

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА /КХП/

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЛИЗИНОПРИЛ – LISINOPRIL

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка лизиноприл съдържа лекарствено вещество lisinopril в количество 5 mg, 10 mg или 20 mg.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

- За лечение на есенциална и реноваскуларна хипертония самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни лекарства;
- Лечение на сърдечна недостатъчност в допълнение към сърдечни гликозиди и диуретици;
- Профилактика на развитието на левокамерна дисфункция и сърдечна недостатъчност и подобряване на преживяемостта при пациенти с остър инфаркт на миокарда и стабилна хемодинамика в първите 24 часа.

4.2. Дозировки и начин на употреба

Храната не оказва влияние върху резорбцията на лекарствения продукт, поради което може да се употребява преди, по време или след хранене. Индивидуалната дневна доза на продукта се приема еднократно.

Възрастни:

Лечение на есенциална или реноваскуларна артериална хипертония:

Препоръчваната начална дозировка е 10 mg (една таблетка от 10 mg) еднократно дневно. При незадоволителен терапевтичен ефект дозата може да бъде повишена на 20 mg. Максималната дневна доза не трябва да превишава 40 - 80 mg.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към И-7825, И-7826, И-7822	
разрешение за употреба № 27.07.07	
639/27-05-03	Министър



При пациенти с реноваскуларна хипертония първоначалната дозировка трябва да бъде по-ниска – 2,5 mg - 5 mg, като постепенно се повишава до ефективната.

При пациенти с артериална хипертония на диуретично лечение рискът от симптоматична хипотония е по-голям, поради което е необходимо особено внимание при започване на лечение с лизиноприл. Диуретикът трябва да бъде спрял два-три дни преди започване на терапията с лизиноприл. В случай, че диуретикът не може да бъде спрял, лечението с лизиноприл трябва да започне с ниска доза – 2,5 mg дневно.

Лечение на сърдечна недостатъчност:

Първоначалната дневна доза е 2,5 mg, която след това може да бъде повишена на 5 mg – 20 mg еднократно дневно в зависимост от терапевтичния отговор и поносимост.

При остър инфаркт на миокарда при стабилна хемодинамика в първите 24 часа:

Първоначалната доза е 5 mg, последвана от 5 mg след 24 часа. Дозата може да бъде повишена на 10 mg на 48-я час. Лечението с лизиноприл в доза 10 mg дневно продължава 6 седмици.

При пациенти с инфаркт на миокарда и с по-ниско систолно налягане (120 mmHg и по-ниско) лечението трябва да започне с доза 2,5 mg в продължение на 3 дни. При хипотония (сistolно налягане под 100 mmHg) дневната доза от 5 mg може временно да се намали на 2,5 mg. При поява на пролонгирана хипотония (сistolно налягане под 90 mmHg за повече от един час) лизиноприл трябва да се спре. По време на терапията с лизиноприл пациентите трябва да получават и стандартната препоръчителна терапия с тромболитици, аспирин и бета-блокери. Лизиноприл е съвместим с нитрати, приложени интравенозно или трансдермално.

Пациенти с бъбречни нарушения

Дозировката на лизиноприл при пациенти с нарушена бъбречна функция се определя в зависимост от креатининовия клирънс.



Клирънс на креатинина	Дозировка
> 30 ml/min	5 – 10 mg
30 – 10 ml/min	2,5 – 5 mg
< 10 ml/min	2,5 mg

При рискови пациенти, например пациенти със солев дефицит, с хиповолемия вследствие повръщане, диария и др., с малигнена хипертония, с тежка сърдечна недостатъчност, с ИБС или мозъчно-съдова болест, ефектът на началната доза трябва да бъде внимателно наблюдаван.

Деца:

Липсват специални клинични проучвания относно ефективността и безопасността на лизиноприл при деца, поради което не се препоръчва използването му в детската възраст.

4.3. Противопоказания

- Данни за свръхчувствителност към лекарственото вещество или помощните вещества на таблетката;
- Данни за свръхчувствителност към другите ACE–инхибитори;
- Херeditарен/идиопатичен ангионевротичен едем, както и пациенти с анамнеза за ангиоедем при предшестващо лечение с ACE–инхибитори;
- Хемодинамично значима аортна или митрална стеноза или хипертрофична кардиомиопатия;
- Пациенти с билатерална стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек.
- Пациенти с нестабилна хемодинамика след остър инфаркт на миокарда;
- Кардиогенен шок;
- Едновременно използване на лизиноприл и високопропускливи мембрани от полиакрилонитрилнатрий-2-метилаллилсулфонат (напр. AN 96) в рамките на спешна диализа;
- Пациенти с креатинин $\geq 220 \mu\text{mol/l}$;
- Бременност;
- Кърмене.



4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

- При лечение с лизиноприл внимателно наблюдение се изисква на пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция зависи от активността на системата ренин–ангиотензин–алдостерон. Лечението на такива пациенти с АСЕ–инхибитори, включително и лизиноприл, може да доведе до олигурия, прогресиране на азотемията и в редки случаи до остра бъбречна недостатъчност.
- При пациенти със съпътстващи бъбречни заболявания, съществува по-висок риск от увреждане на бъбречната функция (повишаване нивото на креатинин в плазмата) до остра бъбречна недостатъчност.
- АСЕ-инхибиторите могат да предизвикат агранулоцитоза. Рискът от поява на агранулоцитоза или неутропения е по-висок при пациенти с колагенози (системен лупус еритематодес, склеродермия), при пациенти получаващи имunosупресивна терапия, особено ако има и съпътстващо нарушение на бъбречните функции. При лечение с лизиноприл е необходимо редовно проследяване на кръвната картина.
- При лечението с лизиноприл хипотонията, като нежелана лекарствена реакция се среща рядко. Внимателно наблюдение е необходимо на пациенти на диуретично лечение, намиращи се на диализа, с диария или повръщане, при хирургични интервенции или обща анестезия, тъй като при тях лизиноприл може да предизвика по-изразен хипотензивен ефект.
- При пациенти с висок риск от хипотония (исхемична болест на сърцето, мозъчно-съдова болест), при които рязкото спадане на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или до сериозно нарушение на мозъчното кръвообращение, терапията с лизиноприл трябва да започне в болнични условия, под строг лекарски контрол.
- При пациенти с остър миокарден инфаркт не трябва да се предприема лечение с лизиноприл ако има данни за бъбречна дисфункция – серумен креатинин над 177 $\mu\text{mol/l}$ и/или протеинурия над 500 $\text{mg}/24$



часа. При поява на бъбречно нарушение лечението с лизиноприл трябва да се прекъсне.

- При пациенти, лекувани с ACE-инхибитори, вкл. лизиноприл, може, макар и рядко, да се наблюдава ангионевротичен едем, който се изразява в отичане на лицето, крайниците, устните, езика, ларингса и/или фарингса. В тези случаи лечението с лизиноприл трябва да бъде прекратено незабавно, а пациента да бъде под наблюдение до изчезване на отока. Ако отокът засяга само лицето и устните, не е необходимо специално лечение. При засягане на фарингса и/или ларингса, което може да бъде фатално поради обструкция на дихателните пътища, се препоръчва въвеждане на разтвор на адреналин подкожно 1/1000 (0,3 ml – 0,5 ml). Противопоказано е повторно назначаване на лекарства от групата на ACE-инхибиторите на пациенти с анамнестични данни за оток на Quincke.
- Съществува риск от тежки анафилактични реакции при пациенти при десенсибилизация (специфична имунотерапия) срещу отрови на насекоми и при LDL-афереза с декстрансулфат.
- При пациенти на хемодиализа с високопропускливи мембрани (полиакрилонитрил) и съпътстваща терапия с лизиноприл могат да се наблюдават анафилактични реакции (оток на езика и устните, диспнея, хипотония).
- По време на лечението с лизиноприл е необходимо периодично проследяване на чернодробните показатели. При установяване на отклонения в тях лечението с лизиноприл трябва да бъде спряно.
- При лечение с лизиноприл е необходимо проследяване на нивата на калиеви йони. При повишаване на техните нива лечението с продукта трябва да бъде спряно.
- При лечение с лизиноприл трябва да се проследяват серумните електролити, кръвната картина, серумен креатинин и урея, особено в началото на лечението и при рискови пациенти (с бъбречни заболявания, колагенози и др.) и при едновременно лечение с имunosупресори, цитостатици, алопуринол, прокаинамид.



- При поява на кашлица по време на лечението с лизиноприл е необходимо да се направи диференциална диагноза по отношение на нейния произход. Персистираща непродуктивна кашлица може да бъде свързана с употребата на лизиноприл.

4.5. Лекарствени взаимодействия

- При едновременното приложение на лизиноприл с диуретици или други антихипертензивни средства може да се наблюдава засилване на хипотензивния ефект;
- Едновременното приложение на лизиноприл и продукти съдържащи калий или калий-съхраняващи диуретици може да доведе до повишаване плазмените нива на калия;
- Терапевтичният ефект и нежеланите реакции на лизиноприл могат да бъдат засилени от невролептици, трициклични антидепресанти или литиеви соли при едновременното им приложение.
- Индометацин и други нестероидни противовъзпалителни средства могат да доведат до намаляване на терапевтичния ефект на лизиноприл при едновременното им приложение.
- При едновременно приложение на лизиноприл с алопуринол, цитостатици, имunosупресори, системни кортикостероиди, прокаинамид има повишен риск от левкопения.
- При едновременно приложение на лизиноприл с перорални противодиабетни средства (сулфанилурейни препарати, бигваниди) и инсулин се потенцира хипогликемичният им ефект.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Както и всички други ACE-инхибитори, лизиноприл при приложението му в II и III триместър на бременността може да предизвика увреждане на плода. Уврежданията се изразяват в хипотензия, неонатална хипоплазия на черепа, анурия, обратима и необратима бъбречна недостатъчност и смъртност. Поради тези причини неговата употреба е противопоказана по време на бременност.



Поради липса на достатъчни клинични данни относно екскрецията на лизиноприл в кърмата и безопасността му за кърмачета, не се препоръчва неговото приложение по време на кърмене.

4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Лизиноприл може да окаже неблагоприятно въздействие върху психосоматичния статус, тъй като в отделни случаи предизвиква замайване и световъртеж при отделни пациенти.

Необходимо е внимателно да се наблюдава за появата на тези симптоми при лечение с лизиноприл и при тяхна поява да не се извършват дейности, изискващи активно внимание.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Поносимостта на лизиноприл, като цяло, е добра.

Най-често регистрирани нежелани реакции (разпределени по система-орган-клас) са:

Организъм като цяло /1810/

Астения, чувство на умора.

Сърдечно-съдови /1010/

Хипотензивни реакции, ортостатична хипотония, палпитации, тахикардии, сърдечни аритмии, стенокардия, инфаркт на миокарда, мозъчно-съдови инциденти.

Стомашно-чревен тракт /0600/

По-често могат да се наблюдават безапетитие, сухота в устата, промяна на вкуса, коремна болка, гадене, повръщане, диария, диспепсия, нарушена чернодробна функция, хепатит, панкреатит, илеус, обстипация. Лечението с АСЕ-инхибитори рядко се свързва с синдром, започващ с холестатична жълтеница, която може да прогресира до чернодробна некроза с фатален изход. Механизмът на този синдром не е известен. При поява на жълтеница или промяна в чернодробните функционални тестове лечението с лизиноприл трябва да се прекрати.

Скелетно-мускулни /0200/

Регистрирани са единични случаи на мускулни крампи.



От страна на централна нервна система и психика /0410, 0500/

По-чести са главоболие и замаяване. В редки случаи са възможни нарушения в съня, депресия, парестезия, намалено либидо, вертиго.

От страна на дихателна система /1100/

По-чести са кашлица, инфекции на горните дихателни пътища; в редки случаи - назална конгестия, симптоми, подобни на "настинка", бронхоспазъм, диспнея, фарингеални болки, ангионевротичен едем обхващащ горните дихателни пътища.

Кожа /0100/

Възможни са алергични прояви като уртикария, пруритус, ангионевротичен едем обхващащ лицето и устните. В изолирани случаи са описани сериозни кожни реакции като пемфигус, ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Кожните промени могат да се придружават от повишена температура, миалгия, артралгия, васкулит, еозинофилия, левкоцитоза или повишен титър на ANA. При съмнение за сериозна кожна реакция е необходима консултация и преустановяване приема на лизиноприл. Има изолирани случаи на псориазисни кожни промени, фоточувствителност, диафореа, алоpecia, онихолизис, изостряне на болестта на Рейно.

Урогенитални /1300, 1410/

Могат да се наблюдават единични случаи на импотентност, олигурия/анурия, остра бъбречна недостатъчност.

Промени в лабораторните показатели

Намален хемоглобин, хематокрит, левкоцити или тромбоцити, единични случаи на агранулоцитоза или панцитопения, хемолитична анемия, хипонатриемия, хиперкалиемия, повишен серумен креатинин и урея, протеинурия, повишен билирубин, увеличение на чернодробните трансаминази.

4.8. ПРЕДОЗИРАНЕ

Няма данни за наблюдавани случаи на предозирание с лизиноприл.



При прием на еднократна доза, многократно превишаваща терапевтичната, могат да се наблюдават изразена хипотензия и астения. Те могат да бъдат коригирани чрез вливане на физиологичен разтвор. Лизиноприл може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

АТС – код C09AA03

Лекарства действащи върху системата ренин–ангиотензин;

АСЕ – инхибитори, самостоятелно

5.1. Фармакодинамични свойства

Лизиноприл представлява синтетичен пептиден дериват, който се отнася към несулфхидрилните АСЕ–инхибитори за перорално приложение. Той е дългодействащ инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), поради което е ефективен при приложение един път дневно.

Оказва инхибиторно действие върху АСЕ (пептидил дипептидаза) в продължение на 36 часа, доказано при хора и експериментални животни.

Инхибирането на АСЕ предизвиква намаляване на продукцията на ангиотензин II, в резултат на което се понижава периферното съдово съпротивление и секрецията на алдостерон. Както и другите АСЕ–инхибитори, лизиноприл предизвиква понижаване нивото на натриеви йони и повишаване на калий. Нивото на калий може да бъде повишено до 0,1 mEq/L в по-вечето случаи, като при отделни пациенти (до 4%) това повишение може да бъде до 0,5 mEq/L.

Антихипертензивното действие на лизиноприл може да бъде обусловено и от способността му да оказва влияние върху адренергични рецептори индиректно. Както и другите АСЕ–инхибитори, той може да намали мембранный пермеабилитет на натрий на ниво бъбречни тубули.

Също така, вероятно, той оказва влияние върху брадикинина и други кинини, тъй като притежава структурно сходство с кининаза, ензим участващ в разграждането на брадикинина. По този начин се натрупва брадикинин, който оказва изразено вазодилатиращо и намаляващо адхезията и агрегацията на тромбоцитите действие.



Намаляването нивата на ангиотензин II от лизиноприл при сърдечна недостатъчност води до премахване на компенсаторния венозния и артериалния вазоспазм, в резултат на което се подобрява хемодинамиката. Положителните хемодинамични промени при сърдечната недостатъчност се изразяват в следното: понижение на периферното съдово съпротивление; понижение на артериално налягане и налягане на пълнене на лявата и дясната камера; намаляване на белодробния застой; намаляване на теледиастолния и телесистолния обем на лявата камера; повишение на фракцията на изтласкване на лявата камера; подобрене на тъканната перфузия; повишение на ударния обем и сърдечния дебит.

Неврохормоналните и метаболитните промени под влиянието на лизиноприл включват понижение нивата на норадреналин, вазопресин, алдостерон и повишение нивото на калий.

Увеличаването на количеството на брадикинина от своя страна, води до освобождаване на големи количества азотен окис (NO) - свързан с ендотела вазодилататор.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Резорбция

При перорално приложение лизиноприл се резорбира сравнително бавно и непълно. Приблизително 25% до 30% от приетата еднократна доза се резорбира, но съществуват значителни индивидуални различия при отделните пациенти. Така, при пациенти със сърдечна недостатъчност резорбцията е по-ниска и може да бъде само 15% от приетата доза.

Лекарството се резорбира в неговата активна форма, поради което не е необходимо превръщането му в активна в черния дроб.

Храната не оказва съществено влияние върху обема на неговата резорбция.

При пациенти със сърдечна недостатъчност клас II – IV по NYHA абсолютната бионаличност на препарата е 16%.

Разпределение

След приложение на еднократна доза перорално максималната плазмена концентрация (C_{max}) се наблюдава между 6 - 7 час. Известно изместване



на времето на появата на пика на максималната плазмена концентрация се наблюдава при пациенти с остър инфаркт на миокарда.

Няма данни за свързването на лизиноприл с плазмени протеини, освен с ангиотензин-конвертиращия ензим.

В незначителни количества преминава хематоенцефалната бариера, което няма клинично значение.

Само в експериментални проучвания е установено, че лизиноприл преминава плацентарната бариера и се екскретира в кърмата.

При многократно приложение време на полуелиминиране (време на плазмения полуживот) на лизиноприл е приблизително 12 – 13 часа.

Метаболизъм

Лизиноприл не се метаболизира и се екскретира в непроменен вид.

Екскреция

Екскретирането се осъществява основно чрез бъбреците в непроменен вид, като само при значително нарушена бъбречна функция (при обем на гломерулна филтрация по-нисък от 30ml/min) се установяват клинично значими промени в неговата екскреция.

Същевременно, при значителни нарушения на бъбречните функции може да се наблюдава повишаване на плазмените концентрации на лизиноприл, което може да има съществено клинично значение.

При пациенти в старческа възраст се наблюдават почти два пъти по-високи плазмени концентрации и AUC в сравнение с тези показатели при млади пациенти при приложение на лизиноприл в една и съща еднократна доза.

Лизиноприл може да се отдели чрез хемодиализа.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

В експериментални изследвания върху мишки, плъхове и зайци при въвеждането на лизиноприл в дози, превишаващи многократно терапевтичните, не са установени тератогенни ефекти.

Въпреки това, лизиноприл както и другите ACE – инхибитори, може да доведе до увреждане на плода, изразяващо се в хипотензия, неонатална



хипоплазия на черепа, анурия, обратима или необратима бъбречна недостатъчност и смърт.

Изпитванията върху животински модели не са показали наличието на канцерогенност и мутагенност при приложение на лизиноприл в дози, многократно превишаващи терапевтичните.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества в mg/таблетка

За таблетки Lisinopril 5 mg

Microcrystalline cellulose	38,56
Mannitol	35,00
Maize starch	35,00
Hypromellose	2,00
Silica colloidal anhydrous	1,00
Magnesium stearate	3,00

За таблетки Lisinopril 10 mg

Microcrystalline cellulose	42,97
Mannitol	35,00
Maize starch	35,00
Hypromellose	2,30
Silica colloidal anhydrous	1,00
Magnesium stearate	3,00
Yellow Iron oxide	0,13

За таблетки Lisinopril 20 mg

Microcrystalline cellulose	49,55
Mannitol	39,00
Maize starch	40,00
Hypromellose	2,50
Silica colloidal anhydrous	1,00
Magnesium stearate	3,00



Talk	3,00
Yellow Iron oxide E172	0,05
Red Iron oxide E172	0,10

6.2. Физико – химични несъвместимости

Не са установени

6.3. Срок на годност

2 /две/ години

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява на сухи и защитени от пряка слънчева светлина места при температура под 25°C.

6.5. Данни за опаковка

Таблетки, съдържащи 5 mg, 10 mg, 20 mg лизиноприл всяка, се опаковат в блистери от PVC/алуминиево фолио по 3 блистера (30 таблетки) от всяка дозова форма в картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални указания за употреба на лекарството.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

УНИФАРМ АД, ул. Тр. Станоев №3

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО чл. 28 ЗЛАХМ

Няма регистрация.

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Няма

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Май, 2003 г.

