ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20080136
Разрешение № BG/MA/MP - 73196 / 20-10-2026
Одобрение № /

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кордакер 20 mg таблетки
Cordacare 20 mg tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 20 mg лизиноприл под формата на дихидрат.
За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бледожълти, кръгли, двойно изпъкнали таблетки с делителна черта от едната страна и видими пигментирани петна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

**Хипертония**
Лечение на хипертония.

**Сърдечна недостатъчност**
Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност.

**Остър миокарден инфаркт**
Краткосрочно (6 седмици) лечение на хемодинамично стабилни пациенти в рамките на 24 часа след остър миокарден инфаркт.

**Бъбречни усложнения при захарен диабет**
Лечение на бъбречно заболяване при пациенти с хипертония, захарен диабет тип 2 и начална нефропатия (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Кордакер трябва да се прилага перорално като еднократна дневна доза. Както при всички други лекарства, приемани веднъж дневно, Кордакер трябва да се приема приблизително по едно и също време всеки ден. Абсорбцията на Кордакер таблетки не се повлиява от храната.

Дозата трябва да бъде индивидуализирана в зависимост от профила на пациента и отговора на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

**Хипертония**
Кордакер може да се използва като монотерапия или в комбинация с други лекарства за антихипертензивна терапия (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

<u>Начална доза</u>
При пациенти с хипертония, обичайната препоръчителна начална доза е 10 mg. При пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система (по-специално реноваскуларна хипертония, загуба на соли и/или обем, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония) може да се

наблюдава прекомерно понижаване на кръвното налягане след началната доза. При такива пациенти се препоръчва начална доза от 2,5–5 mg и лечението трябва да започне под лекарско наблюдение. При наличие на бъбречно увреждане е необходима по-ниска начална доза (вж. таблица 1 по-долу).

Поддържаща доза
Обичайната ефективна поддържаща доза е 20 mg, приложена като еднократна дневна доза. По принцип, ако желаният терапевтичен ефект не може да бъде постигнат за период от 2 до 4 седмици при определено ниво на дозата, дозата може да бъде допълнително увеличена. Максималната доза, използвана при дългосрочни контролирани клинични проучвания, е 80 mg/ден.

Пациенти, лекувани с диуретици
След започване на лечение с Кордакер може да се появи симптоматична хипотония. Това е по-вероятно при пациенти, които се лекуват с диуретици. Поради това се препоръчва повишено внимание, тъй като при тези пациенти може да се получи намален обем и/или недостиг на соли. Ако е възможно, диуретикът трябва да бъде спрян 2 до 3 дни преди започване на терапията с лизиноприл. При пациенти с хипертония, при които приемът на диуретика не може да бъде преустановен, лечението с лизиноприл трябва да започне с доза 5 mg. Трябва да се проследяват бъбречната функция и серумният калий. Последващата доза Кордакер трябва да се коригира в зависимост от отговора на кръвното налягане. При необходимост лечението с диуретик може да бъде възобновено (вж. точки 4.4 и 4.5).

Коригиране на дозата при бъбречно увреждане
Дозировката при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се определя въз основа на креатининовия клирънс, както е посочено в таблица 1 по-долу.

Таблица 1 Коригиране на дозата при бъбречно увреждане

| Креатининов клирънс (ml/min) | Начална доза (mg дневно) |
|---|---|
| По-малко от 10 ml/min (вкл. пациенти на диализа) | 2,5 mg* |
| 10 - 30 ml/min | 2,5 - 5 mg |
| 31 - 80 ml/min | 5 - 10 mg |

*Дозата и/или честотата на приложение трябва да се коригират в зависимост от отговора на кръвното налягане.
Дозата може да се увеличава постепенно до постигане на контрол на кръвното налягане или до максимална доза от 40 mg дневно.

Употреба при педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 16 години
Препоръчителната начална доза е 2,5 mg веднъж дневно при пациенти с тегло от 20 до < 50 kg и 5 mg веднъж дневно при пациенти с тегло ≥ 50 kg. Дозата трябва да се коригира индивидуално до максимална доза от 20 mg дневно при пациенти с тегло от 20 до < 50 kg и 40 mg дневно при пациенти с тегло ≥ 50 kg. Дози над 0,61 mg/kg (или надвишаващи 40 mg) не са проучвани при педиатрични пациенти (вж. точка 5.1).

При деца с намалена бъбречна функция трябва да се обмисли по-ниска начална доза или увеличаване на интервала между дозите.

**Сърдечна недостатъчност**
При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност Кордакер трябва да се използва като допълваща терапия към диуретици и, когато е подходящо, към дигиталис или бета-блокери. Лечението с Кордакер може да започне с начална доза от 2,5 mg веднъж дневно, като трябва да се осъществява под лекарски контрол, за да бъде проследен ефектът върху кръвното налягане.
Дозата на Кордакер трябва да се увеличава:
- чрез увеличаване на дозата с не повече от 10 mg;
- на интервали, не по-малки от 2 седмици;
- до най-високата доза, поносима от пациента, до максимална доза от 35 mg веднъж дневно.

Коригирането на дозата трябва да се основава на клиничния отговор на отделния пациент.

При пациенти с висок риск от симптоматична хипотония, например пациенти с недостиг на соли със или без хипонатриемия, пациенти с хиповолемия или пациенти, които са получавали интензивна диуретична терапия, тези състояния трябва, ако е възможно, да бъдат коригирани преди започване на лечение с лизиноприл. Трябва да се проследяват бъбречната функция и серумния калий (вж. точка 4.4).

**Дозировка при остър миокарден инфаркт**
Пациентите трябва да получават, според случая, стандартното препоръчително лечение, като тромболитици, ацетилсалицилова киселина и бета-блокери. Интравенозно или трансдермално приложение на глицерил тринитрат може да се използва едновременно с Кордакер.

Начална доза (първите 3 дни след инфаркта)
Лечението с Кордакер може да започне в рамките на 24 часа от появата на симптомите. Лечението не трябва да се започва, ако систолното кръвно налягане е по-ниско от 100 mmHg. Първата доза Кордакер е 5 mg перорално, последвана от 5 mg след 24 часа, 10 mg след 48 часа, а след това 10 mg веднъж дневно. На пациентите с ниско систолно кръвно налягане (120 mmHg или по-ниско) при започване на лечението или през първите 3 дни след инфаркта трябва да се приложи по-ниска доза – 2,5 mg перорално (вж. точка 4.4).

При бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 80 ml/min) началната доза Кордакер трябва да се коригира в зависимост от креатининовия клирънс на пациента (вж. таблица 1).

Поддържаща доза
Поддържащата доза е 10 mg веднъж дневно. При поява на хипотония (систолно кръвно налягане по-малко или равно на 100 mmHg) може да се приложи поддържаща доза от 5 mg дневно, с временно намаляване до 2,5 mg, ако е необходимо. При продължителна хипотония (систолно кръвно налягане по-малко от 90 mmHg за повече от 1 час) Кордакер трябва да бъде преустановен.

Лечението трябва да продължи 6 седмици, след което пациентът трябва да бъде повторно оценен. Пациентите, при които се развият симптоми на сърдечна недостатъчност, трябва да продължат лечението с Кордакер (вж. точка 4.2).

**Бъбречни усложнения при захарен диабет**
При пациенти с хипертония, захарен диабет тип 2 и начална нефропатия дозата е 10 mg Кордакер веднъж дневно, като при необходимост може да бъде увеличена до 20 mg веднъж дневно, за да се постигне диастолно кръвно налягане в седнало положение под 90 mmHg.

При бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 80 ml/min) началната доза на Кордакер трябва да се коригира в зависимост от креатининовия клирънс на пациента (вж. таблица 1).

**Педиатрична популация**
Опитът по отношение на ефикасността и безопасността при деца с хипертония над 6-годишна възраст е ограничен, а за други показания липсва опит (вж. точка 5.1). Кордакер не се препоръчва при деца при показания, различни от хипертония.

Кордакер не се препоръчва при деца под 6-годишна възраст или при деца с тежко бъбречно увреждане (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (вж. точка 5.2).

**Пациенти в старческа възраст**
В клинични проучвания не е установена свързана с възрастта промяна в ефикасността или профила на безопасност на лекарството. Когато обаче напредналата възраст е свързана с намалена бъбречна функция, трябва да се използват указанията в таблица 1, за да се определи началната доза на Кордакер. След това дозата трябва да се коригира в зависимост от отговора на кръвното налягане.

**Употреба при пациенти с бъбречна трансплантация**
Няма опит по отношение на приложението на Кордакер при пациенти с наскоро извършена бъбречна трансплантация. Поради това лечението с Кордакер не се препоръчва.

## 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лизиноприл, към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към друг инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ).
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с предишно лечение с АСЕ инхибитор.
- Едновременна употреба на Кордакер със сакубитрил/валсартан. Лечението с Кордакер не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5).
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на Кордакер с алискирен-съдържащи лекарствени продукти е противопоказна при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73m$^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

**Симптоматична хипотония**
Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония. При пациенти с хипертония, лекувани с Кордакер, появата на хипотония е по-вероятна, ако пациентът е с намален обем на течностите, например вследствие на лечение с диуретици, ограничаване на приема на сол с храната, диализа, диария или повръщане, или има тежка ренин-зависима хипертония (вж. точки 4.5 и 4.8). При пациенти със сърдечна недостатъчност, със или без съпътстваща бъбречна недостатъчност, е наблюдавана симптоматична хипотония. Най-вероятно това се проявява при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, отразена от употребата на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. При пациентите с повишен риск от симптоматична хипотония започването на лечението и коригирането на дозата трябва да бъдат внимателно проследявани. Подобни съображения се отнасят и за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдово заболяване, при които прекомерното понижаване на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

Ако възникне хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и, ако е необходимо, да му бъде приложена интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. Преходната хипотензивна реакция не е противопоказание за последващо приложение на дозите, които обикновено могат да бъдат приложени без затруднения, след като кръвното налягане се повиши в резултат на възстановяване на обема на течностите.
При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, при използване на Кордакер може да настъпи допълнително понижаване на системното кръвно налягане. Този ефект е очакван и обикновено не е причина за преустановяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи намаляване на дозата или преустановяване на лечението с Кордакер.

**Хипотония при остър миокарден инфаркт**
Не трябва да се започва лечение с лизиноприл при пациенти с остър миокарден инфаркт, при които съществува риск от по-нататъшно сериозно влошаване на хемодинамиката след лечение с вазодилататор. Това се отнася за пациенти със систолно кръвно налягане от 100 mmHg или по-ниско или пациенти в кардиогенен шок. През първите 3 дни след инфаркта дозата трябва да бъде намалена, ако систолното кръвно налягане е 120 mmHg или по-ниско. Поддържащите дози трябва да бъдат намалени до 5 mg или временно до 2,5 mg, ако систолното кръвно налягане е 100 mmHg или по-ниско. Ако хипотонията е постоянна (систолно кръвно налягане под 90 mmHg за повече от един час), лечението с лизиноприл трябва да се преустанови.

**Стеноза на аортната и митралната клапа/хипертрофична кардиомиопатия**
Както и при други АСЕ инхибитори, лизиноприл трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция в изхода на лявата камера, като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.



ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

**Увреждане на бъбречната функция**
В случаи на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 80 ml/min), първоначалната доза лизиноприл трябва да бъде съобразена с креатининовия клирънс на пациента (вж. таблица 1 в точка 4.2), а след това съобразно отговора на пациента към лечението. Редовното наблюдение на калия и креатинина е част от обичайната медицинска практика при тези пациенти.

При пациенти със сърдечна недостатъчност може да възникне хипотония след започване на лечението с АСЕ инхибитори, което може да доведе до допълнително нарушаване на бъбречната функция. В тази ситуация се съобщава за остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима.

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерията на единичен бъбрек, лекувани с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, са наблюдавани повишавания на уреята в кръвта и серумния креатинин, които обикновено са обратими след преустановяване на терапията. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако е налице и реноваскуларна хипертония, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти лечението трябва да започне под строго медицинско наблюдение с ниски дози и при внимателно дозиране. Тъй като лечението с диуретици може да допринася за развитието на посочените по-горе състояния, през първите седмици от лечението с лизиноприл техният прием трябва да бъде прекъснат и трябва да бъде проследявана бъбречната функция.

При някои пациенти с хипертония без видимо съществуващи бъбречни заболявания са установени повишени стойности на уреята и серумния креатинин в кръвта, обикновено незначителни и преходни, особено когато лизиноприл е приеман едновременно с диуретици. Това е по-вероятно да се наблюдава при пациенти с вече съществуваща бъбречна недостатъчност. В такива случаи може да се наложи намаляване на дозата и/или прекъсване на диуретика и/или лизиноприл.

При остър миокарден инфаркт лечение с лизиноприл не трябва да се започва при пациенти с данни за бъбречна дисфункция, дефинирана като концентрация на серумния креатинин, надвишаваща 177 µmol/l и/или протеинурия, над 500 mg/24 часа. Ако пациентът развие бъбречна недостатъчност по време на лечението с лизиноприл (серумна креатининова концентрация над 265 µmol/l или двукратно повишаване спрямо стойността преди лечението), тогава лекарят трябва да обмисли прекратяване на лизиноприл.

**Свръхчувствителност/ангиоедем**
При пациенти, лекувани с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, включително лизиноприл, рядко се съобщава за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса. Това може да възникне по всяко време по време на лечението. В такива случаи лечението с лизиноприл трябва да бъде незабавно преустановено и трябва да се приложи подходящо лечение и проследяване, за да се гарантира пълното отзвучаване на симптомите преди изписването на пациентите. Дори в случаите, когато е налице само оток на езика, без респираторен дистрес, пациентите може да се нуждаят от продължително наблюдение, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно.

Много рядко са съобщавани смъртни случаи вследствие на ангиоедем, свързан с оток на ларинкса или езика. При пациенти със засягане на езика, глотиса или ларинкса е вероятно да възникне обструкция на дихателните пътища, особено при тези с анамнеза за хирургична интервенция в областта на дихателните пътища. В такива случаи трябва незабавно да се приложи спешно лечение. То може да включва приложение на адреналин и/или поддържане на проходими дихателни пътища. Пациентът трябва да бъде под строго медицинско наблюдение до пълното и трайно отшумяване на симптомите.

Инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим причиняват по-висока честота на ангиоедем при чернокожи пациенти в сравнение с пациенти, които не са чернокожи.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА · РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ ·

Пациентите с анамнеза за ангиоедем, несвързан с лечение с АСЕ инхибитор, може да са с повишен риск от ангиоедем при лечение с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.3).

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

Едновременната 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 респираторно увреждане) (вж. точка 4.5). При започване на лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор, трябва да се прилага повишено внимание.

**Анафилактоидни реакции при пациенти на хемодиализа**
Съобщава се за анафилактоидни реакции при пациенти, диализирани с високопоточни мембрани (напр. AN 69) и едновременно лекувани с АСЕ инхибитор. При тези пациенти трябва да се обмисли използването на друг вид диализна мембрана или друг клас антихипертензивно средство.

**Анафилактоидни реакции по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL)**
В редки случаи при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL) с декстранов сулфат, са възниквали животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции са били предотвратени чрез временно преустановяване на лечението с АСЕ инхибитор преди всяка процедура на афереза.

**Десенсибилизация**
При пациенти, приемащи АСЕ инхибитори по време на десенсибилизиращо лечение (напр. срещу отрова от ципокрили), са възниквали анафилактоидни реакции. При същите пациенти тези реакции са били предотвратени при временно преустановяване на лечението с АСЕ инхибитор, но са се появявали отново при неволно повторно приложение на лекарствения продукт.

**Чернодробна недостатъчност**
Много рядко АСЕ инхибиторите са свързвани със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациентите, приемащи лизиноприл, при които се развие жълтеница или значително повишаване на чернодробните ензими, трябва да преустановят приема на лизиноприл и да бъдат подложени на подходящо медицинско проследяване.

**Неутропения/агранулоцитоза**
При пациенти, получаващи АСЕ инхибитори, са съобщавани неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори неутропенията възниква рядко. Неутропенията и агранулоцитозата са обратими след преустановяване на лечението с АСЕ инхибитор. Лизиноприл трябва да се прилага с изключително внимание при пациенти със заболяване на съединителната тъкан, при имуносупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид или при комбинация от тези усложняващи фактори, особено ако е налице предшестващо бъбречно увреждане. При някои от тези пациенти са се развили сериозни инфекции, които в няколко случая не са се повлияли от интензивна антибиотична терапия. Ако лизиноприл се прилага при такива пациенти, се препоръчва периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки и пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всеки признак на инфекция.

**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.

**Раса**
При чернокожи пациенти вероятността АСЕ инхибиторите да предизвикат ангиоедем е по-голяма, отколкото при пациентите с друг цвят на кожата. Лизиноприл, както и другите АСЕ инхибитори, може да е по-малко ефективен при понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при пациенти с друг цвят на кожата, най-вероятно поради ниските нива на ренина при чернокожата популация с хипертония.

**Кашлица**
Съобщава се за кашлица при употребата на АСЕ инхибитори. Характерно за кашлицата е, че е непродуктивна, персистираща и отзвучава след преустановяване на лечението. Предизвиканата от АСЕ инхибитори кашлица трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на кашлицата.

**Хирургия/анестезия**
При пациенти, подложени на големи хирургични интервенции или по време на анестезия с лекарствени продукти, предизвикващи хипотония, Кордакер може да блокира образуването на ангиотензин II вследствие на компенсаторното освобождаване на ренин. Ако възникне хипотония и се счита, че се дължи на този механизъм, тя може да бъде коригирана чрез увеличаване на обема на течностите.

**Хиперкалиемия**
АСЕ инхибиторите могат да причинят хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значим при пациенти с нормална бъбречна функция. Въпреки това при пациенти с бъбречно увреждане, захарен диабет и/или при пациенти, приемащи калиеви добавки (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), други лекарствени продукти, 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 с повишено внимание при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като трябва да се проследяват серумният калий и бъбречната функция (вж. точка 4.5).

**Пациенти с диабет**
При пациенти със захарен диабет, лекувани с перорални антидиабетни лекарствени продукти или инсулин, гликемичният контрол трябва да се проследява внимателно през първия месец от лечението с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.5 „Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие“).

**Литий**
По принцип комбинацията на литий с лизиноприл не се препоръчва (вж. точка 4.5).

**Бременност**
АСЕ инхибиторите не трябва да се употребяват по време на бременността. Освен ако продължаването на лечението с АСЕ инхибитори не се счита за наложително, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде преустановено незабавно и, ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

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

**Антихипертензивни лекарства**
Когато лизиноприл се комбинира с други антихипертензивни лекарства (например глицерил тринитрат и други нитрати или други вазодилататори), може да настъпи адитивно понижение на кръвното налягане.
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 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).

**Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем**
Едновременната употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4).

Едновременното лечение с АСЕ инхибитори и инхибитори на механистичната мишена на рапамицин при бозайници (mTOR) (напр. темсиролимус, сиролимус, еверолимус) или инхибитори на неутралната ендопептидаза (НЕП) (напр. рацекадотрил), вилдаглиптин или тъканен плазминогенен активатор може да повиши риска от ангиоедем (вж. точка 4.4).

**Диуретици**
Когато към лечението на пациент, приемащ Кордакер, се добави диуретик, антихипертензивният ефект обикновено е адитивен. При пациенти, които вече приемат диуретици, и особено при тези, при които диуретичната терапия е започната наскоро, при добавяне на лизиноприл понякога може да настъпи прекомерно понижаване на кръвното налягане. Вероятността от симптоматична хипотония по време на лечение с лизиноприл може да бъде сведена до минимум чрез преустановяване на приема на диуретика преди началото на лечението с лизиноприл (вж. точки 4.4 и 4.2).

**Калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на солта и други лекарствени продукти, които могат да повишат серумните нива на калий**
Въпреки че серумният калий обикновено остава в нормални граници, възможно е да възникне хиперкалиемия при някои пациенти, лекувани с лизиноприл. Употребата на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, може да доведе до значително повишаване на нивото на серумния калий. Трябва да се внимава и когато Кордакер се прилага едновременно с други лекарствени продукти, които повишават серумния калий, като триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик, подобно на амилорид. Поради това комбинацията на Кордакер с посочените по-горе лекарствени продукти не се препоръчва. Ако едновременното приложение е показано, те трябва да се прилагат с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий. Ако лизиноприл се прилага с диуретик, предизвикващ загуба на калий, индуцираната от диуретика хипокалиемия може да бъде облекчена.

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

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

**Литий**
Съобщавани са обратими увеличения на серумните концентрации на литий и токсичност при едновременната употреба на литий с АСЕ инхибитори. Едновременната употреба на тиазидни



ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

диуретици може да увеличи риска от литиева токсичност и да засили вече повишената литиева токсичност при употребата на АСЕ инхибитори. Употребата на лизиноприл с литий не е препоръчителна, но ако обстоятелствата налагат такава комбинация, трябва да бъдат проследявани внимателно нивата на серумния литий на пациента (вж. точка 4.4).

**Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС), включително ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/дневно**
Когато АСЕ инхибитори се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (като например ацетилсалицилова киселина при противовъзпалителни дозови режими, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност, както и до повишаване на серумния калий, особено при пациенти с лоша предшестваща бъбречна функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се обмисли проследяване на бъбречната функция след започване на едновременното лечение и периодично след това.

**Злато**
Нитритоидни реакции (симптоми на разширяване на кръвоносните съдове, включително зачервяване, гадене, замайване и хипотония, които могат да бъдат много тежки), след инжекционно приложение на злато (например натриев ауротиомалат) са докладвани по-често при пациенти, получаващи лечение с АСЕ инхибитори.

**Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици**
Едновременната употреба на АСЕ инхибитори с някои анестетични лекарствени продукти, трициклични антидепресанти и антипсихотици може да доведе до допълнително понижаване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

**Симпатикомиметици**
Симпатикомиметици могат да намалят антихипертензивните ефекти на АСЕ инхибиторите.

**Антидиабетни лекарства**
Епидемиологичните изследвания показват, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетни средства (инсулин, перорални антидиабетни лекарства) може да причини засилване на ефекта на понижаване на глюкозата в кръвта с риск от хипогликемия. По-вероятно е този феномен да възникне през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с бъбречна недостатъчност.

**Ацетилсалицилова киселина, тромболитици, бета-блокери, нитрати**
Кордакер може да бъде употребяван едновременно с ацетилсалицилова киселина (в кардиологични дози), тромболитици, бета-блокери и/или нитрати.

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Употребата на АСЕ инхибитори е противопоказна по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Противопоказно е да се приемат АСЕ инхибитори през втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните проучвания по отношение на риска от тератогенност в резултат на приложение на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността не са напълно убедителни; леко повишен риск обаче не може да бъде изключен. Ако продължаването на лечението с АСЕ инхибитор не е наложително, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативна антихипертензивна терапия с добре установен профил на безопасност по време на бременност. Когато бременността е потвърдена, лечението с АСЕ инхибитор трябва да се преустанови незабавно и да започне алтернативна терапия.

Употребата на АСЕ инхибитор през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност при хора (влошаване на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавено осифициране на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).
Препоръчително е наблюдение на бъбречната функция и черепа на плода от втория триместър на бременността, ако експозицията към АСЕ инхибитор е продължила през втория и третия триместър на бременността.
Кърмачета, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да бъдат внимателно проследявани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене
Тъй като няма налична информация относно употребата на Кордакер по време на кърмене, лизиноприл не се препоръчва и за предпочитане са алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено 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 може да се появят замайване или умора.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани и докладвани по време на лечението с лизиноприл и други АСЕ инхибитори със следните честоти: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1000); много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Нарушения на кръвта и лимфната система**
Редки: понижаване на хемоглобина, понижаване на хематокрита
Много редки: костномозъчна депресия, анемия, тромбоцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза (вж. точка 4.4), хемолитична анемия, лимфаденопатия, автоимунно заболяване.

**Нарушения на имунната система**
С неизвестна честота: анафилактична/анафилактоидна реакция.

**Нарушения на метаболизма и храненето**
Много редки: хипогликемия.

**Нарушения на нервната система и психични нарушения**
Чести: замайване, главоболие
Нечести: промени в настроението, парестезия, световъртеж, вкусови нарушения, смущения в съня, халюцинации
Редки: умствени нарушения, смущения в обонянието
С неизвестна честота: депресивни симптоми, синкоп.

**Сърдечни и съдови нарушения**
Чести: ортостатични нарушения (включително хипотония)
Нечести: инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент, вероятно вследствие на прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4), сърцебиене, тахикардия, синдром на Рейно.

**Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**
Чести: кашлица
Нечести: ринит
Много редки: бронхоспазъм, синузит. Алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

**Стомашно-чревни нарушения**
Чести: диария, повръщане
Нечести: гадене, коремна болка и лошо храносмилане
Редки: сухота в устата
Много редки: панкреатит, чревен ангиоедем, хепатит - хепатоцелуларен или холестатичен, жълтеница и чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4).

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан**
Нечести: обрив, сърбеж
Редки: уртикария, алопеция, псориазис, свръхчувствителност/ангионевротичен оток: ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4)
Много редки: изпотяване, пемфигус, токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе, кожен псевдолимфом.

Съобщава се за комплекс от симптоми, който може да включва един или повече от следните: треска, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положителни антинуклеарни антитела (ANA), повишена скорост на утаяване на еритроцитите (ESR), еозинофилия и левкоцитоза; може да се появят обрив, фоточувствителност или други дерматологични прояви.

**Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**
Чести: бъбречна дисфункция
Редки: уремия, остра бъбречна недостатъчност
Много редки: олигурия/анурия.

**Нарушения на ендокринната система**
Редки: синдром на неподходящата секреция на антидиуретичен хормон.

**Нарушения на репродуктивната система и гърдите**
Нечести: импотентност
Редки: гинекомастия.

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**
Нечести: умора, астения.

**Изследвания**
Нечести: увеличаване на серумните нива на урея, креатинин, повишаване на чернодробните ензими, хиперкалиемия
Редки: повишаване на нивото на серумния билирубин, хипонатриемия.

Данните за безопасност, получени при клинични проучвания, показват, че терапевтичният отговор към лизиноприл е добър при педиатрични пациенти с хипертония и профилът на безопасност при тази възрастова група е сравним с профила на безопасност при възрастни.

**Съобщаване на подозирани нежелани реакции**
Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени 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.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

## 4.9 Предозиране



ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Има ограничени данни за предозиране при хора. Симптомите, свързани с предозиране на АСЕ инхибитори, могат да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитен дисбаланс, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, сърцебиене, брадикардия, световъртеж, тревожност и кашлица.

Препоръчителното лечение при предозиране е интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. Ако е налице хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение. Ако е възможно, може да се направи инфузия с ангиотензин II и/или може да бъде обсъдено интравенозно приложение на катехоламини. Ако предозирането е извършено скоро, трябва да се предприемат мерки за елиминиране на Кордакер (напр. предизвикване на повръщане, стомашна промивка, прилагане на абсорбенти и натриев сулфат). Лизиноприл може да се отстрани чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). При устойчива на лечение брадикардия трябва да се използва пейсмейкър. Трябва често да се проследяват жизнените показатели, серумните електролити и концентрациите на креатинина.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие
Лизиноприл е инхибитор на пептидил дипептидазата. Той инхибира ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ), който катализира преобразуването на ангиотензин I във вазоконстрикторния пептид ангиотензин II. Ангиотензин II също така стимулира секрецията на алдостерон от кората на надбъбречните жлези. Инхибирането на АСЕ води до намаляване на концентрациите на ангиотензин II, което води до намаляване на вазопресорната активност и до намаляване на секрецията на алдостерон. Последното понижаване може да доведе до повишаване на серумната концентрация на калий.

Фармакодинамични ефекти
Въпреки че се предполага, че механизмът, чрез който лизиноприл понижава кръвното налягане, е предимно потискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лизиноприл има антихипертензивен ефект дори при хипертонични пациенти с ниско съдържание на ренин. АСЕ е сходен с кининазата II – ензим, който разгражда брадикинина. Все още предстои да се установи дали повишените нива на брадикинин, мощен вазодилататорен пептид, участват в терапевтичните ефекти на лизиноприл.

Клинична ефикасност и безопасност
Ефектът на лизиноприл върху смъртността и заболеваемостта при сърдечна недостатъчност е изследван чрез сравняване на висока доза (32,5 mg или 35 mg веднъж дневно) с ниска доза (2,5 mg или 5 mg веднъж дневно). В проучване с 3164 пациенти, със среден период на проследяване от 46 месеца за преживелите пациенти, високата доза лизиноприл е довела до 12 % намаление на риска от смърт и хоспитализация в комбинираната крайна точка за всички случаи (p = 0,002) и 8 % намаление на риска от смърт и сърдечно-съдова хоспитализация за всички случаи (p= 0,036) в сравнение с ниската доза. Наблюдава се намаление на риска за смъртност по всички причини (8 %; p = 0,128) и сърдечно-съдова смъртност (10 %; p = 0,073). При последващия анализ броят на хоспитализациите поради сърдечна недостатъчност е намален с 24 % (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 изследванията показват, че общият профил на нежеланите ефекти при пациенти, лекувани с висока или ниска доза лизиноприл, е сходен както по характер, така и по брой. Предвидимите събития, възникнали от АСЕ инхибирането, като хипотония или изменения в бъбречната функция, са лесно управляеми и рядко водят до преустановяване на лечението.

Кашлицата е по-рядко срещана при пациенти, лекувани с високи дози лизиноприл, отколкото при тези, лекувани с ниски.

В проучването GISSI-3, при което се използва 2x2 факторен дизайн за сравняване на ефектите от лизиноприл и глицерил тринитрат, приемани самостоятелно или в комбинация в продължение на 6 седмици, спрямо контрола при 19 394 пациенти, които са били подложени на лечение в рамките на 24 часа след остър инфаркт на миокарда, лизиноприл води до статистически значимо намаляване на риска от смъртност с 11% спрямо контролата (2p = 0,03). Намаляването на риска глицерил тринитрат не е значимо, но комбинацията от лизиноприл и глицерил тринитрат показва значимо намаляване на риска от смъртност със 17 % в сравнение с контролата (2p = 0,02). В подгрупите на пациенти в старческа възраст (над 70 години) и жени, определени предварително като пациенти с висок риск от смъртност, е наблюдавана значителна полза за комбинираната крайна точка за сърдечна функция и смъртност. Комбинираната крайна точка за всички пациенти, както и за подгрупите с висок риск, на 6 месеца също показва значителна полза за лекуваните с лизиноприл или лизиноприл плюс глицерил тринитрат в продължение на 6 седмици, което показва превантивен ефект на лизиноприл. Както би могло да се очаква от всяко лечение с вазодилататори, се увеличават случаите на хипотония и бъбречна дисфункция, свързани с лечението с лизиноприл, но те не са свързани с пропорционално нарастване на смъртността.

В двойно-сляпо, рандомизирано, многоцентрово проучване, сравняващо лизиноприл с блокер на калциевите канали при 335 пациенти със захарен диабет тип 2 и хипертония с начална нефропатия, характеризираща се с микроалбуминурия, лизиноприл в доза от 10 mg до 20 mg, прилагана веднъж дневно в продължение на 12 месеца, понижава систолното/диастолното кръвно налягане с 13/10 mmHg и скоростта на отделяне на албумин в урината с 40 %. В сравнение с блокера на калциевите канали, който води до сходно понижение на кръвното налягане, при пациентите, лекувани с лизиноприл, се наблюдава значимо по-голямо понижение на скоростта на екскреция на албумин в урината, което показва, че инхибиторното действие на лизиноприл върху ACE намалява микроалбуминурията чрез директен механизъм върху бъбречните тъкани, в допълнение към ефекта му за понижаване на кръвното налягане.

Лечението с лизиноприл не повлиява гликемичния контрол, което се потвърждава от липсата на значим ефект върху нивата на гликирания хемоглобин ($HbA_{1c}$).

*Лекарствени продукти, действащи върху ренин-ангиотензиновата система (РАС)*
В две големи рандомизирани, контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – Текущо глобално проучване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) се проучва употребата на комбинацията от ACE инхибитор с ангиотензин II рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест или захарен диабет тип 2, придружени от данни за увреждане на ефекторните 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 резултати и смъртността, като същевременно е наблюдаван 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 ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.
ACE инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - 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 ACE 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 плацебо-групата, 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 клинично проучване, включващо 115 педиатрични пациенти с хипертония на възраст от 6 до 16 години, пациентите с тегло под 50 kg са получавали 0,625 mg, 2,5 mg или 20 mg лизиноприл веднъж дневно, а пациентите с тегло 50 kg или повече са получавали 1,25 mg, 5 mg или 40 mg лизиноприл веднъж дневно. В края на 2-седмичния период лизиноприл, приложен веднъж дневно, понижава остатъчното кръвно налягане по дозозависим начин, като при дози над 1,25 mg е демонстрирана постоянна антихипертензивна ефикасност.

Този ефект е потвърден по време на фазата на преустановяване на лечението, при която диастолното налягане се повишава с около 9 mmHg повече при пациентите, рандомизирани да получават плацебо, отколкото при пациентите, рандомизирани да продължат да получават средни и високи дози лизиноприл. Дозозависимият антихипертензивен ефект на лизиноприл е постоянен в няколко демографски подгрупи:
възраст, стадий по Танер, пол и расова принадлежност.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Лизиноприл е перорален активен АСЕ инхибитор, който не съдържа сулфидрил.

Абсорбция
След перорално приложение на лизиноприл, максималните серумни концентрации настъпват в рамките на около 7 часа, въпреки че при пациенти с остър инфаркт на миокарда се наблюдава тенденция към леко забавяне на времето до достигане на максималните серумни концентрации. Въз основа на получените стойности в урината, средното абсорбирано количество на лизиноприл е приблизително 25 % с вариабилност между отделните пациенти в границите 6-60 % в изследвания дозов диапазон (5-80 mg). Абсолютната бионаличност намалява с приблизително 16% при пациентите със сърдечна недостатъчност. Абсорбцията на лизиноприл не се повлиява от наличието на храна.

Разпределение
Лизиноприл не се свързва със серумните протеини, освен с циркулиращия ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ). Изследвания при плъхове показват, че лизиноприл преминава слабо през кръвно-мозъчната бариера.

Елиминиране
Лизиноприл не се метаболизира и се екскретира напълно непроменен в урината. При многократно приложение лизиноприл има ефективен полуживот на натрупване от 12,6 часа. Клирънсът на лизиноприл при здрави хора е приблизително 50 ml/min. При понижаване на серумните концентрации се наблюдава продължителна терминална фаза, която не допринася за натрупването на лекарствения продукт. Тази терминална фаза вероятно се базира на наситено свързване с АСЕ и не е пропорционална на дозата.

Чернодробна недостатъчност
Нарушена чернодробна функция при пациенти с цироза намалява абсорбцията на лизиноприл (около 30 % определено в отделената урина), но води до увеличаване на експозицията (около 50 %) в сравнение със здрави лица поради намаления клирънс.

Бъбречна недостатъчност
Нарушения в бъбречната функция намаляват бъбречното елиминиране на лизиноприл, който се екскретира чрез бъбреците, но това намаление е клинично значимо само когато скоростта на гломерулна филтрация е под 30 ml/min. При лека до средна бъбречна недостатъчност (креатининов

клирънс 30-80 ml/min) средната AUC се увеличава само с 13 %, докато при тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 5–30 ml/min) се наблюдава 4,5-кратно увеличение на средната AUC. Лизиноприл може да бъде отстранен чрез диализа. По време на 4-часова хемодиализа, плазмените концентрации на лизиноприл намаляват средно с 60 %, при диализен клирънс между 40 и 55 ml/min.

Сърдечна недостатъчност
Пациентите със сърдечна недостатъчност имат увеличена експозиция на лизиноприл в сравнение със здравите лица (повишаване на AUC стойностите средно със 125 %), но въз основа на екскрецията на лизиноприл с урината абсорбцията е намалена с приблизително 16 % в сравнение със здрави лица.

Педиатрична популация
Фармакокинетичният профил на лизиноприл е проучен при 29 педиатрични пациенти с хипертония, на възраст между 6 и 16 години, с GFR над 30 ml/min/1,73 $m^2$. След прием на дози от 0,1 до 0,2 mg/kg, максималните плазмени концентрации на лизиноприл в стационарно състояние се наблюдават в рамките на 6 часа, а степента на абсорбция, базирана на възстановяването на урината, е около 28 %. Тези стойности са сходни с получените преди това при възрастни.

Стойностите на AUC и $C_{max}$ при деца в това проучване са подобни на тези, наблюдавани при възрастни.

Пациенти в старческа възраст
Пациентите в старческа възраст имат по-високи кръвни концентрации и по-високи стойности на площта под кривата на плазмената концентрация спрямо времето (увеличена приблизително с 60 %) в сравнение с по-младите пациенти.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особени рискове за хората на базата на конвенционалните проучвания на общата фармакология, токсичността при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенния потенциал. Установено е, че АСЕ инхибиторите, като клас, оказват неблагоприятни ефекти върху късното развитие на плода, водещи до смърт на плода и вродени ефекти, засягащи по-специално черепа. Има също съобщения за фетотоксичност, забавяне на вътрематочния растеж и патентен ductus arteriosus. Смята се, че тези аномалии в развитието се дължат отчасти на прякото действие на АСЕ инхибиторите върху ренин-ангиотензиновата система на плода и отчасти на исхемия, дължаща се на хипотония при майката и намаляване на фетоплацентарния кръвоток и доставката на кислород/хранителни вещества до плода.

# 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

## 6.1. Списък на помощните вещества

**Помощни вещества:**
Калциев хидрогенфосфат безводен
Магнезиев стеарат
Царевично нишесте
Манитол
Повидон
Нишесте, прежелатинизирано
Черен железен оксид

Жълт железен оксид

## 6.2. Несъвместимости

Неприложимо.



ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

### 6.3. Срок на годност

3 години.

### 6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### 6.5. Вид и съдържание на опаковката

Кордакер 20 mg се предлага в блистери от PVC/AL по 30 броя (3 блистера по 10 таблетки) в картонена кутия с листовка за пациента.

### 6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Чайкафарма Висококачествените Лекарства" АД
бул. "Г.М.Димитров" № 1,
гр. София 1172, България
тел: +359 2 962 54 54
e-mail: info@tchaikapharma.com

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. номер: 20080136

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

Дата на първо разрешаване: 23.07.2008
Дата на последно подновяване: 07.07.2014

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември, 2026



ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *