

RGD: 53645/E

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА  
НА ПРОДУКТА**

**DIROTON tablets 2.5 mg**

**ДИРОТОН таблетки 2.5 mg**



**1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

DIROTON tablets 2.5 mg  
ДИРОТОН таблетки 2.5 mg

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка съдържа 2.72 mg lisinopril dihydrate (еквивалентни на 2.5 mg lisinopril).

За помощните вещества, виж 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетки

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1. Терапевтични показания**

Артериална хипертония.

Спомагателна терапия на сърдечна недостатъчност.

**4.2. Дозировка и начин на приложение**

*Хипертония*

Началната доза за пациенти, които не са лекувани с други антихипертензивни лекарства, е 10 mg Диротон веднъж дневно сутрин. Дозировката може да се регулира в съответствие с повлияването на кръвното налягане. Обичайната поддържаща доза на Диротон е 20 mg веднъж дневно.

Развитието на оптималния ефект може да се прояви до 2-4 седмици. Дози над 40 mg не винаги водят до повишаване на ефекта, ето защо използването на комбинирано медикаментозно лечение също трябва да се има предвид. Ниска доза диуретик (например 12.5 mg хидрохлоротиазид) има адитивен ефект. Максималната доза лизиноприл, използвана в дългосрочни клинични изпитвания, е 80 mg дневно.

*Пациенти, лекувани с диуретици*

В случай, че пациентът предварително е лекуван с диуретик, приложението трябва да се спре 2-3 дни преди прилагането на Диротон, за да се избегне симптоматична хипотония. Ако това е невъзможно, началната доза на Диротон не бива да бъде по-висока от 5 mg.

Препоръчва се медицинско наблюдение след приема на първоначалната доза и след увеличаване дозата на Диротон или диуретика с оглед намаляване на риска от неконтролирана симптоматична хипотония. Наблюдението трябва да продължи до стабилизиране на кръвното налягане.

*Реновазална хипертония*

При реновазална хипертония или при пациенти с двустранна стеноза на реналните артерии, както и при стеноза на артерията на единствен бъбрек, първоначалното приложение на Диротон може да предизвика прекомерно силен ефект. Поради това се препоръчва

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-5455/14.06.02.	
621/28.05.02	<i>[Signature]</i>



намалена начална доза на Диротон от 2.5 mg. Поддържащата доза може да се титрира с постепенно увеличение.

Също така при други случаи на повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (пациенти със солева загуба с или без хипонатриемия, хиповолемични пациенти) се изисква особена предпазливост при прилагане на първата доза (виж също *реновасална хипертония, сърдечна недостатъчност*).

#### *Сърдечна недостатъчност*

Диротон може да се добави към терапията с диуретици или дигиталис. Началната доза е 2.5 mg сутрин. Дозировката трябва постепенно да се повишава до обичайната поддържаща доза от 5-10 mg дневно. Обикновено не се препоръчват дози над 20 mg дневно.

#### *Дозировка при бъбречна недостатъчност*

Съобразявайки се с пътя на елиминиране на Диротон през бъбреците, дозировката при пациенти с нарушена бъбречна функция трябва да се определя съобразно креатининовия клирънс.

Креатининов клирънс (ml/min)	Начална доза (mg/дневно)
$\leq 70 > 30$ ml/min	5 - 10 mg
$\leq 30 \geq 10$ ml/min	2.5 - 5 mg
$< 10$ ml/min (вкл. пациенти на диализа)	2.5 mg

Дозировката може да бъде титрирана над тази според повлияването на кръвното налягане, но никога не трябва да превишава максимума от 40 mg.

#### *Дозировка при пациенти в старческа възраст*

Въпреки че не са наблюдавани съществени различия относно повлияване на кръвното налягане и наличие на нежелани реакции при млади пациенти и в старческа възраст, се препоръчва повишено внимание при избор на дозировка за възрастни пациенти, защото при тях еквивалентна доза Диротон води до по-високо серумно ниво и увеличава площта под кривата на съотношението плазмена концентрация/време (AUC).

### 4.3. Противопоказания

Известна *свръхчувствителност* към лизиноприл.

*Ангионевротичен оток*, индуциран от някой друг ACE-инхибитор, в анамнезата на пациента.

*Бременност*: Подобно на други ACE-инхибитори, лизиноприл може да причини малформации на плода (фетопатии), поради което приложението му по време на бременност е противопоказано.

*Кърмене*: Според данни от експерименти с животни, лизиноприл преминава в майчиното мляко, поради което не се препоръчва да се прилага при кърмачки.



*Приложение при деца:* Няма достатъчно налични данни.

#### **4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

##### *Ангиоедем*

Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса са наблюдавани при пациенти, лекувани с ACE-инхибитори, в това число лизиноприл.

В такива случаи приложението на Диротон трябва незабавно да се прекрати и да се осигури подходяща терапия и наблюдение на пациента до пълното и трайно изчезване на проявилите се белези и симптоми. В случай на ограничен оток само на лицето и устните, състоянието може да се възстанови без лечение, макар че могат да се използват антихистаминови средства за облекчаване на симптомите.

Ангиоедем, съчетан с оток на ларинкса, може да бъде фатален. Когато е налице ангажиране на езика, глотиса или ларинкса, причиняващо обструкция на дихателните пътища, трябва незабавно да се проведе подходяща терапия, напр. подкожно прилагане на разтвор на епинефрин 0.3 до 0.5 mg и/или да се предприемат необходимите мерки за освобождаване на дихателните пътища. Пациенти с анамнестични данни за ангиоедем, несвързан с терапия с ACE-инхибитори, могат да бъдат изложени на повишен риск от развитие на ангиоедем при лекуване с ACE-инхибитор.

##### *Хипотония*

Екссивна хипотония рядко е наблюдавана при неусложнени хипертоници, но е възможна последица от използването на Диротон при пациенти със солев или обемен дефицит, както и при тези, които са лекувани с мощни диуретици или са на хемодиализа.

Екссивна хипотония е наблюдавана при пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност с или без придружаваща бъбречна недостатъчност и може да протече с олигурия и/или прогресивна азотемия, както и рядко с остра бъбречна недостатъчност, дори смърт. Поради възможност за рязък спад на кръвното налягане при тези пациенти, терапията трябва да започне под много стриктно лекарско наблюдение. Такива пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани в продължение на първите две седмици от лечението, както и при повишаване на дозата на Диротон и/или диуретика.

Подобно поведение се прилага и при пациенти с ИБС или мозъчно-съдова болест, при които прекомерно спадане на кръвното налягане може да причини миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

В случай на поява на хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и ако е необходимо, да се направи интравенозна инфузия на водно-солев разтвор (физиологичен серум). Преходна хипотонична реакция, преминаваща след венозна инфузия и нормализиране на циркулиращия обем, не е противопоказание за понататъшно лечение в адекватна дозировка, която не създава рискове за пациента.



### *Неутропения и агранулоцитоза*

Друг АСЕ-инхибитор — каптоприл е известен като причина за агранулоцитоза и потискане на костния мозък, което е рядкост при неусложнени пациенти, но е по-често при пациенти с нарушена бъбречна функция и особено при тези със системни колагенози.

Налице са данни за редки случаи на неутропения и потискане на костния мозък, при които не може да се изключи причинна връзка с лизиноприл. Поради това е необходим периодичен контрол на броя на левкоцитите при пациенти със системни колагенози и бъбречни заболявания.

### *Нарушена бъбречна функция*

Като последствие от инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система са възможни промени в бъбречната функция на някои предразположени индивиди. При пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция е в зависимост от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с АСЕ-инхибитори, включително Диротон, може да протече с олигурия и/или прогресивна азотемия, както и рядко с остра бъбречна недостатъчност, дори смърт.

При хипертоници с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия може да настъпи повишение на кръвната урея и серумния креатинин. Опитът с други АСЕ-инхибитори показва, че тези повишения обикновено са реверзибилни след преустановяването на Диротон и/или провеждане на диуретична терапия. При такива пациенти бъбречната функция трябва да бъде контролирана в продължение на първите няколко седмици от лечението.

Някои хипертоници с предполагаема предшестваща бъбречно-съдова болест могат да получат повишение на азотните тела в кръвта, обикновено незначимо и преходно, особено ако Диротон се прилага едновременно с диуретик. Това се появява по-често при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция. При тях може да се наложи намаляване на дозата на Диротон и/или преустановяване на диуретичната терапия. Оценката на пациент с артериална хипертония трябва винаги да включва уточняване на бъбречната функция.

### *Пациенти на хемодиализа*

Има съобщения за случаи на анафилактични реакции при пациенти на диализа, лекувани едновременно с АСЕ-инхибитор. По време на лечението с Диротон не се препоръчва хемодиализа и хемофилтрация през polyacrylnitril-methallylsulfonat-високо-пропускливи мембрани (напр. AN 69). При такива пациенти трябва внимателно да се разгледа възможността за използване на различен тип диализна мембрана или антихипертензивно лекарство от друг клас.

### *Хиперкалиемия*

При клиничните изпитания хиперкалиемия (ниво на серумния калий по-високо от 5.7 mEq/l) възниква в приблизително 2.2% от пациентите с хипертония и при 4% от тези със застойна сърдечна



недостатъчност. В повечето случаи това са единични стойности, които спонтанно се нормализират, въпреки продължаването на терапията. Хиперкалиемията е била причина за преустановяване на терапията в приблизително 0.1% от пациентите с артериална хипертония. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, захарен диабет, едновременна употреба на калий-задържащи диуретици, калиеви препарати и/или калий-съдържащи заместители на готварска сол, които трябва да се употребяват предпазливо, както изобщо, така и в комбинация с Диротон.

#### *Кашлица*

Съобщава се за кашлица, свързана с лечението с ACE-инхибитори. Типично за кашлицата е, че тя е непродуктивна, продължителна и изчезва след преустановяване на лечението. Кашлицата, свързана с лечението с Диротон, трябва да се разглежда като част от диференциалната диагноза.

#### *Хирургия и анестезия*

Като следствие от механизма на действие на Диротон, е възможно да се блокира вторично образуването на ангиотензин II в отговор на компенсаторното освобождаване на ренин при пациенти, подлежащи на големи хирургични интервенции или по време на анестезия със средства, които могат да доведат до хипотония.

Ако настъпи хипотония и има подозрение, че се дължи на този механизъм, може да бъде коригирана с увеличаване на обема.

#### *Бъбречна недостатъчност*

Бъбречната функция трябва да се прецени преди започване на лечение с Диротон.

### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

#### *Предупреждения за употреба*

##### **1. Диуретици**

Когато към терапията на пациенти, приемащи Диротон, се включи диуретик, антихипертензивният ефект обикновено се засилва. Пациенти, които вече са на диуретично лечение и по-специално, когато е започнато наскоро, могат понякога да имат рязък спад на кръвното налягане след добавяне на Диротон.

Възможността за хипотензивни ефекти на Диротон може да бъде сведена до минимум, ако се преустанови лечението с диуретик, или ако се повиши приема на сол в началото на лечението с Диротон. Ако е необходимо да се продължи лечението с диуретик, се започва терапия с намалена доза Диротон и се провежда внимателно медицинско наблюдение след първоначалния прием.

Когато се добави диуретик към терапията на пациент, вече приемащ Диротон, обикновено се наблюдава засилване на антихипертензивния ефект.

Изследвания върху лизиноприл в комбинация с диуретици показват, че дозата на ACE-инхибитора може да се намали, когато се прилага едновременно с диуретик.



## 2. Други средства

*Индометацин* може да намали антихипертензивната ефективност на Диротон при едновременно приложение.

Лизиноприл е прилаган едновременно с *нитрати* и/или *дигоксин* без данни за наличие на клинично значими неблагоприятни взаимодействия.

Както и при други лекарства, които елиминират натрий, отделянето на *литий* може да бъде понижено. По тази причина се съобщава за литиева токсичност при пациенти, едновременно приемащи литий с лекарства, които предизвикват отделяне на натрий, в това число ACE-инхибитори. Литиевата токсичност обикновено е преходна и изчезва след прекратяване приема на литий и ACE-инхибитор. Ако Диротон се прилага едновременно с *литий*, се препоръчва често проследяване на серумното ниво на лития.

При едновременно приложение на лизиноприл с пропранолол или *хидрохлоротиазид* не настъпват клинично значими фармакологични взаимодействия.

## 3. Серумен калий

Въпреки че, според клинични проучвания, серумният калий се задържа обикновено в нормални граници, в някои случаи възниква хиперкалиемия. Рискови фактори за развитие на хиперкалиемия са бъбречна недостатъчност, захарен диабет и едновременна употреба на калий-задържащи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварска сол.

Употребата на калиеви добавки, калий-задържащи диуретици или калиева сол, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, може да доведе до значително повишение на серумния калий. Ако приложението на Диротон едновременно с някои от изброените продукти се прецени като необходима, те трябва да се използват предпазливо с чест контрол на серумния калий. Ако Диротон се прилага с калий-губещ диуретик, индуцираната от диуретика хипокалиемия може да се компенсира.

## 4.6. Бременност и кърмене

### *Бременност*

ACE-инхибиторите могат да причинят увреждане и смърт на плода, когато се прилагат при бременни жени. Ако се установи бременност в хода на лечение с Диротон, то трябва да се прекрати възможно най-бързо.

Употребата на ACE-инхибитори, особено по време на второто и третото тримесечие на бременността, е свързана с увреждане на плода и новороденото, включващо хипотония, хипоплазия на черепа, анурия, обратима или необратима бъбречна недостатъчност и смърт. Съобщава се също така и за олигохидрамнион, вероятно вследствие на понижена бъбречна функция на плода. В такива случаи олигохидрамнион се съчетава с контрактури на крайниците на плода, черепно-лицева деформация и развитие на хипоплазия на белия дроб. Има съобщения за преждевременно или забавено интраутеринно



развитие и отворен дуктус артериозус, въпреки че не е съвсем ясно дали тези явления се дължат на приема на АСЕ-инхибитор.

Тези неблагоприятни ефекти изглежда не са резултат от интраутеринното излагане на плода под действието на АСЕ-инхибитор, което е ограничено в първото тримесечие. Майки, чиито ембриони и фетуси са изложени под действието на АСЕ-инхибитори само през първото тримесечие, трябва да бъдат информирани за това. Въпреки това, когато пациентката забременее, лекарят трябва да прекрати приложението на Диротон максимално бързо.

Новородени с анамнеза за интраутеринно излагане под действието на Диротон, трябва внимателно да бъдат изследвани за хипотония, олигурия и хиперкалиемия. Ако възникне олигурия, вниманието трябва да се насочи към нормализиране на кръвното налягане и бъбречна перфузия. Лизиноприл, който преминава през плацентата, се отстранява от циркулацията на новороденото чрез перитонеална диализа с известен клиничен успех, а теоретично може да бъде отстранен чрез обменно кръвопреливане за овладяване на хипотонията и/или заместване на увредената бъбречна функция.

Не е отбелязан тератогенен ефект на лизиноприл при опити върху бременни плъхове, мишки и зайци. На база mg/kg използваните дози са били 625 пъти по-високи при мишките, 188 пъти по-високи при плъховете и 0.6 пъти - при зайците, в сравнение с максималната препоръчвана доза за хора.

#### *Употреба по време на кърмене*

Мляко от кърмещи плъхове съдържа радиоактивни следи от прилагането на белязан с <sup>14</sup>C лизиноприл. Преминването на лизиноприл в майчиното мляко и ефектите му върху кърмачето не са изследвани. По тази причина се препоръчва спиране на приема на Диротон по време на кърмене, или въздържане от кърмене, когато се прилага.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Способността за шофиране може да бъде повлияна индивидуално, особено в началото на лечението.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Най-честите клинични нежелани реакции в контролирани опити с лизиноприл са: замаяване (6.3%), главоболие (5.3%), отпадналост (3.3%), диария (3.2%), симптоми от горните дихателни пътища (3%) и кашлица (2.9%), като всичките са били по-чести, отколкото в плацебо групата. В най-голямата си част неблагоприятните реакции са били леки и преходни по същество. Преустановяване на терапията се е наложило при 6% от пациентите.

#### *Общи*

Анафилактични реакции, гръден дискомфорт, треска, зачервяване, физическо неразположение, отпадналост, астения.

#### *Сърдечно-съдови*

При високорискови пациенти със солев дефицит и/или дехидратация (напр. вследствие диуретично лечение), също така при пациенти със





сърдечна недостатъчност, тежка или ренална хипертония, може да възникне ексесивна хипотония или ортостатизъм, особено в началото на лечението.

Има единични съобщения за ангина пекторис, миокарден инфаркт, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение или мозъчно-съдов инцидент, които са възможни вторично вследствие рязък спад на артериалното налягане. Други свързани случаи: ортостатична хипотония, тахикардия, палпитации, ритъмни нарушения, освен това по време на лечение с лизиноприл рядко са наблюдавани периферни отоци и васкулит.

#### *Уро-генитални*

При хипертоници с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии е възможна появата на повишени стойности на кръвната урея и серумния креатинин. При някои пациенти с предполагаеми предшестващи бъбречно-съдови заболявания се наблюдават подобни изменения, обикновено леки и преходни, особено ако лизиноприл е прилаган едновременно с диуретик. В единични случаи е отбелязана поява на олигурия, прогресивна азотемия, остра бъбречна недостатъчност, протеинурия.

#### *Респираторни*

Има съобщения за случаи на кашлица, назална конгестия, бронхит, понякога диспнея, синусит, рядко бронхоспазъм, глосит. Съобщава се също за еозинофилен инфилтрат на белите дробове с алергичен механизъм (еозинофилна пневмония), свързан с прилагането на АСЕ-инхибитори, между които лизиноприл.

#### *Ангиоедем*

Има данни за поява на ангиоедем с честота 0,1% при пациенти, приемащи лизиноприл. Ангиоедем, съчетан с оток на ларинкса, може да бъде с фатален изход. Ако възникне ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса, незабавно трябва да се преустанови лечението с лизиноприл и да се предприеме адекватна терапия.

#### *Храносмилателни*

Сухота в устата. В някои случаи се съобщава за поява на диспепсия, гадене, коремна болка, в редки случаи повръщане, диария, запек, флатуленция, загуба на апетит. Има също съобщения за панкреатит, хепатит (хепатоцелуларна или холестатична жълтеница), илеус по време на прилагане на АСЕ-инхибитори.

#### *Кожни*

Екзантем, в редки случаи уртикария, сърбеж, изпотяване, фотосенсибилизация.

#### *Хематологични*

Редки случаи на леко намаление на хематокрита, хемоглобинвата концентрация, неутропения, тромбоцитопения и потискане на костния мозък.



#### *Неврологични/Психиатрични*

Депресия, сънливост, безсъние, нервност, психична обърканост, периферна невропатия (парестезия, гизестезия), нарушено (замъглено) зрение. Намалено либидо, световъртеж, шум в ушите.

Докладван е и комплекс от симптоми, който включва позитивни антинуклеарни антитела, ускорена СУЕ, артралгия или артрит, миалгия, треска, васкулит, левкоцитоза, еозинофилия, фотосенсибилизация, обрив и др. дерматологични прояви.

#### **Променни в лабораторните показатели**

##### *Серумни електролити*

Хиперкалиемия, хипонатриемия. Обратимо леко повишение на кръвната урея и серумния креатинин е наблюдавано при малка част от пациентите, лекувани само с лизиноприл. Повишението е по-обичайно при пациенти, приемащи едновременно и диуретици, както и при пациенти със стеноза на реналните артерии, а освен това при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност и захарен диабет.

##### *Чернодробни тестове*

Рядко настъпва повишение на чернодробните ензими и/или серумния билирубин.

#### **4.9. Предозиране**

Пероралната летална доза LD<sub>50</sub> на лизиноприл е по-висока от 20 g/kg за мишки и плъхове. В случай на предозиране усилията трябва да бъдат насочени към неутрализиране на циркулаторните ефекти (очаквана хипотония) и на второ място запазване на електролитния баланс.

Обичайно лечението се изразява в интравенозна инфузия на водно-солеви разтвори. Елиминирането на Диротон може да бъде подпомогнато от хемодиализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

ATC код: C09A A03

#### ***Механизъм на действие***

Лизиноприл инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) при човека и животните. ACE е пептидил-дипептидаза, която катализира превръщането на ангиотензин I във вазопресорната субстанция ангиотензин II. Ангиотензин II стимулира също така алдостероновата секреция от кората на надбъбрека. Инхибирането на ACE предизвиква намаление на плазмения ангиотензин II, което води до понижаване на вазопресорната активност и до намалена алдостеронова секреция. Последната може да предизвика леко повишение на серумния калий. При хипертоници с нормална бъбречна функция, лекувани с лизиноприл като монотерапия в продължение на повече от 24 седмици, средното повишение на серумния калий е приблизително 0.1 mEq/l; приблизително 15% от пациентите обаче са имали повишение повече от 0.5 mEq/l и около 6% - понижаване



повече от 0.5 mEq/l. В същото проучване пациенти, лекувани с лизиноприл и хидрохлоротиазид за повече от 24 седмици, са имали средно понижено на серумния калий от 0.1 mEq/l; около 4% от пациентите са имали повишение над 0.5 mEq/l, а около 1.2% са били с понижено, по-голямо от 0.5 mEq/l.

АСЕ е индентичен на кининазата, ензим, който разгражда брадикинина. Преценката за ролята на повишените нива на брадикинина, който е мощен съдоразширяващ пептид, в терапевтичните ефекти на Диротон, изисква по-нататъшни изследвания.

Въпреки убеждението, че механизмът на понижено на артериалното налягане от лизиноприл се дължи главно на потискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лизиноприл има хипотензивен ефект дори при нискоренинови хипертоници. Независимо, че Диротон има антихипертензивен ефект при всички раси, хипертоници от черната раса (обикновено нискоренинова популация) имат по-ниско средно ниво на повлияване от монотерапия, в сравнение с другите раси. Едновременно приложение на Диротон и хидрохлоротиазид допълнително понижава артериалното налягане при пациенти от черната раса и останалите раси, вследствие на което расовата разлика в степента на повлияване се заличава.

### **Фармакодинамика**

Приложението на Диротон при хипертоници предизвиква понижено на кръвното налягане в легнало и право положение почти в еднаква степен, без да причинява компенсаторна тахикардия. Ортостатизъм обикновено не се наблюдава, въпреки че може да настъпи и трябва да бъде предпологан при пациенти с обемен и/или солев дефицит. Когато се прилага заедно с тиазидни диуретици, ефектите на понижено на артериалното налягане от двете лекарства се увеличават.

При повечето пациенти началото на антихипертензивната активност може да се наблюдава един час след пероралния прием на индивидуалната доза лизиноприл, като максималната ефективност се достига около шестия час. Въпреки че антихипертензивен ефект се наблюдава 24 часа след приетата еднократна дневна доза, според някои изследвания средният ефект е по-постоянен и значително по-изразен при дози от 20 mg или повече, отколкото при по-ниски дозировки. При всички изследвани дозировки обаче, средният антихипертензивен ефект е бил значително по-слаб 24 часа след приема, отколкото 6 часа след него. При някои пациенти достигането до оптимално понижено на артериалното налягане може да изисква 2-4 седмици продължителност на лечението.

Антихипертензивните ефекти на Диротон не отслабват при продължителна терапия. Внезапното спиране на лизиноприл не е свързано с бързо покачване на кръвното налягане или значително повишение в сравнение с нивото му преди началото на лечението.

Понижението на артериалното налягане настъпва по-бързо и е по-значително при пациенти, лекувани с по-високи дози лизиноприл. Диротон има сходна ефективност и нежелани реакции при по-млади и по-възрастни пациенти.



## 5.2. Фармакокинетични свойства

### **Абсорбция**

Лизиноприл се абсорбира от стомашно-чревния тракт в непроменена форма и достига максимална серумна концентрация около 6 часа след приема. Средно 29-50% от перорално приложената доза лизиноприл е системно налична. Бионаличността на лизиноприл е еквивалентна при лица на гладно и след нахранване.

### **Разпределение**

Лизиноприл не се свързва с плазмените протеини.

### **Елиминиране**

В най-голяма степен перорално приложената доза лизиноприл се отделя непроменена в урината и фецеса. Елиминирането на лизиноприл от плазмата е многофазно. Голямата част от лекарството се отделя през ранната фаза, която се следва от продължителна крайна фаза на ниска концентрация с плазмен полуживот около 30 часа, до приключването на която продължава да съществува във формата на стабилна връзка с АСЕ. Ефективният плазмен полуживот на лизиноприл е 12.6 часа, а постигането на постоянна стабилна концентрация е в рамките на 3 дни при еднократно дневно приложение, но това не води до кумулация.

### **Ефекти на възрастта и болестните състояния върху фармакокинетиката**

#### **Възраст**

Възрастта не оказва влияние върху абсорбцията. Максималната серумна концентрация обаче е по-висока при пациенти в старческа възраст и следователно бъбречния клирънс на лизиноприл е по-нисък в тази група, корелирайки с клирънса на лизиноприл.

#### **Бъбречни увреждания**

Нарушената бъбречна функция е свързана с повишени серумни концентрации на лизиноприл, удължаване на времето за постигане на максимални серумни нива, намаление степента на екскреция и отделяне на лизиноприл през бъбреците.

Следователно се препоръчва промяна на дозировката (намаляване на дозата или честотата на приема), което е необходимо при пациенти с бъбречна недостатъчност (виж Дозировка и начин на приложение).

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на лизиноприл е ниска при плъхове и мишки, като еднократна перорална доза от 6000 mg/kg не причинява смърт или промени в патоанатомичната картина. Пероралната LD<sub>50</sub> на лизиноприл при мишки и плъхове е по-висока от 20 g/kg.

В подостри опити са прилагани дози от 3 до 1000 mg/kg дневно върху кучета. Дози, по-високи или равни на 30 mg/kg дневно лизиноприл са довели до подчертани симптоми на смущение на бъбречната функция. Наблюдавани са повишени нива на уреята и креатинина на 2-та и 4-та седмица, а в бъбреците са открити увреждания от мин дилатация и дегенерация на тубулите.



Доза от 1000 mg/kg дневно не причинява смърт, но предизвиква критично състояние при някои от животните. Екстремно високи дози водят до кръвене от стомашно-чревния тракт.

Не са установени данни за канцерогенност при продължително приложение на лекарството върху мишки и плъхове.

Фертилитетът и репродуктивната способност на плъхове не са повлияни от лизиноприл. При прилагане обаче върху бременни плъхове и зайци е установена фетотоксичност и смърт на плода в отделни случаи. Този ефект е сходен с ефекта на други ACE-инхибитори, като каптоприл и еналаприл.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Magnesium stearate, talc, maize starch, mannitol, calcium hydrogen phosphate

### **6.2. Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

3 години

### **6.4. Специални препоръки за съхранение**

Няма специални условия за съхранение.

### **6.5. Данни за опаковката**

Лакирано, напечатано твърдо алуминиево фолио и твърдо PVC фолио за блистер.

Блистерът съдържа 14 таблетки. Две блистерни ленти са опаковани в съваема картонена кутия.

### **6.6. Препоръки при употреба/манипулиране**

Няма специални изисквания.

## **7. ИМЕ И АДРЕС НА НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gedeon Richter Ltd.

1103 Budapest X., Gyomroi ut 19-21., Hungary

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**



**9. ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ  
ПРОДУКТ**

-

**10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА**

23 юни 2000

