

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Линиприл 5 mg таблетки  
Linipril 5 mg tablets

Линиприл 10 mg таблетки  
Linipril 10 mg tablets

Линиприл 20 mg таблетки  
Linipril 20 mg tablets

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Код на Про. №	20030467/68/69
Разрешение №	BG/MAMb-53195-8
Срок на валидност №	01.02.2021

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа лизиноприл дихидрат (*lisinopril dihydrate*), еквивалентен на 5 mg, 10 mg или 20 mg лизиноприл.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Линиприл 5 mg - бели, кръгли, плоски, 8 mm, с делителна черта от двете страни.

Линиприл 10 mg – бледорозови, кръгли, двойноизпъкнали, 7 mm, с делителна черта от едната страна.

Линиприл 20 mg – розови, кръгли, двойноизпъкнали, 9 mm, с делителна черта от едната страна.

Таблетките от 5, 10 и 20 mg могат да бъдат разделени на две равни дози.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Артериална хипертония.

В комплексната терапия на сърдечната недостатъчност.

Краткотрайно (6 седмично) лечение на остър миокарден инфаркт. Като допълнение към стандартната терапия при лечение на острия инфаркт на миокарда в първите 24 часа от началото му, при хемодинамично стабилни пациенти.

Бъбречни усложнения при захарен диабет. Лечение на бъбречно заболяване при хипертоници с диабет тип 2 и начална нефропатия.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Дозата трябва да се индивидуализира в зависимост от профила на пациента и отговора на артериалното налягане (вж. точка 4.4).

Препоръчва се следния дозов режим (освен при наличието на други съображения):



### Артериална хипертония

Линиприл може да се използва като монотерапия или в комбинация с други класове антихипертензивни продукти (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

### Начална доза

Препоръчителната начална доза при пациенти с хипертония е 10 mg веднъж дневно. При пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система (реновазална хипертония, недостиг на сол и/или течности, сърдечна декомпенсация, тежка хипертония) след приема на първата доза е възможно да възникне тежка хипотония. Началната доза при тези пациенти трябва да бъде 2,5 - 5 mg, еднократно сутрин и да се увеличава постепенно на всеки 3 - 4 седмици. Лечението при тях трябва да започва под лекарски контрол. По-ниска начална доза се препоръчва при пациенти с увредена бъбречна функция (вж. таблицата).

### Поддържаща доза

Обичайната поддържаща доза е 20 mg еднократно дневно. Ако за период от 2 до 4 седмици не се постигне желаният ефект, дозата може да бъде повишена до 40 mg, еднократно дневно. Използвани са и дози до 80 mg, но без да е установено повишаване на ефективността.

### Пациенти, лекувани с диуретици:

Предхождащото лечение с диуретици трябва да бъде преустановено 2 - 3 дни преди началното приложение на Линиприл, за да се избегне симптоматична хипотония. При пациенти, при които диуретичната терапия не може да бъде прекратена, началната дневна доза не бива да надвишава 5 mg, като е желателно медицинско наблюдение в хода на терапията до постигане на трайно стабилизиране на артериалното налягане.

### Дозировка при бъбречна недостатъчност:

Дозировката при пациенти с нарушена бъбречна функция се определя съобразно креатининовия клирънс.

**Таблица 1**

Креатининов клирънс (ml/min)	Начална доза (mg/дневно)
≤ 80 > 30 ml/min	5 - 10 mg
≤ 30 ≥ 10 ml/min	2,5 - 5 mg
< 10 ml/min (вкл. пациенти на диализа)	2,5 mg*

\* Дозата и/или броя на приемите трябва да се коригира в зависимост от отговора на артериалното налягане

Дозировката може да бъде титрирана над тази, но не бива да надвишава максимума от 40 mg дневно.

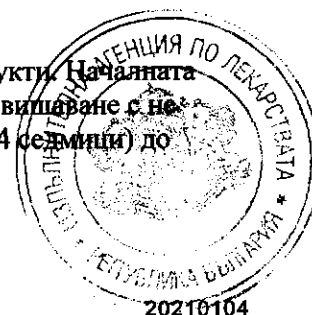
### Употреба при педиатрични пациенти с хипертония, на възраст от 6 до 16 години

Препоръчителната начална доза е 2,5 mg еднократно дневно при пациенти с тегло от 20 до 50 kg и 5 mg еднократно дневно при тегло ≥ 50 kg. Дозата трябва да бъде определена индивидуално, като максималната допустима доза за пациентите с тегло от 20 до 50 kg е 20 mg дневно, а за тези с тегло ≥ 50 kg е 40 mg дневно. Дози по-високи от 0,61 mg/kg (или над 40 mg) не са проучвани при педиатрични пациенти (вж. точка 5.1).

При деца с намалена бъбречна функция, трябва да се използва по-ниска начална доза или по-големи интервали при повишаване на дозата.

### В комплексната терапия на сърдечна недостатъчност

Прилага се едновременно с диуретици или дигиталисови лекарствени продукти. Началната терапевтична доза е 2,5 mg еднократно сутрин с последващо постепенно повишаване с не повече от 10 mg, за интервали не по-кратки от 2 седмици (препоръчително 4 седмици) до



достигане на ефект или до максимална доза от 35 mg дневно. Обичайната поддържаща доза е 5 - 20 mg дневно.

При пациентите с повишен риск (с тежка или нестабилизирана сърдечна недостатъчност или тези получаващи високи дози вазодилататори или бримкови диуретици, или при систолно артериално налягане < 90 mmHg), терапията с лизиноприл трябва да стартира в болнично заведение под стриктно медицинско наблюдение

#### *Остър инфаркт на миокарда при хемодинамично стабилни пациенти*

За лечение на остър инфаркт на миокарда Линиприл трябва да се прилага, като допълнение към стандартната терапия с тромболитици, аспирин и бета-блокери, включително заедно със симптоматично прилагани нитрати.

#### Начална доза (в първите 3 дни след инфаркта)

При хемодинамично стабилни пациенти (сistolно АН над 100 mmHg), лечението може да започне в първите 24 часа от началото на инфаркта. Първата доза трябва да е 5 mg Линиприл, последвано от 5 mg след 24 часа, 10 mg след 48 часа, след което по 10 mg един път дневно. Пациентите с ниско систолно артериално налягане (по-ниско от 120 mmHg) в началото на лечението или през първите 3 дни след началото на инфаркта, трябва да бъдат третирани с по-ниска доза – 2,5 mg.

#### Поддържаща доза

Поддържащата доза е 10 mg еднократно дневно. При наличие на хипотония (сistolно АН под 100 mmHg), поддържащата дневна доза трябва да бъде максимално 5 mg с редукция при нужда до 2,5 mg. Ако хипотонията персистира (сistolно АН под 90 mmHg за повече от 1 час), въпреки намаляване на дозата до 2,5 mg на ден, лечението с Линиприл трябва да се преустанови.

Лечението трябва да продължи 6 седмици, след което състоянието на пациента трябва да бъде преоценено. Пациентите с прояви на сърдечна недостатъчност трябва да продължат лечението.

#### *Бъбречни усложнения при захарен диабет*

При хипертоници с диабет тип 2 и начална нефропатия, дозата е 10 mg еднократно дневно, която при необходимост може да се повиши до 20 mg еднократно дневно, за да се достигне диастолно артериално налягане в седнало положение под 90 mmHg.

В случаите на увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 80 ml/min), началната доза на Линиприл трябва да се коригира в зависимост от креатининовия клирънс на пациента.

#### *Дозировка при пациенти с чернодробна дисфункция*

Тъй като лизиноприл не се метаболизира в черния дроб, при тези пациенти не се налага корекция на дозата.

#### *Педиатрична популация*

Има ограничен опит по отношение на ефикасността и безопасността при приложение на деца с хипертония, на възраст > 6 години и никакъв опит при останалите показания (вж. точка 5.1). Не се препоръчва употребата на лизиноприл при деца с диагнози различни от хипертония.

Лизиноприл не се препоръчва при деца на възраст под 6 години или при деца с тежко увредена бъбречна функция (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точка 5.2).

#### *Дозировка при пациенти в старческа възраст (над 65 години)*

Въпреки че не са наблюдавани съществени различия по отношение на ефекта и появата на нежелани реакции е необходимо повишено внимание при определяне на дозата за лечение на пациенти в старческа възраст, поради установеното по-често увреждане на бъбречната функция, което налага коригиране на дозата според Таблица 1.

#### *Дозировка при пациенти с трансплантиран бъбрек*

Няма опит по отношение приложението на Линиприл при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. Поради това не се препоръчва лечение на такива пациенти с Линиприл.



### Начин на приложение

По лекарско предписание. Таблетките Лизиноприл са за перорално приложение и могат да се приемат независимо от приема на храна с достатъчно количество течност. Таблетките трябва да се приемат еднократно дневно, за предпочитане по едно и също време, всеки ден.

### 4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към лизиноприл или към някое от помощните вещества на продукта, (изброени в точка 6.1) или към други ACE-инхибитори.
- Анамнеза за ангионевротичен едем, получен при предхождаща терапия с ACE-инхибитори.
- Вроден или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на Лизиноприл с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Това лекарство не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

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

#### *Симптоматична хипотония*

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при неусложнени пациенти с хипертония. При пациенти с хипертония, лекувани с лизиноприл, хипотония настъпва при обемен дефицит - терапия с диуретици, диета с ограничение на солта, пациенти на хемодиализа, при диария и повръщане или при тежка ренин-зависима хипертония (вж. точки 4.5 и 4.8).

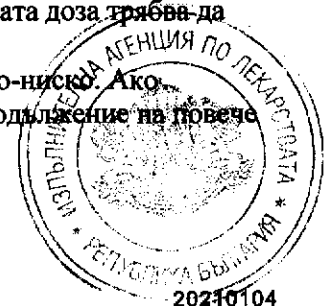
Симптоматична хипотония е наблюдавана при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност с или без придружаваща бъбречна недостатъчност. Тя е по-вероятно да се прояви при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, поради ролята на високите дози бримкови диуретици, хипонатриемията или функционално бъбречно увреждане. При пациенти с висок риск от симптоматична хипотония, началото на терапията и приспособяването на дозата трябва да се наблюдават. Това се прилага и при пациенти с исхемия или мозъчно-съдова болест, при които ексцесивно спадане на кръвното налягане може да причини миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

Ако настъпи хипотония пациентът трябва да се постави в хоризонтално положение и при нужда да се приложи интравенозно физиологичен разтвор. Преходна хипотонична реакция не е противопоказание за продължаване на лечението с лизиноприл в адекватна доза след като кръвното налягане веднъж се е повишило при увеличаване на обема течности.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, то може да спадне допълнително при лечението с лизиноприл. Този ефект е очакван и не винаги е причина за спиране на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична е необходимо намаляване на дозата или прекратяване на приема на продукта.

#### *Хипотония при остър миокарден инфаркт*

Не трябва да се започва лечение с лизиноприл при пациенти с остър миокарден инфаркт, ако съществува риск от възникване на допълнителни сериозни хемодинамични усложнения след лечението с вазодилататор. Това са пациенти със систолно артериално налягане 100 mmHg или по-ниско или в кардиогенен шок. През първите 3 дни след инфаркта дозата трябва да се понижи, ако систолното налягане е 120 mmHg или по-ниско. Поддържащата доза трябва да бъде редуцирана до 5 mg или временно до 2,5 mg ако систолното налягане е 100 mmHg или по-ниско. Ако хипотонията персистира (сistolно артериално налягане < 90 mmHg в продължение на повече от 1 час), приемът на лизиноприл трябва да бъде преустановен.



### *Стеноза на аортната и митралната клапа и хипертрофична кардиомиопатия*

Както и другите АСЕ-инхибитори, лизиноприл трябва да се прилага с внимание при пациенти с митрална клапна стеноза и обструкция на изходния кръвоток на лява камера, като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия..

### *Нарушена бъбречна функция*

В случаите на нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс < 80 ml/min), началната доза на лизиноприл трябва да се коригира в зависимост от креатининовия клирънс на пациента (вж. Таблица 1 в точка 4.2.) и в зависимост от отговора на пациента спрямо лечението. Необходимо е рутинно проследяване на стойностите на калий и креатинин при тези пациенти.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, появилата се хипотония след началото на лечението с АСЕ-инхибитори може да доведе до по-нататъшно увреждане на бъбречната функция. В такива случаи е докладвана остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима.

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на единствен бъбрек, които са лекувани с АСЕ-инхибитор, са наблюдавани повишени серумна урея и креатинин, обикновено обратимо след прекратяване на лечението. Това е особено възможно при пациенти с бъбречна недостатъчност. При наличие на реноваскуларна хипертензия съществува повишен риск от тежка хипотензия и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти лечението започва под строго наблюдение от страна на лекаря с ниски дози и внимателно титриране на дозата. Тъй като лечението с диуретици може да бъде фактор, който допринася за горното, то трябва да се преустанови и бъбречната функция трябва да се наблюдава през първите седмици на терапия с лизиноприл.

Възможно е незначително и преходно повишение на азотните тела в кръвта при някои пациенти с хипертония с предшестваща бъбречно-съдова болест, което се среща по-често, ако лизиноприл се прилага съвместно с диуретик. Това е по-вероятно да се наблюдава при пациенти с предшестващо бъбречно нарушение. При тези пациенти е възможно да се наложи корекция на дозата и/или преустановяване на терапията с диуретика и/или лизиноприл.

При пациенти с остър инфаркт на миокарда не трябва да се иницира терапия с лизиноприл при данни за бъбречна дисфункция (дефинирано като стойности на серумния креатинин надвишаващи 177 micromol/l и/или протеинурия надвишаваща 500 mg/24 h). При поява на бъбречна дисфункция по време на лечение с лизиноприл (стойности на серумния креатинин надвишаващи 265 micromol/l или удвоени в сравнение с изходните от преди лечението) лекарят трябва да обмисли преустановяване на лечението с лизиноприл.

### *Сърхчувствителност/ангиоедем*

В редки случаи при пациенти, които се лекуват с АСЕ инхибитори, включително с лизиноприл се наблюдава ангионевротичен едем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса, който може да настъпи по всяко време на лечението. В такива случаи лечението с лизиноприл се прекратява и се предприемат подходящи терапевтични мерки и мониториране до пълно отзвучаване на симптомите преди пациентът да бъде изписан. Дори в случаите, когато се подува само езикът, без респираторен дистрес, може да се налага продължително наблюдение на пациента, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да е недостатъчно.

Много рядко са докладвани смъртни случаи, поради ангиоедем, свързан с оток на ларинкса или оток на езика. При пациенти с оток на езика, глотиса или ларинкса е повишена склонността към обструкция на дихателните пътища, особено при тези с анамнеза за хирургична намеса на дихателните пътища. В такива случаи трябва да се прилага незабавно спешно лечение. Това може да включва прилагане на адреналин и/или поддържане на дихателните пътища. Пациентът трябва да бъде под строг медицински контрол до пълно и трайно отзвучаване на симптомите.



Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим причиняват по-висока честота на ангиоедем при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи пациенти.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, несвързан с терапията с АСЕ-инхибитор, могат да бъдат изложени на повишен риск от ангиоедем, докато получават АСЕ инхибитор (вж. точка 4.3).

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза лизиноприл. Лечение с лизиноприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

#### *Анафилактични реакции при пациенти на хемодиализа*

Има съобщения за случаи на анафилактични реакции при пациенти диализирани през високо пропускливи мембрани (напр. AN 69), лекувани едновременно с АСЕ-инхибитор. При такива пациенти трябва да се обсъди възможността за използване на друг тип диализна мембрана или антихипертензивен медикамент от друг клас.

#### *Анафилактични реакции при афереза с нископлътностни липопротеини (LDL-афереза)*

Рядко при пациенти, приемащи АСЕ-инхибитор по време на LDL (low density lipoprotein – липопротеини с ниска плътност) афереза с декстран сулфат могат да възникнат животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции могат да се избегнат, ако временно се прекрати лечението с АСЕ инхибитор преди всяка афереза.

#### *Десенсибилизация*

При пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори по време на десенсибилизация (напр. с отрова на хименоптера) са наблюдавани анафилактични реакции. При същите пациенти тези реакции са избегнати при прекратяване на лечението с АСЕ инхибитора преди всяка десенсибилизация, но са наблюдавани отново при непреднамерен повторен прием.

#### *Чернодробна недостатъчност*

Много рядко приложението на АСЕ-инхибитори се асоциира със синдром, чиято първоначална изява е холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна некроза и (понякога) фатален изход. Механизмът на този синдром е неясен. Пациентите, които приемат лизиноприл и при които се наблюдава жълтеница или изразено покачване на чернодробните ензими, трябва да прекратят приема на лизиноприл и да бъдат проследени.

#### *Неутропения/агранулоцитоза*

При пациенти, приемащи АСЕ инхибитори са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция без други усложняващи фактори неутропения се наблюдава рядко. Неутропенията и агранулоцитозата са обратими след прекратяване на лечението с АСЕ инхибитора. Лизиноприл трябва да се прилага с изключително внимание при пациенти със системни съдови колагенози, при имunosупресивна терапия, при лечение с алопуринол, прокаинамид или комбинация от тези усложняващи фактори, особено при предшестващо увреждане на бъбречната функция. При някои от тези пациенти се наблюдават тежки инфекции, които в някои случаи не отговарят на интензивна терапия с антибиотици. Ако на такива пациенти се прилага лизиноприл се изисква периодичен контрол на броя на левкоцитите и пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всеки симптом на инфекция.



### *Расова принадлежност*

Чернокожите пациенти са с повишен риск от развитие на ангиоедем при лечение с АСЕ-инхибитори в сравнение с тези от бялата раса.

Както другите АСЕ инхибитор и лизиноприл може да бъде по-слабо ефикасен за понижаване на артериалното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи, възможно поради повишено преобладаване на ниско ренинови състояния сред популацията чернокожи хипертоници.

### *Кашлица*

Има съобщения за кашлица, свързана с лечението с АСЕ-инхибитори. Характерно за кашлицата е, че тя е непродуктивна, продължителна и изчезва след преустановяване на лечението. Терапията с АСЕ-инхибитори трябва винаги да се има предвид в диференциалната диагноза на кашлицата.

### *Хирургия/анестезия*

При пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или на анестезия със средства, които предизвикват хипотония, лизиноприл може да блокира образуването на ангиотензин II вторично на компенсаторното освобождаване на ренин. При настъпила хипотония по този механизъм тя може да се коригира с вливания.

### Серумен калий:

При част от пациентите с хипертония, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително и лизиноприл може да възникне хиперкалиемия. Рискови фактори за развитие на хиперкалиемия са бъбречна недостатъчност, захарен диабет, хипоалдостеронизъм.

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция обаче и/или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид-) или тези пациенти, които приемат други лекарства, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол), и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

Ако се счита за подходящо прилагането на описаните по-горе продукти се препоръчва редовно проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).

### *Пациенти с диабет*

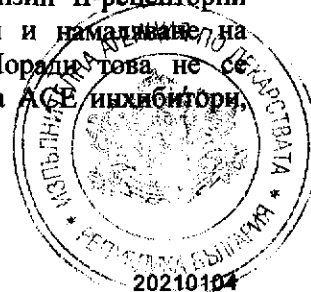
При пациенти, които провеждат лечение с перорални антидиабетни средства или инсулин, трябва да се осъществява редовен гликемичен контрол по време на първия месец от лечението с АСЕ-инхибитор (вж. точка 4.5).

### *Литий*

Едновременното приложение на литий и лизиноприл не се препоръчва (вж. точка 4.5.)

### *Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)*

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).



Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

#### *Бременност и кърмене*

Терапия с АСЕ-инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. При пациентките, при които продължаване на започнатото лечение с АСЕ-инхибитор се смята за наложително е необходимо, при планиране на бременност да се смени антихипертензивната терапия с алтернативна, с установен профил на безопасност по време на бременност. Ако се установи бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да се преустанови незабавно, и ако е подходящо да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

#### Помощни вещества:

##### *Натрий:*

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точка 4.3 и 4.4).

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

##### Диуретици

Приложението на диуретици засилва антихипертензивния ефект на лизиноприл. Възможен е рязък спад на артериалното налягане в началото на лечението с лизиноприл при пациенти, лекувани с диуретици.

Хипотензивните ефекти на лизиноприл могат да бъдат предотвратени, ако се преустанови лечението с диуретик преди началото на лечението. Ако е необходимо то да продължи се започва терапия с понижена доза лизиноприл под лекарско наблюдение (вж. точки 4.4 и 4.2).

*Калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на солта*  
Въпреки че, серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с лизиноприл, може да възникне хиперкалиемия. Употребата на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта, може да доведе до значително повишение на серумния калий. Трябва също да се внимава, когато лизиноприл се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр. триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на лизиноприл с гореспоменатите лекарства. Ако е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий (вж. точка 4.4).

##### Циклоспорин

При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с циклоспорин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.





### Хепарин

При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с хепарин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

### *Литий*

Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност са наблюдавани по време на едновременното приложение на литий с АСЕ инхибитори. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може да увеличи риска от литиева токсичност и да се засили вече повишената от АСЕ-инхибитори литиева токсичност. Използване на лизиноприл с литий не се препоръчва, но ако комбинацията е необходима, трябва да се извършва внимателно проследяване на серумните концентрации на литий (вж. точка 4.4).

### *Нестероидни противовъзпалителни средства (НПВС), вкл. ацетилсалицилова киселина $\geq 3$ g/ден*

Хроничното приложение на НПВС може да намали антихипертензивната ефективност на АСЕ-инхибитора. НПВС и АСЕ инхибиторите имат адитивен ефект по отношение на нивата на серумния калий и могат да доведат до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко, особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция, напр. пациенти в напреднала възраст или с дехидратация, може настъпи остра бъбречна недостатъчност.

### *Злато*

След прилагане на инжекционна форма, съдържаща злато (напр. натриев ауротиомалат) при пациенти на терапия с АСЕ инхибитори се съобщава по-често за поява на нитритоидни реакции (симптоми на вазодилатация, включващи зачервяване на лицето, гадене, световъртеж и хипотония, които могат да бъдат много тежки).

### *Други антихипертензивни средства*

Едновременното приложение на тези продукти може да повиши хипотензивния ефект на лизиноприл. Едновременното използване на глицерил тринитрат и други нитрати или други вазодилататори може да редуцира стойностите на артериалното налягане.

### *Двойно блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС)*

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

### *Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици*

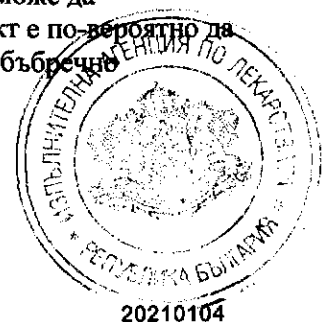
Едновременното приложение на някои анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици може да предизвика допълнително понижаване на артериалното налягане (вж. точка 4.4).

### *Симпатикомиметици*

Симпатомиметици могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

### *Противодиабетни средства*

Епидемиологични проучвания установяват, че едновременната употреба на АСЕ-инхибитори и антидиабетни продукти (инсулин, перорални хипогликемизиращи средства) може да предизвика понижаване на кръвната захар и риск от хипогликемия. Този ефект е по-вероятно да се развие през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречна увреждане.



*Ацетилсалицилова киселина, тромболитици, бета-блокери, нитрати*

Лизиноприл може да се прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина (в кардиологични дози), тромболитици, бета-блокери, нитрати.

#### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Употребата на АСЕ-инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е противопоказна (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след прием на АСЕ инхибитори по време на първия триместър от бременността не са убедителни, въпреки това слабо повишен риск не може да бъде изключен. Пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на подходяща алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължаването на терапията с АСЕ инхибитори не се счита за крайно необходимо.

При установяване на бременност лечението с АСЕ инхибитори се прекратява незабавно и се назначава подходяща алтернативна терапия.

Приемането на АСЕ инхибитори по време на втория и третия триместър от бременността води до фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамниоза, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония и хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

При лечение с АСЕ инхибитори по време на втория триместър от бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са били изложени на АСЕ инхибитори по време на бременността трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

##### Кърмене

Тъй като няма информация относно употребата на лизиноприл в периода на кърмене, лизиноприл не се препоръчва за употреба в този период, като се предпочита използването на алтернативна терапия с по-добре установен профил на безопасност, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

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

При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога е възможно да се появят замаяност или умора.

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

Следните нежелани реакции са наблюдавани и описани в хода на лечение с лизиноприл и други АСЕ-инхибитори със съответната честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), включително единични съобщения.)

##### *Нарушения на кръвта и лимфната система*

Редки: намаление на хематокрита и хемоглобина.

Много редки: потискане на функцията на костния мозък, анемия, тромбоцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза (вж. точка 4.4), хемолитична анемия, лимфаденопатия, автоимунни нарушения.

##### *Нарушения на ендокринната система*

Редки: синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)



#### *Нарушения на метаболизма и храненето*

Много редки: хипогликемия.

#### *Нарушения на нервната система и психични нарушения*

Чести: замаяност, главоболие.

Нечести: промяна в настроението, парестезии, световъртеж, нарушения във вкуса, нарушения на съня.

Редки: конфузия

С неизвестна честота: депресивни симптоми, синкоп.

#### *Сърдечно-съдови нарушения*

Чести: оргостатични ефекти (вкл. хипотония).

Нечести: миокарден инфаркт или мозъчносъдов инцидент, вероятно вторично, поради изразена хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4), палпитации, тахикардия. Феномен на Рейно.

#### *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

Чести: кашлица.

Нечести: ринит.

Много редки: бронхоспазъм, синусит. Алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония.

#### *Стомашно-чревни нарушения*

Чести: диария, повръщане.

Нечести: гадене, коремна болка и нарушено храносмилане.

Редки: сухота в устата.

Много редки: панкреатит, чревен ангиоедем, хепатоцелуларен или холестатичен хепатит, жълтеница и чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4).

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Нечести: обрив, пруритус.

Редки: уртикария, алоpecia, псориазис, свръхчувствителност/ангионевротичен едем: ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4).

Много редки: обилно изпотяване, пемфигус, токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, кожна псевдолимфома.

Има докладвани случаи за симптомокомплекс, който включва един или повече от следните симптоми: треска, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, позитивни антинуклеарни антитела (ANA), ускорена СУЕ, левкоцитоза, еозинофилия, фотосенсибилизация, обрив или други дерматологични прояви.

#### *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*

Чести: нарушена бъбречна функция.

Редки: уремия, остра бъбречна недостатъчност.

Много редки: олигурия/анурия.

#### *Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*

Нечести: импотентност.

Редки: гинекомастия.

#### *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:*

Нечести: умора, астения.



#### *Изследвания:*

- Нечести: повишени стойности на кръвната урея и серумния креатинин, покачване на чернодробните ензими, хиперкалиемия.
- Редки: повишение на серумния билирубин, хипонатриемия.

#### *Педиатрична популация*

Данни от изследване на безопасността в клинични проучвания показват, че лизиноприл по принцип е добре поносим при педиатрични пациенти с хипертония, и че профилът на безопасност в тази възрастова група е сравним с този при възрастни.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

### **4.9. Предозиране**

Данните за предозиране с лизиноприл са ограничени. Симптомите на предозиране с АСЕ инхибитори могат да бъдат тежка хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, световъртеж, тревожност и кашлица.

При клинични данни за предозиране се провежда симптоматично и поддържащо лечение. Терапията с Линиприл трябва да се прекрати и пациентът да се постави под строго лекарско наблюдение. Лечебните мероприятия зависят от естеството и тежестта на клиничните симптоми и включват мерки за намаляване на абсорбцията и за ускоряване на елиминирането и симптоматични средства. Ако се установи тежка хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и да му се влее бързо нужното количество физиологичен разтвор. Лизиноприл може да се елиминира чрез хемодиализа, но не чрез високопропускливи полиакрилонитрилни мембрани. При резистентна на терапия брадикардия е показано поставяне на пейсмейкър. Необходим е периодичен контрол на виталните показатели, серумните електролити и креатинин.

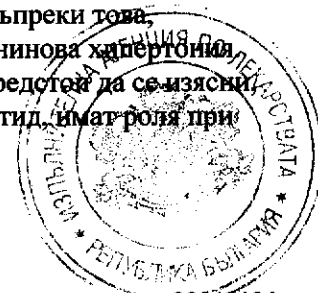
## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, АТС код C09AA03

Лизиноприл е пептидил дипептидазен инхибитор. Той инхибира ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ), който катализира превръщането на ангиотензин I във вазоконстрикторен пептид ангиотензин II. Ангиотензин II стимулира секрецията на алдостерон от надбъбречната кора. Инхибирането на АСЕ води до намаляване на концентрацията на ангиотензин II, което има за резултат намалена вазопресорна активност и намалена алдостеронова секреция. Намалената секреция на алдостерон може да доведе до покачване на серумния калий.

Счита се, че основният механизъм, по който лизиноприл понижава артериалното налягане е потискане на активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, въпреки това, лизиноприл има антихипертензивен ефект дори при пациенти с ниско ренинова хипертония. АСЕ е идентичен на кининаза II, ензим който разгражда брадикинина. Предполага се, че идентичността на АСЕ с кининаза II, ензим който разгражда брадикинина, предполага да се изясни дали повишените нива на брадикинин, потенциален вазодилаторен пептид, имат роля при терапевтичните ефекти на лизиноприл.



Ефектът на лизиноприл върху смъртността и болестността при сърдечна недостатъчност е изследван, като са сравнявани висока доза (32,5 mg или 35 mg еднократно дневно) с ниска доза (2,5 mg или 5 mg еднократно дневно). В проучване с 3 164 пациента със среден период на проследяване от 46 месеца за преживелите пациенти, високата доза лизиноприл води до намаляване на риска с 12% в комбинираната крайна точка на смъртност по всякаква причина и хоспитализации по всякаква причина ( $p = 0,002$ ) и намаление на риска с 8 % при смъртността от всякакви причини и сърдечно-съдовите хоспитализации ( $p = 0,036$ ), когато се сравнява с ниската доза. Наблюдавани са намаление на риска за смъртност по всякаква причина (8 %;  $p = 0,002$ ) при пациентите лекувани с висока доза лизиноприл в сравнение с ниската доза. Симптоматичните ползи са подобни при пациентите лекувани с високи и ниски дози лизиноприл.

Резултатите от проучванията показват, че профилите на нежеланите реакции при пациентите лекувани с високи и ниски дози лизиноприл са подобни, както по естество, така и по честота. Предвидимите реакции, които произлизат от потискането на ACE, като хипотония или нарушена бъбречна функция се поддават на лечение и рядко водят до преустановяване на терапията. Кашлица се среща по-рядко при пациенти лекувани с високи, отколкото при тези с ниски дози лизиноприл.

В проучването GISSI-3, което използва 2x2 факториален дизайн за сравняване на ефектите на лизиноприл и глицерил тринитрат, прилагани самостоятелно или в комбинация за 6 седмици, спрямо контрола при 19 394 пациенти, които са получили лечението в рамките на 24 часа след началото на остър миокарден инфаркт, лизиноприл води до статистически значимо намаляване на риска за смърт с 11 %, спрямо контролите ( $2p=0,03$ ). Намаляването на риска с глицерил тринитрат не е значимо, но комбинацията на лизиноприл и глицерил тринитрат води до значимо намаляване на риска за смърт със 17 %, спрямо контролите ( $2p=0,02$ ). В подгрупите на пациентите в напреднала възраст ( $> 70$  години) и жените, определени като пациенти с висок риск за смърт, се наблюдава значима полза за комбинираната крайна точка за смъртност и сърдечна функция. Комбинираната крайна точка за всички пациенти, както и за високо рисковите подгрупи, след 6 месеца също показва значима полза за лекуваните с лизиноприл или лизиноприл плюс глицерил тринитрат за 6 седмици, оказващо превантивния ефект на лизиноприл. Както би се очаквало за всяко лечение с вазодилататор, повишената честота на хипотония и бъбречна дисфункция се наблюдават при лечение с лизиноприл, но това не е свързано със съответно покачване на смъртността.

В двойно сляпо, рандомизирано, многоцентрово проучване, което сравнява лизиноприл с блокер на калциевите канали, 335 пациенти с диабет тип 2 и начална нефропатия, характеризираща се с микроалбуминурия, лизиноприл 10 mg до 20 mg, приложен еднократно дневно за 12 месеца, намалява систолното/диастолно артериално налягане с 13/10 mmHg и степента на отделяне на албумин с урината с 40 %. При сравняване с блокер на калциевите канали, който води до сходно намаляване на артериалното налягане, лекуваните с лизиноприл показват значимо по-голямо намаляване на степента на отделяне на албумин с урината, което е доказателство, че ACE инхибиращото действие на лизиноприл намалява микроалбуминурията чрез директен механизъм върху бъбречните тъкани в допълнение на ефекта на понижаване на артериалното налягане.

Лечението с лизиноприл не повлиява гликемичния контрол, което се доказва от липсата на значим ефект върху стойностите на гликирания хемоглобин (HbA1c).

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на



ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери. АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

#### Педиатрична популация

В едно клинично проучване включващо 115 педиатрични пациенти с хипертония, на възраст 6 - 16 години, пациентите с тегло под 50 kg са получавали 0,625 mg, 2,5 mg или 20 mg лизиноприл еднократно дневно, а тези с тегло над 50 kg са получавали 1,25 mg, 5 mg или 40 mg лизиноприл еднократно дневно. В края на втората седмица, лизиноприл прилаган веднъж дневно е понижил артериалното налягане по дозозависим тип, с подобна антихипертензивна ефективност, демонстрирана при дозите по-високи от 1,25 mg.

Този ефект е потвърден във фазата на прекратяване на лечението, в която диастоличното налягане се е повишило с около 9 mmHg повече при пациентите рандомизирани на плацебо, в сравнение с тези рандомизирани на средни и високи дози лизиноприл. Дозозависимият антихипертензивен ефект на лизиноприл е бил подобен при няколко демографски подгрупи: възраст, скала на Танер, пол и раса.

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Лизиноприл се абсорбира в стомашно-чревния тракт в непроменена форма и достига максимална плазмена концентрация около 7 часа след първоначалния прием. Около 29 - 50 % от приложената доза е системно налична. Бионаличността на лизиноприл е еквивалентна при лица на гладно и след нахранване.

### Разпределение

Лизиноприл не се свързва с плазмените протеини.

Проучвания върху плъхове са показали, че лизиноприл преминава кръвно-мозъчната бариера в малка степен.

### Елиминиране

Перорално приложената доза лизиноприл се отделя в голяма степен непроменена чрез урината и изпражненията. Плазменото елиминиране е многофазно. Голяма част от лекарствения продукт се отделя през ранната фаза. Тя се последва от продължителна крайна фаза на ниска концентрация с плазмен полуживот около 30 часа, до приключването на която продължава да съществува стабилно свързан с АСЕ. Ефективният плазмен полуживот на лизиноприл е 12 часа, а постигането на постоянна стабилна концентрация е в рамките на 3 дни при еднократно дневно приложение, но това не води до кумулация.

Оценката на уринната екскреция показва, че средната абсорбиционна фракция на лизиноприл е приблизително 29 % (25 - 50 %) с вариация между пациентите от 6 - 60 % при всички тествани дози (5 - 80 mg).



#### Чернодробно увреждане

Увреждането на чернодробната функция при пациенти с чернодробна цироза води до понижаване на абсорбцията на лизиноприл (около 30 %, определено по наличието в урината), но повишава експозицията (около 50 %), в сравнение със здрави доброволци, поради понижения клирънс.

#### Бъбречно увреждане

Увреждането на бъбречната функция намалява елиминирането на лизиноприл, който се екскретира през бъбреците, но това намаляване става клинично значимо, само когато степента на гломерулната филтрация спадне под 30 ml/min. При лека до средна степен на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30 - 80 ml/min), средната AUC се повишава с 13 %, докато 4,5-кратно покачване на средната AUC се установява при тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 5 - 30 ml/min).

Лизиноприл може да бъде отстранен чрез диализа. След 4 часова хемодиализа плазмените концентрации на лизиноприл се понижават средно с 60 % с диализен клирънс между 40 и 55 ml/min.

#### Сърдечна недостатъчност

Пациентите със сърдечна недостатъчност имат по-голяма експозиция на лизиноприл, в сравнение със здрави (повишаване на AUC средно с 125 %), но имат намалена абсорбция с около 16 %, в сравнение със здравите.

#### Пациенти в старческа възраст:

Възрастта не оказва влияние върху абсорбцията. Максималната плазмена концентрация обаче е по-висока при пациенти в напреднала възраст, поради това че бъбречният клирънс в тази група е по-нисък, корелирайки с клирънса на лизиноприл.

#### Педиатрична популация:

Фармакокинетичният профил на лизиноприл е изследван при 29 педиатрични пациенти с хипертония, на възраст между 6 и 16 години, с GFR над 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. След дози от 0,1 до 0,2 mg/kg трайни максимални плазмени концентрации са установени в рамките на 6 часа и степента на резорбция на база на уринната секреция е около 28 %. Тези стойности са подобни на установените при възрастни.

Стойностите на AUC и C<sub>max</sub> при деца в това проучване са подобни на тези, установени при възрастни.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на основата на конвенционални фармакологични проучвания, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал. ACE инхибиторите, като клас медикаменти, са показали, че предизвикват странични ефекти върху късното фетално развитие, изразяващи се във фетална смърт и конгенитални ефекти, засягащи особено черепа.

Съобщавани са също така и фетотоксичност, забавено интраутеринно развитие и персистиращ дуктус артериозус.

Тези аномалии в развитието се дължат частично на директното действие на ACE инхибиторите върху феталната ренин-ангиотензинова система и частично на исхемия в резултат на хипотензия на майката и понижаване на фето-плацентарния кръвоток и на преноса на кислород/хранителни вещества към плода.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Линиприл 5 mg:

Манитол

Калциев хидрогенфосфат дихидрат

Прежелатинизирано царевично нишесте

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Линиприл 10 mg

Манитол

Калциев хидрогенфосфат дихидрат

Прежелатинизирано царевично нишесте

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Оцветител РВ-24823 Розов (Е 172)

Линиприл 20 mg

Манитол

Калциев хидрогенфосфат дихидрат

Прежелатинизирано царевично нишесте

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Оцветител РВ-24824 Розов (Е 172)

### **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3. Срок на годност**

3 години

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

### **Вид и съдържание на опаковката**

Таблетки в блистери от PVC алуминиево фолио.

По 10 таблетки от 5 mg в блистер; по 3 блистера в една опаковка.

По 10 таблетки от 10 mg в блистер; по 3 блистера в една опаковка.

По 10 таблетки от 20 mg в блистер; по 3 блистера в една опаковка.

### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.





**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фарма ЕАД  
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София  
България

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 20030467  
Reg. № 20030468  
Reg. № 20030469

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 27.06.2003 г.  
Дата на последно подновяване: 04.08.2008 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

05.01.2021

