

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

IRUMED / ИРУМЕД 5 mg таблети
IRUMED / ИРУМЕД 10 mg таблети
IRUMED / ИРУМЕД 20 mg таблети
lisinopril

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 5 mg, 10 mg, односно 20 mg лизиноприл во форма на лизиноприл дихидрат.

За целосен состав видете поглавје 6. 1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

ИРУМЕД 5 mg таблетите се бели, тркалезни таблети, со дијаметар од околу 6,5 mm, со разделна линија на едната страна.

ИРУМЕД 10 mg таблетите се светложолти, тркалезни таблети, со дијаметар од околу 8 mm, со разделна линија на едната страна.

ИРУМЕД 20 mg таблетите се со боја на праска, тркалезни таблети, со дијаметар од околу 8 mm, со разделна линија на едната страна.

Разделната линија не е наменета за кршење на таблетата.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Хипертензија

Лизиноприлот се применува за лекување на хипертензија.

Затајување на срцето

Лизиноприлот се применува за лекување на симптоматско затајување на срцето.

Акутен инфаркт на миокардот

Лизиноприлот се применува за краткотрајно лекување (во тек на 6 седмици) на хемодинамски стабилни болни во рамките на 24 часа од акутен инфаркт на миокардот.

Ренални компликации на шеќерната болест

Лизиноприлот се применува за лекување на бубрежни компликации кај хипертензивни болни со дијабетес тип 2 и со почетна нефропатија (видете го поглавјето 5.1).

4.2. Дозирање и начин на употреба

Лекот се применува низ уста.

Лизиноприлот треба да се применува еднаш на ден, приближно во исто време.

Храната нема влијание врз апсорпцијата на лизиноприлот, па лизиноприл можете да земате независно од оброкот.



Дозирањето е индивидуално и треба да се приспособи одделно за секој болен, зависно од вредностите на крвниот притисок (видете го поглавјето 4.4).

Хипертензија

Лизиноприлот може да се применува како монотерапија или во комбинација со други антихипертензивни (видете ги поглавјата 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Почетна доза

Кај болни со хипертензија се препорачува лекувањето да започне со почетна доза од 10 mg на ден.

Кај болни со посилна активација на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (особено кај оние со реноваскуларна хипертензија, деплеција на сол и/или на волуменот на крвта, декомпензација на срцето или тешка хипертензија) може по примената на почетната доза да дојде до значаен пад на крвниот притисок. Кај тие болни препорачаната почетна доза на лизиноприл е 2,5 mg/ден до 5 mg/ден, а терапијата треба да започне под внимателен надзор на лекар.

Лекувањето треба да започне со помала доза и кај болни со затајување на бубрезите (видете ја Табелата 1).

Доза на одржување

Вообичаената ефикасна доза за одржување е 20 mg, применета како еднакратна дневна доза. Кај некои болни за постигнување на оптимални вредности на крвниот притисок потребно е 2 до 4 седмици терапија. Доколку не е постигнат задоволувачки терапевтски ефект, дозата треба постепено да се зголемува. Максимална доза на лизиноприл која се применувала во текот на долготрајните контролирани клинички испитувања изнесувала 80 mg на ден.

Болни кои употребуваат диуретици

На почетокот на лекувањето со лизиноприл може да дојде до појава на симптоматска хипотензија. Тоа е почесто кај болни кои употребуваат диуретици. Затоа треба да се биде претпазлив, со оглед на тоа дека тие болни можат да имаат намален волумен на течности и/или на нивото на сол. По можност, примената на диуретици треба да се прекине 2 до 3 дена пред почетокот на лекувањето со лизиноприл. Кај хипертензивни болни кај кои примената на диуретици не може да се прекине, лекувањето со лизиноприл треба да се започне со доза од 5 mg на ден. Потребно е да се следи функцијата на бубрезите и нивото на калиум. Понатамошното дозирање треба да се приспособи кон вредностите на крвниот притисок. Во случај на потреба може повторно да се започне со примена на диуретици (видете ги поглавјата 4.4 и 4.5).

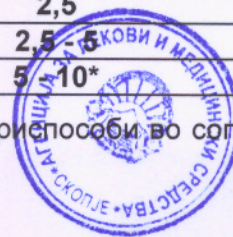
Болни со нарушена функција на бубрезите

Дозирањето кај болни со нарушена функција на бубрезите треба да се приспособи врз основа на вредностите на клиренс на креатининот како што е прикажано во Табелата 1:

Табела 1 Дозирање кај болни со нарушена функција на бубрезите

<i>Клиренс на креатинин (ml/min)</i>	<i>Почетна доза (mg/ден)</i>
<i>< 10 (вклучувајќи и болни на дијализа)</i>	<i>2,5</i>
<i>10-30</i>	<i>2,5 - 5</i>
<i>31-80</i>	<i>5 - 10*</i>

*Дозирањето и/или зачестеноста на примената треба да се приспособи во согласност со вредностите на крвниот притисок.



Дозата може да се зголемува сè додека не се воспостави контрола врз крвниот притисок или до најмногу 40 mg на ден.

Педијатриски болни на возраст од 6 до 16 години кои боледуваат од хипертензија

Препорачаната почетна доза е 2,5 mg еднаш на ден кај болни со телесна маса од 20 kg до помалку од 50 kg, или 5 mg еднаш на ден кај болни со телесна маса ≥ 50 kg. Дозата треба индивидуално да се приспособи до најголемата доза од 20 mg на ден кај болни со телесна маса од 20 kg до помалку од 50 kg, или 40 mg кај болни со маса ≥ 50 kg. Дозите поголеми од 0,61 mg/kg (односно над 40 mg) не беа испитувани кај педијатриски болни (видете го поглавјето 5.1).

Кај децата со намалена функција на бубрезите треба да се разгледа примената на помала почетна доза или да се зголеми интервалот помеѓу дозите.

Затајување на срцето

Кај болни со симптоматско затајување на срцето лизиноприлот треба да се применува заедно со диуретици и доколку е потребно, со дигиталис или бета-блокатори.

Вообичаена почетна доза, која мора да се примени под лекарски надзор за да се одреди почетниот ефект врз крвниот притисок, изнесува 2,5 mg еднаш дневно.

Подоцна дозата може да се зголемува на следниот начин:

- за најмногу 10 mg наеднаш
- во интервали кои не смеат да бидат пократки од 2 седмици
- до најголемата доза која болниот ја поднесува, односно до максимално 35 mg на ден.

Приспособувањето на дозата треба да е врз основа на клиничкиот одговор на секој болен одделно.

Кај болни кај кои постои висок ризик од симптоматска хипотензија, односно кај оние кај кои постои губење на сол со или без хипонатриемија, односно кај оние кои употребувале големи дози на диуретици, спомнатите состојки треба да се коригираат, ако може пред почетокот на лекувањето со лизиноприл. Потребно е да се контролира функцијата на бубрезите и вредностите на калиумот во серумот (видете го поглавјето 4.4).

Акутен инфаркт на миокардот

Болните треба да ја употребуваат вообичаената стандардна терапија која се состои од тромболитици, ацетилсалицилатна киселина и бета-блокатори. Глицерилтринитрат во интравенска или трансдермална форма може да се применува истовремено со лизиноприл.

Почетна доза (првите 3 дена по инфаркт на миокардот)

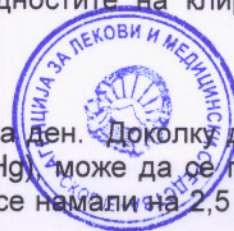
Лекувањето со лизиноприл може да започне во рамките на 24 часа од почетокот на симптомите. Лизиноприлот не смее да се примени доколку систолниот крвен притисок е понизок од 100 mmHg. Првата доза на лизиноприл изнесува 5 mg орално, потоа 5 mg по 24 часа, 10 mg по 48 часа и потоа 10 mg еднаш на ден.

На почетокот на лекувањето или во текот на првите три дена по инфаркт, на болни со низок систолен крвен притисок (120 mmHg или понизок) треба да им се даде помала доза на лизиноприл – 2,5 mg (видете го поглавјето 4.4).

Кај болни со нарушена функција на бубрезите (клиренс на креатинин < 80 ml/min), почетната доза на лизиноприл треба да се усогласи со вредностите на клиренс на креатининот (видете ја Табелата 1).

Доза на одржување

Вообичаената доза на одржување е 10 mg лизиноприл еднаш на ден. Доколку дојде до хипотензија (систолен притисок помал или еднаков на 100 mmHg), може да се примени дневна доза од 5 mg која може, ако е потребно, привремено да се намали на 2,5 mg. Во



случај на подолго траење на хипотензија (систолен притисок понизок од 90 mmHg подолго од 1 час), лекувањето со лизиноприл треба да се прекине.

Кај болни со акутен инфаркт на миокардот лекот треба да се применува во текот на 6 седмици, а потоа треба да се направи повторна евалуација на состојбата на болниот.

Болни кај кои се развиваат симптоми на затајување на срцето треба да продолжат со примена на лизиноприл (видете го поглавјето 4.2).

Ренални компликации на шеќерната болест

Кај хипертензивни болни со дијабетес тип 2 и почетна нефропатија вообичаената доза на лизиноприл изнесува 10 mg еднаш на ден. Дозата може по потреба да се зголеми на 20 mg еднаш на ден, за да се постигнат вредностите на дијастолниот крвен притисок во седечка положба под 90 mmHg.

Кај болни со нарушена функција на бубрезите (клиренс на креатинин $< 80 \text{ ml/min}$), почетната доза на лизиноприл треба да се усогласи со вредностите на клиренс на креатининот (видете ја Табелата 1).

Педијатриска популација

Кај деца постари од 6 година кои боледуваат од хипертензија постојат ограничени податоци за дејствувањето и безбедноста на примената на лизиноприл, додека за примената кај други индикации нема податоци (видете го поглавјето 5.1).

Примената на лизиноприл не се препорачува кај деца помлади од 6 години или кај деца со тешко оштетување на бубрезите ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (видете го поглавјето 5.2).

Постари болни

Во текот на клиничките испитувања немало промена на ефикасноста и безбедноста на примената на лекот во однос на возраста на болните. Сепак, ако напредната возраст е поврзана со намалена функција на бубрезите, треба да се применат насоките од Табелата 1, за да се одреди почетната доза на лизиноприл. После тоа дозата треба да се усогласи со вредностите на крвниот притисок.

Болни со трансплантиран бубрег

Нема доволно искуства во врска со примената на лизиноприл кај болни со трансплантиран бубрег, затоа не се препорачува негова примена кај тие болни.

4.3. Контраиндикации

- преосетливост кон лизиноприл, кон некој од ексципиенсите наведени во поглавјето 6.1 или кон некој лек од групата на АСЕ-инхибитори
- ангиоедем во анамнезата поврзан со претходна употреба на некој од АСЕ-инхибиторите
- херeditарен или идиопатски ангиоедем
- второ и трето тримесечје од бременоста (видете ги поглавјата 4.4 и 4.6)

Истовремената примена на лизиноприл со лекови кои содржат алискирен е контраиндицирана кај болни со шеќерна болест или со оштетување на бубрезите ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (видете ги поглавјата 4.5 и 5.1).

4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Симптоматска хипотензија

Во случаи на некомплицирана хипертензија, симптоматската хипотензија ретко се гледа. Кај хипертензивни болни кои употребуваат лизиноприл, до хипотензија почесто доаѓа кога постои загуба на волуменот предизвикана од терапија со диуретици, намалување на сол



во исхраната, дијализа, пролив или повраќање, односно при тешки форми на хипертензија зависни од ренинот (видете го поглавјето 4.5 и 4.8). Кај болни со затајување на срцето, со или без придружено затајување на бубрезите, забележани се случаи на симптоматска хипотензија. Таа била почеста кај болни со потешка форма на затајување на срцето, а како одраз на примена на големи дози на диуретици на Хенлеовата петелка, хипонатриемија или намалување на функцијата на бубрезите. Кај такви болни лекувањето треба да започне под лекарски надзор, а болниот треба внимателно да се следи при секое приспособување на дозата.

Слични правила важат и за болните со исхемична болест на срцето или со цереброваскуларна болест кај кои претераниот пад на крвниот притисок може да доведе до срцев инфаркт или цереброваскуларен инсулт.

Во случај на хипотензија болниот треба да легне, и ако е потребно, да се примени интравенска инфузија со физиолошки раствор. Минлива хипотензивна реакција не е контраиндикација за следната доза на лекот, која може да се примени вообичаено, без тешкотии, кога крвниот притисок е воспоставен со зголемување на волуменот.

Кај некои болни со затајување на срцето кои имаат нормален или низок крвен притисок, може да дојде до дополнително намалување на крвниот притисок при примена на лизиноприл. Овој ефект е прифатлив и обично не е причина за прекинување на лекувањето. Во случај ако хипотензијата стане симптоматска, може да биде потребно намалување на дозата на лекот или прекин на лекувањето со лизиноприл.

Хипотензија при акутен инфаркт на миокардот

Кај болни со акутен инфаркт на миокардот лекувањето со лизиноприл не смее да започне ако постои ризик од понатамошни сериозни хемодинамични нарушувања по терапија со вазодилататори. Тука се работи за болни со систолен крвен притисок од 100 mmHg или понизок, односно болни во кардиоген шок. Во текот на првите три дена по инфарктот дозата на лекот треба да се намали, доколку систолниот крвен притисок е 120 mmHg или понизок. Дозата на одржување треба да се намали на 5 mg или привремено на 2,5 mg, ако систолниот крвен притисок е 100 mmHg или понизок. Во случај хипотензијата да потрае (систолен крвен притисок понизок од 90 mmHg подолго од 1 час), примената на лизиноприл треба да се прекине.

Стеноза на аортниот и митралниот залисток / Хипертрофична кардиомиопатија

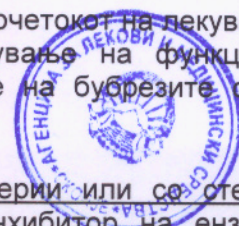
Како и другите АСЕ-инхибитори, лизиноприл треба да се применува со претпазливост кај болни со стеноза на митралниот залисток и опструкција на истисниот дел на левата комора, како што е случај кај аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатија.

Оштетување на функцијата на бубрезите

Кај болни со затајување на бубрезите (клиренс на креатинин < 80 ml/min), почетната доза на лизиноприл треба да се усогласи со вредностите на клиренс на креатининот (видете ја Табелата 1, во поглавје 4.2), а подоцна со вредностите на крвниот притисок. Следењето на нивото на калиум и креатинин во серумот е дел од вообичаената постапка кај тие болни.

Кај болни со затајување на срцето појавата на хипотензија по почетокот на лекувањето со АСЕ-инхибитори може да доведе до понатамошно оштетување на функцијата на бубрезите. Во такви случаи опишаното и акутно затајување на бубрезите обично е реверзибилно.

Кај некои болни со двострана стеноза на бубрежните артерии или со стеноза на артеријата на солитарен бубрег кои биле лекувани со инхибитор на ензимот на



трансформацијата на ангиотензините, забележан е пораст на уреата и на креатининот во серумот, кој обично е реверзибилен по прекилот на лекувањето. Ова е особено често кај болни со затајување на бубрезите. Доколку истовремено постои и реноваскуларна хипертензија, постои зголемен ризик од тешка хипотензија и затајување на бубрезите. Кај тие болни лекувањето треба да започне под лекарски надзор, со ниски дози на лизиноприл и внимателно да се приспособи дозата. Бидејќи истовремената примена на диуретици може да придонесе за развој на горе наведената состојба, терапијата со диуретици треба да се прекине и внимателно да се контролира функцијата на бубрезите во текот на првите седмици од примената на лизиноприл.

Кај некои болни со хипертензија, без претходно очигледна болест на крвните садови на бубрезите, забележан е пораст на уреата и на креатининот во серумот, главно благ и минлив, особено кога лизиноприлот е применет истовремено со диуретици. До тоа почесто доаѓа кај болни со веќе постојно нарушување на функцијата на бубрезите. Може да биде потребно намалување на дозата и/или прекин на примената на диуретици и/или на лизиноприл.

Кај болни со акутен инфаркт на миокардот лекувањето со лизиноприл не смее да започне во случај кога се работи за болни со очигледна дисфункција на бубрезите, дефинирана како концентрација на креатинин во серумот кој преминува $177 \mu\text{mol/l}$ и/или со протеинурија која ја преминува вредноста од $500 \text{ mg}/24$ часа. Ако во текот на лекувањето со лизиноприл дојде до затајување на бубрезите (вредноста на креатинин во серумот преминува $265 \mu\text{mol/l}$ или е двојно зголемена во однос на вредноста пред почетокот на лекувањето), лекарот треба да ја разгледа можноста за прекинување на лекувањето со лизиноприл.

Преосетливост / ангиоедем

Ангионевротски едем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотисот и/или ларинксот ретко е забележан кај болни кои се лекувани со инхибитор на ензимот на трансформацијата на ангиотензините, вклучувајќи го и лизиноприлот. До тоа може да дојде во текот на кој било период на лекувањето. Во тој случај лекувањето со лизиноприл треба веднаш да се прекине и соодветното да се следи болниот сè до целосно повлекување на симптомите. Дури и во случаи во кои отокот е ограничен само на лицето и усните, без респираторни нарушувања, болниот мора внимателно да се надгледува до повлекување на симптомите бидејќи примената на антихистаминици и кортикостероиди може да биде недоволна.

Забележани се многу ретки случаи со смртен резултат кај ангионевротски едем поврзан со едем на ларинксот или едем на јазикот. Кај болни кај кои се зафатени јазикот, глотисот или ларинксот, може да дојде до опструкција на респираторните патишта, особено кај болни кои порано имале операција во подрачјето на респираторните патишта. Во такви случаи потребна е итна медицинска помош која вклучува примена на адреналин и/или на мерки за обезбедување на проодноста на респираторните патишта. Тие болни мора да бидат под постојан лекарски надзор сè додека не дојде до целосно повлекување на симптомите.

Забележано е дека ангиоедемот поврзан со примена на АСЕ-инхибитори се јавува почесто кај болни од црната раса во однос на болни од другите раси. Болни кои во анамнезата наведуваат податок за ангиоедем кој не е во врска со претходно лекување со АСЕ-инхибитори, можат да имаат зголемен ризик од ангиоедем за време на траењето на лекувањето со АСЕ-инхибитор (видете го поглавјето 4.3).

Анафилактоидна реакција кај болни на хемодијализа

Реакција слична на анафилактичната е забележана кај болни кои биле на хемодијализа со мембрана со висок проток (на пр. AN 69) и истовремено употребувале ACE-инхибитор. Кај такви болни треба да се разгледа примената на други видови на дијализаторни мембрани или други видови на антихипертензиви.

Анафилactoидна реакција за време на афереза на липопротеин со мала густина (LDL)

Забележани се ретки случаи на анафилactoидни реакции опасни по живот кај болни кои добивале ACE-инхибитор за време на LDL афереза со декстран сулфат. Споменатите реакции можат да се избегнат со привремен прекин на примената на ACE-инхибитор пред секоја афереза.

Десензибилизација

Болни кои употребуваат ACE-инхибитори во текот на десензибилизација на хименоптер можат, иако ретко, да развијат по живот опасна реакција слична на анафилактичната. Тоа може да се избегне со привремен прекин на лекувањето со ACE-инхибитор пред секоја десензибилизација.

Затајување на црниот дроб

Во многу ретки случаи, примената на ACE-инхибитор била поврзана со синдром кој започнал со појава на холестатска жолтица и потоа со прогресија до фулминантна некроза на црниот дроб и (понекогаш) со смртен резултат. Механизмот на настанување на споменатиот синдром не е објаснет. Болните кои применуваат лизиноприл, а кај кои се развива жолтица или се јавува значаен пораст на вредностите на црнодробните ензими, мора да престанат со употреба на лизиноприл и да бидат под соодветен лекарски надзор.

Неутропенија / агранулоцитоза

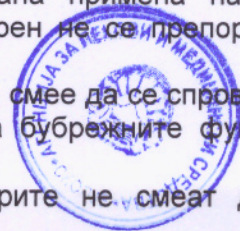
Неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија опишани се кај болни кои добивале ACE-инхибитор. Кај болни со нормална функција на бубрезите без други компликации, неутропенијата се појавува ретко. Неутропенијата и агранулоцитозата се реверзибилни по прекинување на примената на лекот. Лизиноприлот мора со особена претпазливост да се применува кај болни со колагена болест на крвните садови, кај оние кои добиваат имunosупресивна терапија, односно кои се на терапија со алопуринол или прокаинамид, како и кај болни кои имаат комбинација на споменатите фактори на ризик, особено доколку функцијата на бубрезите е од порано нарушена. Некои од споменатите болни развиле тешки инфекции, кои во неколку случаи не реагирале на интензивната антибиотска терапија. Доколку лизиноприлот се применува кај овие болни, се препорачува повремено следење на бројот на леукоцити, а болните мора да се предупредат лекарот да го известат за секој знак на можна инфекција.

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Постојат докази дека истовремената примена на ACE инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен го зголемува ризикот од хипотензија, хиперкалемија и намалување на бубрежната функција (вклучувајќи акутно затајување на бубрезите). Затоа, двојната блокада на RAAS со комбинирана примена на ACE инхибитор, блокатор на ангиотензин II рецепторите или алискирен не се препорачува (видете ги поглавјата 4.5 и 5.1).

Ако терапијата со двојна блокада се смета за апсолутно потребна, смее да се спроведува само под надзор на специјалист и со внимателно следење на бубрежните функции, електролитите и крвниот притисок.

ACE инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II рецепторите не смеат да се применуваат истовремено кај болни со дијабетска нефропатија.



Раса

АСЕ-инхибиторите предизвикуваат поголема зачестеност на ангиоедем кај болни од црната раса во однос на припадниците на други раси.

Како и другите АСЕ-инхибитори, лизиноприлот може да има помала ефикасност во намалувањето на крвниот притисок кај болни од црната раса, можеби заради поголема преваленција на хипертензија поврзана со ниското ниво на ренин кај болни од црната раса.

Кашлица

При примена на АСЕ-инхибитори може да се појави карактеристична кашлица која е непродуктивна, трајна и исчезнува по прекинот на терапијата. При диференцијална дијагноза на кашлица треба да се земе во предвид и можноста дека таа е последица од примената на АСЕ-инхибитори.

Хирургија / анестезија

Кај болни на кои им претстои поголем хируршки зафат или во текот на анестезијата со препарати кои предизвикуваат хипотензија, лизиноприлот може секундарно да го блокира создавањето на ангиотензин II, заради компензационо ослободување на ренин.

Ако се појави хипотензија за која се смета дека е последица на тој механизам, може да се поправи со зголемување на волуменот на крвта.

Хиперкалиемија

Кај некои болни лекувани со АСЕ-инхибитор, вклучувајќи и лизиноприл, забележан е пораст на нивото на калиум во серумот. Меѓу болните кај кои постои ризик од развој на хиперкалиемија се вбројуваат оние со затајување на бубрезите, дијабетес, односно оние кои истовремено примаат диуретици кои го штедат калиумот (на пр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), надоместоци на калиум или надоместоци на сол кои содржат калиум или болни кои употребуваат некои други лекови кои можат да го зголемат нивото на калиум во серумот (на пр. хепарин, комбинација на триметоприм и сулфаметоксазол, позната и како котримоксазол). Во случај ако истовремената примена на споменатите лекови е оправдана, се препорачуваат редовни контроли на калиумот во серумот.

Болни со шеќерна болест

Кај болни кои употребуваат орални антидијабетици или инсулин, во текот на првите месеци на примена на АСЕ-инхибитори мора да се спроведува внимателна контрола на гликемијата (видете го поглавјето 4.5).

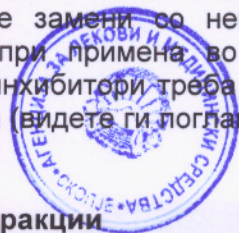
Литиум

Не се препорачува истовремена примена на лизиноприл и литиум (видете го поглавјето 4.5).

Бременост

Не смее да се започнува со примена на лизиноприл во текот на бременоста. Освен ако за здравјето на болната не е пресудно продолжувањето на лекувањето со АСЕ-инхибитор, при планирање на бременост би требало терапијата да се замени со некој друг антихипертензив кој има потврден профил на нештетност при примена во тек на бременост. Кога ќе се утврди бременост, лекувањето со АСЕ-инхибитори треба веднаш да се прекине и по можност да се воведат алтернативна терапија (видете ги поглавјата 4.3 и 4.6).

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракции



Антихипертензиви

Истовремената примена на овие лекови може да го зголеми хипотензивниот ефект на лизиноприлот. Истовремената примена на глицерилтринитрат, како и на други нитрати или други вазодилататори, може уште повеќе да го намали крвниот притисок.

Податоците од клиничките испитувања покажале дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостеронскиот систем (RAAS) со комбинирана примена на ACE-инхибитор, блокатор на ангиотензин II рецепторите или алискирен е поврзана со поголема зачестеност на штетни настани како што се хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутно затајување на бубрезите) во споредба со примена само на еден лек кој дејствува врз RAAS (видете ги поглавјата 4.3, 4.4 и 5.1).

Диуретици

Во случај кога на болни кои употребуваат лизиноприл во терапијата им се додаде диуретик, антихипертензивниот ефект обично е адитивен.

Кај болни кои веќе употребуваат диуретици, а особено кај оние кои неодамна почнале да ги употребуваат, може понекогаш да дојде до претеран пад на крвниот притисок кога во терапијата се додаде лизиноприл.

Со цел можноста од појава на симптоматска хипотензија при примена на лизиноприл да се сведе на минимум, се препорачува прекин на лекувањето со диуретици пред почеток на примената на лизиноприл (видете ги поглавјата 4.2 и 4.4).

Препарати на калиум, диуретици кои го штедат калиумот, надоместоци на сол кои содржат калиум и други лекови кои можат да го зголемат нивото на серумски калиум

Иако во текот на клиничките испитувања нивото на калиум се движело во границите на нормалните вредности, во некои случаи дошло до хиперкалемија.

Примената на препарати на калиум, диуретици кои го штедат калиумот, надоместоци за сол кои содржат калиум или други лекови кои можат да го зголемат нивото на серумскиот калиум, особено кај болни со нарушена функција на бубрезите, може да доведе до значајно зголемување на нивото на калиумот во серумот.

Потребно е соодветно следење на нивото на серумскиот калиум (видете го поглавјето 4.4).

Хипокалемијата предизвикана од диуретици може да се ублажи со истовремена примена на диуретици кои не го штедат калиумот и лизиноприлот.

Литиум

За време на истовремена примена на литиум и на ACE-инхибитор забележани се случаи на минливо зголемување на концентрацијата на литиум во серумот и на последичната токсичност. Истовремената примена на диуретици може да го зголеми ризикот од токсичност на литиумот и така уште повеќе да ја зголеми неговата токсичност предизвикана со истовремена примена на ACE-инхибитори. Истовремената примена на лизиноприл и литиум не се препорачува, меѓутоа, доколку таа е неопходна, потребна е внимателна контрола на нивото на литиум во серумот (видете го поглавјето 4.4).

Нестероидни антивоспалителни лекови, вклучувајќи ја и ацетилсалицилатната киселина во доза од ≥ 3 g/ден

Кога ACE-инхибиторите се применуваат истовремено со нестероидни антивоспалителни лекови (на пр. ацетилсалицилатна киселина применета во дози за антивоспалително лекување, COX-2 инхибитори и неселективни нестероидни антивоспалителни лекови)

може да дојде до намалување на антихипертензивниот ефект. Истовремената примена на АСЕ-инхибитори и нестероидни противовоспалителни лекови може да предизвика влошување на функцијата на бубрезите, вклучувајќи и можно затајување на бубрезите и зголемување на нивото на калиум во серумот, особено кај болни со веќе нарушена функција на бубрезите. Наведените ефекти обично се реверзибилни. Затоа тие лекови треба истовремено да се применуваат со претпазливост, особено кај постари лица. Болниот треба доволно да се хидрира, а особено внимание треба да се обрне кон следењето на функцијата на бубрезите на почетокот на нивната истовремена примена и повремено после тоа.

Злато

Нитритоидните реакции (симптоми на вазодилатација, вклучувајќи црвенило на лицето, мачнина, замаглување и хипотензија, кои можат да бидат многу тешки) по примање на инјекција на злато (на пр. натриум ауротиомалат) почесто се забележани кај болни кои примаат АСЕ-инхибитори.

Трициклични антидепресиви / антипсихотици / анестетици

Истовремената примена на некои анестетици, трициклични антидепресиви или антипсихотици со АСЕ-инхибитори може да има за последица уште поголемо намалување на вредностите на крвниот притисок (видете го поглавјето 4.4).

Симпатомиметици

Симпатомиметиците можат да го намалат хипертензивниот ефект на АСЕ-инхибиторите.

Антидијабетици

Епидемиолошките студии покажале дека истовремената примена на АСЕ-инхибитори и на антидијабетици (инсулин или орални хипогликемици) може да доведе до поголемо намалување на вредностите на глукозата во крвта и на тој начин да го зголеми ризикот од хипогликемија. Поголема веројатност за појава на споменатиот ефект е во текот на првите седмици од истовремената примена и кај болни со нарушена функција на бубрезите.

Ткивен активатор на плазминогенот

Истовремената примена со ткивен активатор на плазминогенот може да го зголеми ризикот од развој на ангиоедем.

Ацетилсалицилатна киселина, тромболитици, бета-блокатори, нитрати

Лизиноприлот може да се применува истовремено со ацетилсалицилатна киселина (во дози за кардиолошки индикации), тромболитици, бета-блокатори и/или нитрати.

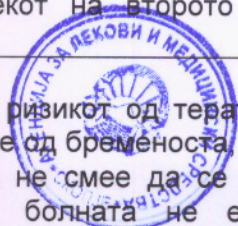
4.6. Употреба за време на плодност, бременост и доење

Бременост

Не се препорачува примена на АСЕ-инхибитори во текот на првото тримесечје од бременоста (видете го поглавјето 4.4)

Контраиндицирана е примена на АСЕ-инхибитори во текот на второто и третото тримесечје од бременоста (видете ги поглавјата 4.3 и 4.4).

Иако нема конечни епидемиолошки податоци поврзани со ризикот од тератогеност по изложеност на АСЕ-инхибитори во текот на првото тримесечје од бременоста, не може да се исклучи мал пораст на ризик. Во текот на бременоста не смее да се започне со примена на лизиноприл. Освен ако за здравјето на болната не е пресудно



продолжувањето на лекувањето со АСЕ-инхибитор, при планирање на бременост би требало терапијата да се замени со некој друг антихипертензив кој има потврден профил на нештетност при примена во тек на бременост. Кога ќе се утврди бременост, лекувањето со АСЕ-инхибитори треба веднаш да се прекине и по можност да се воведат алтернативна терапија.

Познато е дека долготрајната изложеност на лизиноприл во текот на второто и третото тримесечје од бременоста предизвикува фетотоксичност кај луѓето (намалување на функцијата на бубрезите, олигохидрамнион, забавување на осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (затајување на бубрезите, хипотензија, хиперкалемија) (видете го поглавјето 5.3).

Доколку дојде до експозиција на лизиноприл од второто тримесечје од бременоста, потребно е ултразвучно следење на функцијата на бубрезите и на осификацијата на черепот кај фетусот.

Децата чии мајки употребувале лизиноприл треба внимателно да се набљудуваат заради можност од развој на хипотензија (видете ги поглавјата 4.3 и 4.4).

Доење

Бидејќи нема соодветни податоци за примената на лизиноприл во текот на доењето, лизиноприл не се препорачува, а предност се дава на алтернативна терапија со подобро потврден профил на нештетност во текот на доењето, особено при доење на новороденчиња и недоносени бебиња.

4.7. Влијание врз способноста за управување со возила и ракување со машини

Понекогаш при примена на лизиноприл може да се појави вртоглавица и замор, па болни кои управуваат со возила или машини треба тоа да го имаат во предвид.

4.8. Несакани дејства

Во текот на примената на лизиноприл и на АСЕ-инхибитори забележани се и пријавени следниве несакани дејства, со следната зачестеност:

- многу често ($\geq 1/10$)
- често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)
- помалку често ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)
- ретко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$)
- многу ретко ($< 1/10\ 000$)
- непознато (не може да се процени врз основа на достапните податоци).

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем

- ретко: намалување на вредноста на хемоглобин и хематокрити
- многу ретко: депресија на коскената срж, анемија, тромбоцитопенија, леукопенија, неутропенија, агранулоцитоза (видете го поглавјето 4.4), хемолитична анемија, лимфаденопатија, автоимуна болест.

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

- многу ретко: хипогликемија.

Нарушувања на нервниот систем и психијатриски нарушувања

- често: замаглување, главоболка
- помалку често: промени на расположението, парестезии, вртоглавица, нарушувања на вкусот, нарушување на спиењето, халуцинации



- ретко: ментална конфузија, нарушувања на осетот за мирис
- непозната зачестеност: симптоми на депресија, синкопа.

Срцеви и васкуларни нарушувања

- често: ортостатски ефекти (вклучувајќи хипотензија)
- помалку често: инфаркт на миокардот или цереброваскуларен настан, можно како последица на изразена хипотензија кај болни со висок ризик (видете го поглавјето 4.4), палпитации, тахикардија, Рејноов феномен.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

- често: кашлица
- помалку често: ринитис
- многу ретко: бронхоспазма, синуситис, алергиски алвеолитис/еозинофилна пневмонија.

Нарушувања на дигестивниот систем

- често: пролив, повраќање
- помалку често: мачнина, болки во стомакот, нарушување на варењето на храната
- ретко: сува уста
- многу ретко: панкреатитис, интестинален ангиоедем, хепатитис - хепатоцелуларен или холестатски, жолтица и затајување на црниот дроб (видете го поглавјето 4.4).

Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво

- помалку често: исипување, јадеж
- ретко: уртикарија, опаѓање на косата, псоријаза, преосетливост/ангионевротски едем: ангионевротски едем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотисот и/или ларинксот (видете го поглавјето 4.4)
- многу ретко: зголемено потење, пемфигус, токсична епидермална некролиза, Стивенс-Џонсонов синдром, *erythema multiforme*, кожен псевдолимфом.

Опишана е група на симптоми која може да ги опфаќа сите или само некои од следните симптоми: треска, васкулитис, мијалгија, артралгија/артритис, позитивни ANA (антинуклеарни антитела), забрзана седиментација на еритроцитите, еозинофилија и леукоцитоза. Може да се појави исипување, фотосензитивност или некои други кожни промени.

Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем

- често: дисфункција на бубрезите
- ретко: уремија, акутно затајување на бубрезите
- многу ретко: олигурија/анурија.

Ендокрини нарушувања

- ретко: синдром на несоодветно излучување на антидиуретскиот хормон.

Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките

- помалку често: импотенција
- ретко: гинекомастија.

Општи нарушувања и реакции на местото на примена

- помалку често: замор, астенија.

Испитувања

- помалку често: зголемување на вредностите на уреата и креатининот во крвта, ензимите на црниот дроб, хиперкалемија



- ретко: зголемување на вредностите на билирубинот, хипонатремија.

Податоците за безбедноста на примената, добиени во текот на клиничките испитувања, укажуваат на тоа дека лизиноприлот главно добро се поднесува кај хипертензивни педијатриски болни и дека безбедносниот профил кај таа возрастна група му одговара на безбедносниот профил кај возрасните.

Пријавување на сомневања за несакани дејства

По добивање на одобрението за лекот, важно е пријавувањето на сомневањата за неговите несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на соодносот на користа и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакани дејства на лекот преку националниот систем за пријави на несакани дејства.

4.9. Предозирање

Податоците за предозирање со лизиноприл кај луѓе се оскудни. Симптомите поврзани со предозирање со АСЕ-инхибитори можат да вклучат: хипотензија, циркулаторен шок, нарушувања на електролитите, затајување на бубрезите, хипервентилација, тахикардија, палпитации, брадикардија, замаглување, анксиозност и кашлица.

Терапија при предозирање

Се препорачува примена на интравенска инфузија со физиолошки раствор. Доколку дојде до хипотензија, болниот мора да се постави во шок-положба. Доколку е достапен, може да се примени и ангиотензин II во инфузија и/или катехоламини интравенски.

Ако од предозирањето поминало кратко време, потребно е да се преземат мерки за отстранување на лекот од дигестивниот систем (односно да се предизвика повраќање, да се изврши исплакување на желудникот, да се примени некој абсорбенс и натриум сулфат).

Лизиноприлот може да се отстрани од циркулацијата со хемодијализа (видете го поглавјето 4.4)

Ако е присутна брадикардија отпорна на терапијата, може да се примени срцев електростимулатор (pacemaker).

Потребни се чести контроли на виталните знаци, на концентрацијата на електролитите и на креатининот во серумот.

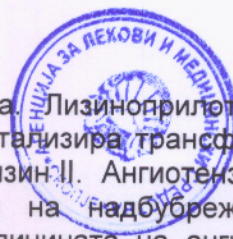
5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Лекови кои дејствуваат врз ренин-ангиотензинскиот систем; АСЕ-инхибитори, чисти
АТК ознака: C09A A03

Механизам на дејство

Лизиноприлот е инхибитор на пептидил дипептидазата. Лизиноприлот го инхибира ензимот на трансформацијата на ангиотензинот кој ја катализира трансформацијата на ангиотензин I во вазоконстрикторна супстанција - ангиотензин II. Ангиотензин II исто така ја стимулира секрецијата на алдостерон од кората на надбубрежната жлезда. Инхибицијата на АСЕ резултира со намалување на количината на ангиотензин II во



плазмата, што повторно доведува до намалување на вазопресорниот ефект и намалено лачење на алдостерон. Ова последното може да доведе до благ пораст на серумскиот калиум.

Фармакодинамски дејства

Иако се верува дека механизмот преку кој лизиноприлот примарно го остварува својот антихипертензивен ефект на супресија на системот ренин-ангиотензин-алдостерон, забележано е дека лизиноприлот дејствува антихипертензивно дури и кај болни со хипертензија за која е карактеристично ниско ниво на ренин. ACE е еднаков со кининазата II, ензим кој го разградува брадикининот. Допрва треба да се разјасни дали зголемувањето на нивото на брадикинин, потенциен вазодилатирачки пептид, игра улога кај терапевтските ефекти на лизиноприлот.

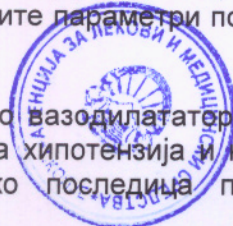
Клиничка делотворност и безбедност на примената

Во клиничко испитување, во кое биле вклучени болни со затајување на срцето, споредуван е ефектот од високи (32,5 mg или 35 mg еднаш на ден) и ниски (2,5 mg или 5 mg) дози на лизиноприл. Во испитувањето биле вклучени 3164 болни кои биле следени просечно во текот на 46 месеци. Во споредба со ниската доза, примената на лизиноприл во висока доза имало за последица намалување на комбинираниот ризик од вкупна смртност и хоспитализација од која било причина за 12% ($p=0,002$) и комбинираниот ризик од вкупна смртност и хоспитализација заради кардиоваскуларни причини за 8% ($p=0,036$). Исто така, забележано е намалување на ризикот од вкупна смртност (8%, $p=0,128$) и кардиоваскуларна смртност (10%, $p=0,073$). Во *post hoc* анализата, бројот на хоспитализации заради затајување на срцето се намалил за 24% ($p=0,002$) кај болни кои се лекувани со високи дози на лизиноприл во однос на болни лекувани со ниски дози. Симптоматското подобрување било еднакво кај двете групи на болни.

Видот и зачестеноста на несаканите дејства кои се појавиле биле исто така еднакви кај двете групи на болни. Вообичаени и предвидливи несакани дејства кои се последица на ACE-инхибиција (на пр. хипотензија или нарушување на функцијата на бубрезите) успешно се третирале, така што ретко било потребно прекинување на терапијата. Кашлица ретко се појавувала кај болни кои добивале високи дози на лизиноприл во однос на оние кои добивале ниски дози.

Во GISSI-3 клиничкото испитување, во кое бил користен 2x2 факторијален дизајн за да се споредат ефектите на лизиноприл и глицерилтринитрат применети одделно или во комбинација во текот на 6 седмици, во споредба со контролата, кај 19394 болни кои добиле терапија во рамките на 24 часа од акутен инфаркт на миокардот, примената на лизиноприл имала како последица статистички значајно намалување на ризикот од смртност од 11% во однос на контролата ($p=0,03$). Намалувањето на ризикот со глицерилтринитрат не било статистички значајно, меѓутоа, комбинацијата на лизиноприл и глицерилтринитрат довела до значајно намалување на ризикот на смртноста од 17% во однос на контролата ($p=0,02$). Во подгрупите на постари болни (постари од 70 години) односно жени, кои претходно се дефинирани како групи со зголемен ризик од смртност, забележан е значаен поволен ефект на комбинираниот ризик од смртност и кардијална функција. Кај сите болни, вклучувајќи ги и оние од групата со зголемен ризик, кои добивале лизиноприл или лизиноприл во комбинација со глицерилтринитрат во текот на 6 седмици, забележан е значаен поволен ефект на следените параметри по 6 месеци, што укажува на превентивниот ефект на лизиноприлот.

Како што може да се очекува при лекување со кој било вазодилататор, примената на лизиноприл била поврзана со зголемена зачестеност на хипотензија и нарушување на функцијата на бубрезите, меѓутоа, тоа немало како последица пропорционално зголемување на смртноста.



Во двојно слепо, рандомизирано, мултицентрично испитување во текот на кое се споредувале ефектите на лизиноприл и блокатори на калциумовите канали кај 355 болни со хипертензија и дијабетес тип 2 кои имале почетна нефропатија со микроалбуминурија, се покажало дека примената на лизиноприл во доза од 10 до 20 mg еднаш на ден во текот на 12 месеци имала за последица намалување на систолниот/дијастолниот притисок за 13/10 mmHg и намалување на излачувањето на албумин во урината за 40%. За разлика од блокаторите на калциумовите канали, чиј ефект врз намалувањето на крвниот притисок бил еднаков, во групата на болни која добивала лизиноприл забележано е значајно поголемо намалување на излачувањето на албумин во урината, со што е покажано дека лизиноприлот, освен со своето дејство врз намалувањето на крвниот притисок, преку ACE инхибирачкиот ефект дополнително ја намалува микроалбуминуријата со директен механизам на дејство врз ткивото на бубрезите.

Примената на лизиноприл не влијае врз контролата на гликемија, што се манифестира со изостанување на значаен ефект врз нивото на гликозилираниот хемоглобин (HbA_{1c}).

Лекови кој дејствуваат врз ренин-ангиотензинскиот систем (RAS)

Две големи рандомизирани, контролирани испитувања (ONTARGET (анг. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (анг. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ја испитувале примената на комбинацијата на ACE-инхибитор со блокатор на ангиотензин II рецептори.

ONTARGET било испитување спроведено кај болни со кардиоваскуларна или цереброваскуларна болест во анамнезата, или со шеќерна болест тип 2 со докази за оштетувања на целните органи. VA NEPHRON-D било испитување кај болни со шеќерна болест тип 2 и дијабетска нефропатија.

Тие испитувања не покажале никаков значаен поволан ефект врз бубрежните и/или кардиоваскуларните резултати и смртноста, а бил забележан зголемен ризик од хиперкалемија, акутно оштетување на бубрезите и/или хипотензија во споредба со монотерапијата. Со оглед на нивните слични фармакодинамски својства, тие резултати се релевантни и за други ACE-инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецептори.

ACE-инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II рецепторите затоа не смеат истовремено да се применуваат кај болни со дијабетска нефропатија.

ALTITUDE (анг. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) било испитување осмислено за тестирање на користа од додавање на алискирен кон стандардната терапија со ACE-инхибитор или блокатор на ангиотензин II рецептори кај болни со шеќерна болест тип 2 и хронична болест на бубрезите, со кардиоваскуларна болест или со двете. Испитувањето било предвремено прекинато заради зголемен ризик од штетни резултати. Кардиоваскуларната смрт и мозочниот удар биле нумерички позачестени во групата која примала алискирен отколку во онаа која примала плацебо, а штетни настани и сериозни штетни значајни настани (хиперкалемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) биле почесто забележани во групата која примала алискирен отколку кај онаа која примала плацебо.

Педијатриска популација

Во клиничкото испитување што вклучувало 115 хипертензивни педијатриски болни на возраст од 6 до 16 години, болните кои имаа помалку од 50 kg телесна маса примале 0,625 mg, 2,5 mg или 20 mg лизиноприл еднаш на ден, а болните со телесна маса од 50 kg и повеќе примале 1,25 mg, 5 mg или 40 mg лизиноприл еднаш на ден. На крајот на втората седмица од примената, лизиноприлот, применуван еднаш на ден, покажал



антихипертензивен ефект зависно од применуваната доза и бил одржан при дози поголеми од 1,25 mg.

Ефектот бил потврден по прекилот на примената на лекот, кога дијастолниот притисок се зголеми за околу 9 mmHg повеќе кај болните рандомизирани во плацебо групата, во споредба со болните рандомизирани во групата со средна или голема доза на лизиноприл. Антихипертензивниот ефект на лизиноприлот зависен од дозата останал непроменет кај неколку демографски подгрупи дефинирани според: возраста, степените на пубертетскиот развој според Танер, полот и расата.

5.2. Фармакокинетски својства

Лизиноприлот е орално активен не-сулфхидрилен ACE-инхибитор.

Апсорпција

По орална примена на лизиноприл, максимални концентрации во плазмата се постигнуваат во рамките на 7 часа, иако кај болни со акутен инфаркт на миокардот тоа време може да биде малку продолжено. Просечниот степен на апсорпција изнесува околу 25%, со интериндивидуална варијабилност од 6-60% во опсегот на испитуваните дози (5-80 mg).

Кај болни со затајување на црниот дроб, апсолутната биорасположивост е намалена за приближно 16%. Храната нема влијание врз апсорпцијата на лизиноприлот.

Дистрибуција

Лизиноприлот изгледа дека не се врзува за протеините на плазмата освен за циркулирачкиот ензим на трансформацијата на ангиотензините (ACE). Испитувањата со стаорци покажале дека лизиноприлот слабо поминува низ крвно-мозочната бариера.

Елиминација

Лизиноприлот не се метаболизира и се излучува во урината во скоро непроменета форма. По повеќекратно дозирање, лизиноприлот има полувреме на акумулација од 12,6 часа. Клиренсот на лизиноприл кај здрави лица е приближно 50 ml/min. При елиминација се јавува продолжена завршна фаза, но таа не придонесува за акумулацијата на лекот. Споменатата завршна фаза веројатно се јавува како последица на заситувањето на врзувањето за ACE и не е пропорционална на дозата.

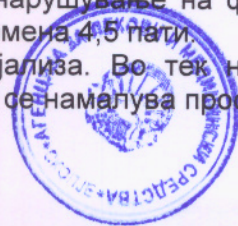
Болни со оштетена функција на црниот дроб

Кај болни со цироза на црниот дроб доаѓа до намалена апсорпција на лизиноприлот (околу 30%), но заради намалениот клиренс доаѓа и до продолжување на изложеноста на лекот (околу 50%) во споредба со здравите лица.

Болни со оштетена функција на бубрезите

Кај болни со оштетена функција на бубрезите излучувањето на лизиноприл е намалено, но тоа има клиничко значење само кога клиренс на креатининот е <30 ml/min. Во случаи на благо до умерено нарушена функција на бубрезите (клиренс на креатининот 30-80 ml/min) просечната AUC (површина под концентрациската крива) била зголемена за само 13%, додека од друга страна, во случаи на тешко нарушување на функцијата на бубрезите (клиренс на креатининот 5-30 ml/min), била зголемена 4,5 пати. Лизиноприлот може да се отстрани со постапка на дијализа. Во тек на 4 часа на хемодијализа, концентрацијата на лизиноприл во плазмата се намалува просечно за 60%, со клиренс на дијализата помеѓу 40 и 55 ml/min.

Болни со затајување на срцето



Кај болни со затајување на срцето постои зголемена изложеност на лекот во споредба со здрави лица (зголемување на AUC просечно за 125%), но кај нив постои намалена апсорпција на лизиноприлот за околу 16%.

Педијатриска популација

Фармакокинетскиот профил е испитуван кај 29 педијатриски хипертензивни болни на возраст помеѓу 6 и 16 години, со GFR над 30 ml/min/1,73 m². По примената на доза од 0,1 до 0,2 mg/kg, максималната концентрација на лизиноприл во плазмата во состојба на динамична рамнотежа била постигната во период од 6 часа, а обемот на апсорпција бил околу 28%. Тие вредности се слични со оние забележани при претходните испитувања кај возрасните.

Вредностите на AUC и C_{max} кај децата се во согласност со оние забележани кај возрасните.

Постари лица

Кај постарите болни забележани се поголеми концентрации на лизиноприл во крвта, како и поголеми вредности на AUC (за приближно 60%) во однос на помладите лица.

5.3. Претклинични податоци за сигурноста

Претклиничките податоци за лизиноприл кои се врз основа на вообичаените испитувања на општата фармакологија, токсичноста по повторените дози, генотоксичноста и канцерогениот потенцијал, не укажуваат на посебна опасност од тој лек за човекот.

Забележано е дека АСЕ-инхибиторите како група предизвикуваат несакани ефекти врз развојот на фетусот во доцната фаза, што има како последица смрт на фетусот и конгенитални малформации кои особено се манифестираат кај черепот. Исто така, забележани се случаи на фетотоксичност, интраутерин застој на растот и отворен дуктус на артериозусот. Спомнатите аномалии во развојот настануваат делумно како последица на директниот ефект на АСЕ-инхибиторот врз ренин-ангиотензинскиот систем на фетусот, а делумно заради исхемија која настанува како последица на хипотензијата кај мајката, намалениот фетално-плацентарен проток на крвта и снабдувањето со кислород/хранливи материи на фетусот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Манитол

Калциум хидрогенфосфат, дихидрат

Пченкарен скроб

Скроб, претходно гелиран

Силициум-диоксид, колоиден, безводен

Магнезиум стеарат

Железо оксид, жолт (E172) за таблети во дози од 10 mg и 20 mg

Железо оксид, црвен (E172) за таблети во дози и 20 mg

6.2. Инкомпатибилност

Не се познати.



6.3. Рок на употреба

3 години.

6.4. Посебни мерки при чување на лекот

Да се чува на температура под 25°C.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

30 (1x30) таблети во PVC/PVDC/Al блистер.

6.6. Посебни мерки за отстранување и други ракувања со лекот

Нема посебни упатства.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје,

ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р. Македонија

застапник на производителот Белупо, лекови и козметика а.д.,

Улица Даница 5, 48 000 Копривница, Хрватска

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ИРУМЕД 5 mg таблети:

ИРУМЕД 10 mg таблети:

ИРУМЕД 20 mg таблети:

9. ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ИРУМЕД 5 mg таблети:

ИРУМЕД 10 mg таблети:

ИРУМЕД 20 mg таблети:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март, 2018

