj okusa, cerebrovaskularni inzult.

Rijetko: učestalost poremećaja njuha

Nepoznata učestalost: sinkopa

#### Poremećaji uha i labirinta

Manje često: vrtoglavica.

#### Srčani poremećaji

Manje često: infarkt miokarda, vjerojatno sekundarno zbog prekomjerne hipotenzije u visoko rizičnih bolesnika, palpitacije, tahikardija.

#### Krvožilni poremećaji

Često: ortostatski učinci (uključujući hipotenziju).

Manje često: Raynaudov fenomen

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: kašalj.

Manje često: rinitis.

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

#### Poremećaji probavnog sustava

Često: proljev, povraćanje.

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

Rijetko: suhoća ustiju.

Vrlo rijetko: pankreatitis, intestinalni angioedem.

#### Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: hepatocelularni hepatitis, kolestatski hepatitis, žutica, zatajenje jetre.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: osip, svrbež preosjetljivost/angioneurotski edem: angioneurotski edem lica, ekstremiteta, usana, jezika i/ili larinksa (vidjeti dio 4.4).

Rijetko: urtikarija, alopecija, psorijaza.

Vrlo rijetko: dijaforeza, pemfigus, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, erithema multiforme, pseudolinfom kože.

Prijavljen je i kompleksni sindrom, koji uključuje jedno ili više od slijedećeg: vrućica, vaskulitis, mijalgija, artralgia/artritis, pozitivna antinuklearna protutijela (ANA), povišena sedimentacija eritrocita, eozinofilija, leukocitoza, osip, fotosenzitivnost, ostale dermatološke manifestacije.

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Često: disfunkcija bubrega.

Rijetko: uremija, akutno zatajenje bubrega.

Vrlo rijetko: oligurija/anurija.

#### Poremećaji reproduktivnog sustava 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, povećanje vrijednosti kreatinina u serumu, povećanje vrijednosti jetrenih enzima., hiperkalemija

Rijetko: povećanje vrijednosti bilirubina u serumu, hiponatremija.

### Pedijatrijska populacija:

Podaci iz kliničkih studija pokazuju da se lizinopril dobro podnosi u pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom te da je sigurnosni profil lijeka u ovoj skupini bolesnika sličan onome u odraslih.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9. Predoziranje**

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

Preporučeno liječenje predoziranja je intravenska infuzija fiziološke otopine. Ako se javi hipotenzija, bolesnici se trebaju smjestiti u „šok položaj”. Po potrebi se može razmotriti terapija intravenskom infuzijom angiotenzina II i/ili intravenska primjena katekolamina. Ako je ingestija lizinopрила nastupila nedavno, treba poduzeti mjere za eliminaciju lijeka iz organizma (npr. povraćanje, lavaža želuca, primjena apsorbenata i natrijevog sulfata). Lizinopril se iz opće cirkulacije može ukloniti hemodijalizom (vidjeti dio 4.4). Ugradnja električnog stimulatora srca indicirana je kod bradikardije rezistentne na terapiju. Učestalo se trebaju pratiti vitalni znakovi, serumski elektroliti i razine kreatinina.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; ACE inhibitori, čisti, ATK oznaka: C09AA03

#### Mehanizam djelovanja

Lizinopril je inhibitor peptidil dipeptidaze. Inhibira angiotenzin konvertirajući enzim koji katalizira konverziju angiotenzina I u vazokonstriktorski peptid, angiotenzin II. Angiotenzin II također stimulira izlučivanje aldosterona iz nadbubrežne žlijezde. Inhibicija angiotenzin konvertirajućeg enzima dovodi do smanjenih koncentracija angiotenzina II, što uzrokuje smanjenu vazopresorsku aktivnost i smanjeno izlučivanje aldosterona. Potonje može dovesti do porasta koncentracija kalija u serumu.

#### Farmakodinamički učinci

Iako se smatra da je mehanizam putem kojeg lizinopril snižava krvni tlak prvenstveno supresija sustava renin-angiotenzin-aldosteron, lizinopril djeluje antihipertenzivno čak i u bolesnika s hipertenzijom u bolesnika s niskim vrijednostima renina. Angiotenzin konvertirajući enzim je identičan kininazi II, enzimu koji razgrađuje bradikinin. Još nije razjašnjeno igraju li povišene razine bradikinina, potentnog vazodilatacijskog peptida, ikakvu ulogu u terapijskom djelovanju lizinopрила.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinak lizinopрила na mortalitet i morbiditet u bolesnika sa zatajenjem srca ispitivan je usporedbom visoke (32,5 mg ili 35 mg jednom dnevno) i niske doze (2,5 mg ili 5 mg jednom dnevno). U ispitivanju koje je uključivalo 3164 bolesnika, sa srednjim vremenom praćenja od 46 mjeseci u preživjelih bolesnika, visoke doze lizinopрила smanjile su rizik za 12%, mjereno na završnoj točki za mortalitet koji je bio posljedica svih uzroka i hospitalizaciju kao posljedicu svih uzroka ( $p = 0,002$ ), te za 8% u slučaju

mortaliteta kao posljedice svih uzroka i hospitalizacije kao posljedice kardiovaskularnih bolesti ( $p = 0,036$ ), u odnosu na nisku dozu. Zabilježen je smanjen rizik od mortaliteta kao posljedice svih uzroka (8%;  $p = 0,128$ ) i kardiovaskularnog mortaliteta (10%;  $p = 0,073$ ). Analizom *post-hoc* utvrđeno je da je broj hospitalizacija zbog zatajenja srca smanjen za 24% ( $p = 0,002$ ) u bolesnika liječenih visokim u odnosu na one liječene niskim dozama lizinopрила. Simptomatski korisni učinci bili su slični u bolesnika liječenih visokim i onih liječenih niskim dozama lizinopрила.

Rezultati ispitivanja pokazali su da je ukupni profil nuspojava u bolesnika liječenih visokim ili niskim dozama lizinopрила sličan i po njihovim karakteristikama i po broju. Predvidivi događaji koji su posljedica inhibicije angiotenzin konvertirajućeg enzima, poput hipotenzije ili promijenjene bubrežne funkcije, mogli su se kontrolirati i rijetko su iziskivali ukidanje terapije. Kašalj je manje često zabilježen u bolesnika liječenih visokim, nego u onih liječenih niskim dozama lizinopрила.

U ispitivanju GISSI-3, u kojem je korišteno faktorsko oblikovanje 2x2 za usporedbu učinaka lizinopрила i gliceriltrinitrata primjenjivanih u monoterapiji i u kombinaciji tijekom 6 tjedana u odnosu na kontrolnu skupinu, a u koje su bila uključena 19.394 bolesnika koji su primili terapiju u roku od 24 sata nakon akutnog infarkta miokarda, lizinopril je statistički značajno smanjio rizik od mortaliteta za 11% u odnosu na kontrolnu skupinu ( $2p=0,03$ ). Smanjenje rizika gliceriltrinitratom nije bilo značajno, ali je kombinacija lizinopрила i gliceriltrinitrata značajno smanjila rizik od mortaliteta za 17% u odnosu na kontrolnu skupinu ( $2p=0,02$ ). U podskupinama starijih bolesnika ( $\text{dob} > 70$  godina) i u žena, u kojih je unaprijed definiran povišen rizik od mortaliteta, značajni korisni učinci zabilježeni su za kombiniranu završnu točku mortaliteta i srčane funkcije. Kombinirana završna točka za sve bolesnike, kao i za podskupine s visokim rizikom nakon 6 mjeseci, također je pokazala značajne korisne učinke u onih koji su liječeni lizinoprilom ili lizinoprilom i gliceriltrinitratom u trajanju od 6 tjedana, što upućuje na preventivno djelovanje lizinopрила. U skladu s očekivanim učincima vazodilatacijske terapije, povećana učestalost hipotenzije i narušene funkcije bubrega bila je povezana s terapijom lizinoprilom, ali nije bila povezana s razmjernim porastom mortaliteta.

U dvostruko-slijepom randomiziranom multicentričnom ispitivanju u kojem je uspoređivan lizinopril s blokatorom kalcijevih kanala u 335 hipertenzivna bolesnika s dijabetesom tipa 2 i početnom nefropatijom karakteriziranom mikroalbuminurijom, lizinopril primijenjen u dozi od 10 mg do 20 mg jednom dnevno tijekom 12 mjeseci smanjio je sistolički tlak za 13 mm Hg a dijastolički za 10 mm Hg te brzinu izlučivanja albumina mokraćom za 40%. U usporedbi s blokatorom kalcijevih kanala, koji uzrokuje slično smanjenje krvnog tlaka, u bolesnika liječenih lizinoprilom zabilježeno je značajno veće smanjenje brzine izlučivanja albumina mokraćom, što je dokaz da je inhibicijsko djelovanje lizinopрила na angiotenzin konvertirajući enzim smanjilo mikroalbuminuriju izravnim djelovanjem na bubrežna tkiva, uz istovremeno djelovanje na pad krvnog tlaka.

Terapija lizinoprilom ne utječe na glikemijsku kontrolu, što se vidi iz nedostatka značajnog učinka na razine glikoliziranog hemoglobina ( $\text{HbA}_{1c}$ ).

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 s blokatorom angiotenzin II receptora.

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

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s 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 istodobno primjenjivati u bolesnika s 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 ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom 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 skupini 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 skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

#### Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju u 115 pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom, u dobi od 6 do 16 godina, bolesnici tjelesne težine manje od 50 kg primali su 0,625 mg, 2,5 mg ili 20 mg lizinopрила jednom dnevno, a bolesnici tjelesne težine veće od 50 kg primali su 1,25 mg, 5 mg ili 40 mg lizinopрила jednom dnevno. Nakon 2 tjedna, lizinopril primijenjen jednom dnevno snizio je krvni tlak ovisno o dozi, a dosljedno antihipertenzivno djelovanje zabilježeno je kod primjene doza većih od 1,25 mg. Učinak je bio potvrđen u fazi ispitivanja nakon prekida uzimanja lijeka, a u kojoj je dijastolički tlak porastao za oko 9 mm Hg više u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala placebo, za razliku od bolesnika koji su randomizirani u skupine koje su primale srednje i visoke doze lizinopрила. Antihipertenzivni učinak ovisan od dozi lizinopрила bio je dosljedan u nekoliko demografskih podskupina: dob, stupanj spolne zrelosti prema Tanneru, spol i rasa.

## **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 tijekom 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 5-80 mg. Apsolutna bioraspoloživost smanjena je oko 16% u bolesnika sa zatajenjem srca. Hrana ne utječe na apsorpciju lizinopрила.

#### Distribucija

Čini se da se lizinopril ne veže na seumske proteine izuzev cirkulirajućeg angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE). Istraživanja na štakorima pokazala su da lizinopril slabo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru.

#### Eliminacija

Lizinopril 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 glomerularne 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) srednja vrijednost AUC bila povećana 4,5 puta.

Lizinopril se može ukloniti dijalizom. Tijekom 4 sata hemodijalize, koncentracije lizinopрила u plazmi smanje se 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.

### Pedijatrijski bolesnici

Farmakokinetički profil lizinopрила promatran je na 29 pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom, u dobi između 6 i 16 godina, s GFR iznad 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nakon doza od 0,1 do 0,2 mg/kg ravnotežne vršne plazmatske koncentracije postignute su unutar 6 sati, dok je veličina apsorpcije na osnovi određivanja u urinu iznosila oko 28%. Te su vrijednosti slične onima koje su prethodno dobivene u odraslih.

Vrijednosti AUC i C<sub>max</sub> kod djece u toj studiji bile su usporedive s vrijednostima koje su opažene kod odraslih.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neškodljivost lizinopрила temeljito je provjerena kod laboratorijskih životinja. LD<sub>50</sub> peroralno primijenjenog lizinopрила bila je kod miševa i štakora veća od 20 g/kg. Nije bilo dokaza o onkogenom djelovanju kad se lizinopril davao mužjacima i ženkaма štakora tijekom 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 alkaloidnog 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

Za ACE inhibitore kao klasu, pokazano je da induciraju štetne učinke tijekom kasnog fetalnog razvoja, koji mogu rezultirati fetalnom smrću i kongenitalnim defektima, posebice na lubanji. Također su prijavljene fetotoksičnost, intrauterini zastoj rasta i otvoreni arterijski duktus. Ove razvojne anomalije, smatra se da dijelom nastaju zbog izravnog učinka ACE inhibitora na fetalni renin-angiotenzinski sustav a dijelom zbog ishemiје koja je posljedica majčine hopotenzije i smanjenja fetoplacentarnog dotoka krvi i dopreme kisika/nutrijenata fetusu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

*Optimon 5 mg tablete*

manitol,  
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat,  
kukuruzni škrob, prethodno geliran,  
karmelozanatrij, umrežena,  
magnezijev stereat

*Optimon 10 mg tablete*

manitol,  
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat,  
kukuruzni škrob, prethodno geliran,  
karmelozanatrij, umrežena,  
magnezijev stereat,  
mješavina pigmenta PB-24823 – ružičasta:  
kukuruzni škrob, prethodno geliran  
željezov oksid, crveni (E172),  
željezov oksid, crni (E172),  
željezov oksid, žuti (E 172).

*Optimon 20 mg tablete*

manitol,  
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat,  
kukuruzni škrob, prethodno geliran,  
karmelozanatrij, umrežena,  
magnezijev stereat,  
mješavina pigmenta PB-24824 – ružičasta,:  
kukuruzni škrob, prethodno geliran  
željezov oksid, crveni (E172),  
željezov oksid, crni (E172),  
željezov oksid, žuti (E 172).

**6.2. Inkompatibilnosti**

Nema

**6.3. Rok valjanosti**

Optimon 5 mg tablete: 3 godine  
Optimon 10 mg tablete: 4 godine  
Optimon 20 mg tablete: 4 godine

**6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

**6.5. Vrsta sadržaj spremnika**

Optimon 5 mg tablete: 30 (3x10) tableta u blisteru (PVC/Al)  
Optimon 10 mg tablete: 30 (3x10) tableta u blisteru (PVC/Al) i 100 (10x10) tableta u blisteru (PVC/Al)  
Optimon 20 mg tablete: 30 (3x10) tableta u blisteru (PVC/Al) i 100 (10x10) tableta u blisteru (PVC/Al)



**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

**7. NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Optimon 5 mg tablete: HR-H-983676416  
Optimon 10 mg tablete: HR-H-354179693  
Optimon 20 mg tablete: HR-H-132101952

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 07. rujan 2006.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 11.siječnja 2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

08.12.2020.