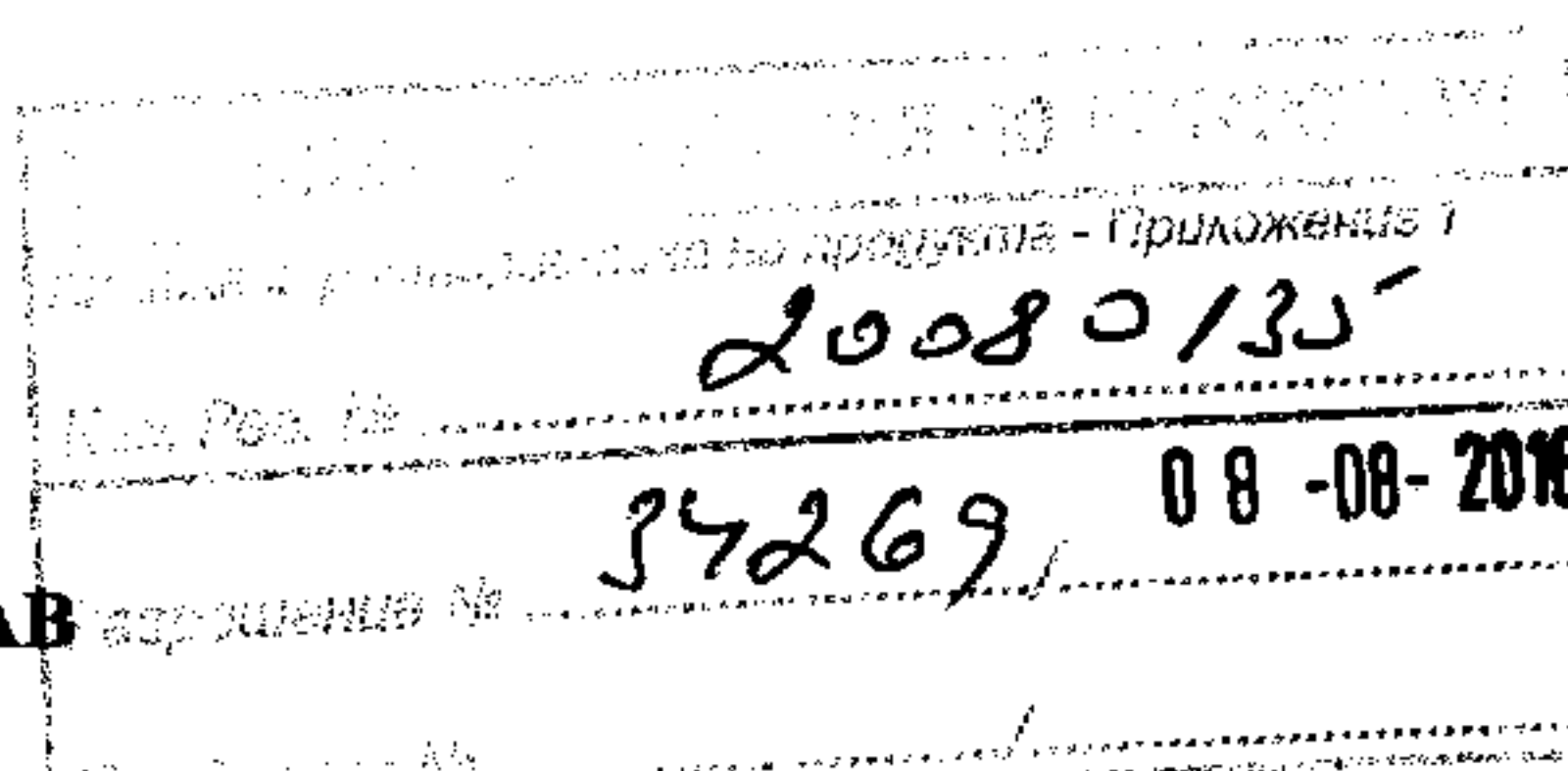


ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кордакер 10 mg таблетки

Cordacare 10 mg tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg лизиноприл под формата на дихидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на артериална хипертония.
- Лечение на сърдечна недостатъчност -
- За лечение на остър инфаркт на миокарда при пациенти със стабилна хемодинамика в първите 24 часа, като предпазна мярка срещу левокамерна дисфункция.
- Лечение на бъбречни заболявания при хипертоници с диабет тип 2 и начална нефропатия (виж т.5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Кордакер таблетки се приемат перорално преди, по време или след хранене. Дневната доза лизиноприл е индивидуална и зависи от клиничните показания.

Хипертония:

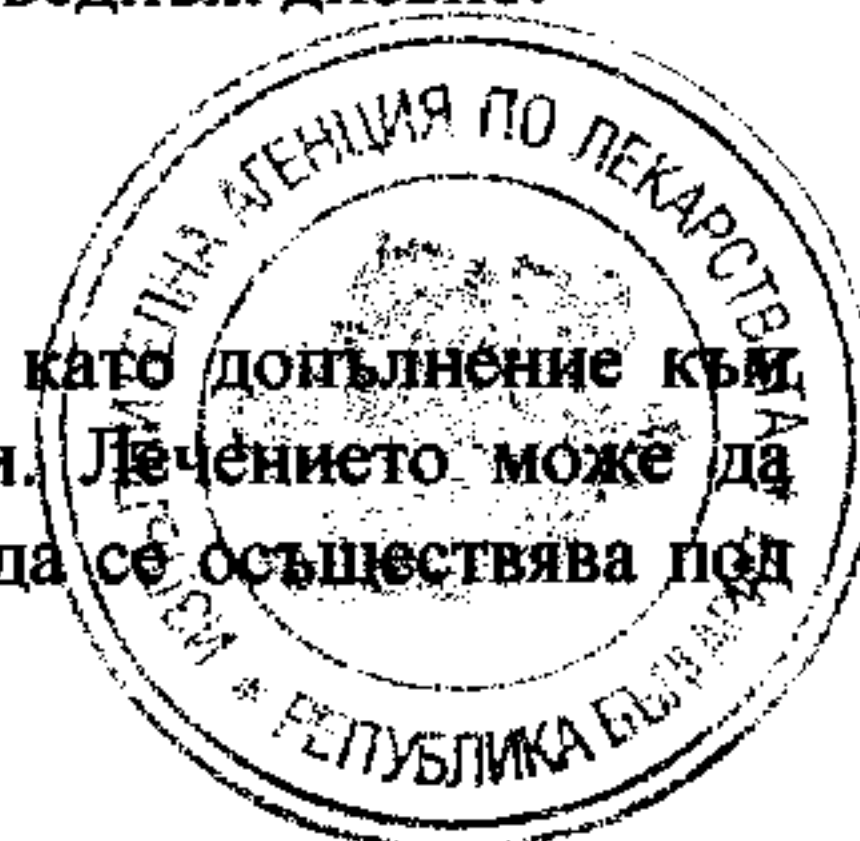
Кордакер 10 mg може да се използва самостоятелно или в комбинация с други лекарства за антихипертензивна терапия (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

При пациенти с лека есенциална хипертония, препоръчителната начална доза е 10 mg веднъж дневно. Дозата се титрира в зависимост от промяната в кръвното налягане, като обикновено варира между 20 и 40 mg дневно, приемана като единична дневна доза. Препоръчва се постепенно повишаване на дозата на едноседмични интервали, като максималната доза е 80 mg. Ако до 1-3 месеца кръвното налягане не се нормализира, е необходимо комбиниране на лизиноприл с ниски дози диуретици, калциеви антагонисти или бета-блокери. Най-подходяща е комбинацията с 12,5 mg хидрохлоротиазид веднъж дневно.

При пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостерон система (по-специално реноваскуларна хипертония, особено с билатерална стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерия на единствен бъбрек, при който се наблюдава остра реакция срещу първоначалната доза ACE-инхибитори,) началната доза лизиноприл трябва да е по-ниска, като препоръчителната е 2,5-5 mg. Дозата лизиноприл е индивидуална. Обичайната поддържаща доза е 20 mg веднъж дневно.

Сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност Кордакер може да е предписва като допълнение към лечението с диуретици и когато е необходимо дигиталис или бета-блокери. Лечението може да започне с начална доза от 2,5 mg лизиноприл, един път дневно, като трябва да се осъществява под лекарски контрол, за да бъде проследен ефектът върху кръвното налягане; Повишаването на дозата трябва да става:



- чрез повишаване, не по-голямо от 10 mg;
- на интервали, не по-малки от 2 седмици;
- до най-високата, поносима от пациента доза, до максимална доза от 35 mg лизиноприл дневно.

Дозирането трябва да е съобразено с индивидуалния клиничен отговор на пациента. При пациенти с висок риск от симптоматична хипотония, например пациенти с недостиг на соли, с ли без хипонатриемия, пациенти с хиповолемия или пациенти, приемащи салуретик, ако е възможно, тези нарушения трябва да бъдат коригирани преди започване на лечение с лизиноприл. Трябва да бъдат проследявани бъбречната функция и нивата на серумния калий (виж т. 4.4).

Остър инфаркт на миокарда:

При пациенти със стабилна хемодинамика в първите 24 часа на остър инфаркт на миокарда, лизиноприл трябва да се прилага по следния начин:

- При пациенти със систолично кръвно налягане над 120 mmHg първоначалната доза лизиноприл е 5 mg, в първите 24 часа от появата на симптомите; в следващите 24 часа се увеличава с още 5 mg; след още 24 часа дозата се повишава с още 10 mg, след което в продължение на шест седмици дневната доза се запазва 10 mg.
- При пациенти с ниско систолично налягане (100-120 mmHg) в първите 2 дена след инфаркта трябва да се прилагат по-ниски дози лизиноприл – 2,5 mg дневно и по 5 mg дневно в следващите шест седмици. Ако се прояви хипотония (систолично кръвно налягане \leq 100 mmHg) дневната доза трябва да се редуцира от 5 на 2,5 mg. Ако се установи продължителна хипотония (систолично кръвно налягане $<$ 90 mmHg за повече от час), приемът на лизиноприл трябва да се прекрати. Лечението не трябва да бъде стартирано при систолично кръвно налягане , по-ниско от 100 mmHg.

При пациенти с остър инфаркт на миокарда терапията с лизиноприл продължава шест седмици.

Бъбречно увреждане:

Дозировката на лизиноприл при пациенти с нарушена бъбречна функция се определя в зависимост от креатининовия клирънс. При пациенти с креатинов клирънс 10-30 mL/min, първоначалната доза е 5 mg дневно, докато при пациенти с креатинов клирънс по-нисък от 10 mL/min, препоръчителната начална доза е 2,5 mg. Дозата може да бъде повишавана постепенно до коригиране на кръвното налягане, като максималната доза е 40 mg дневно.

При остър инфаркт на миокарда дозата лизиноприл трябва да бъде определена внимателно при пациенти със симптоми на бъбречна дисфункция.

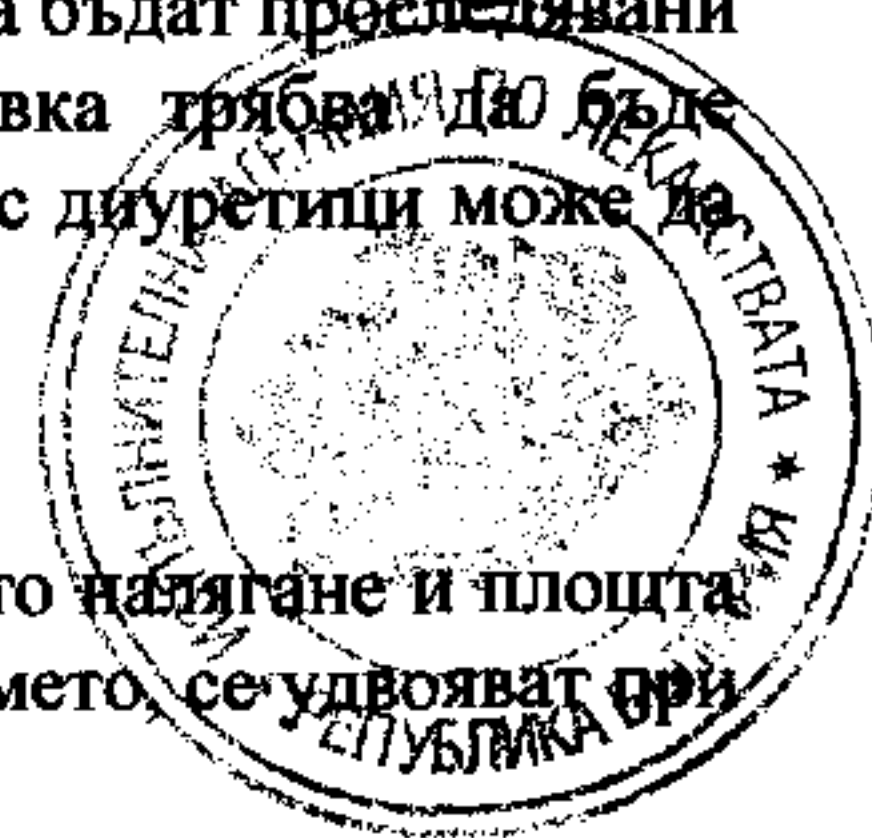
При хипертоници с диабет тип 2 и начална нефропатия дозата е 10 mg лизиноприл дневно, която, ако е необходимо, може да бъде повишена до 20 mg дневно, за ад се достигне диастолично налягане под 90 mmHg за повече от час), приемът на лизиноприл трябва да се преустанови. Лечението трябва да продължи 6 седмици, след което пациентът трябва отново да бъде прегледан. Пациенти със симптоми на сърдечна недостатъчност трябва да продължат лечението с лизиноприл.

Комбинирано приложение на лизиноприл с диуретик:

След започване на лечение с лизиноприл може да се появи симптоматична хипотония. Това е вероятно при пациенти, които се лекуват с диуретици. При такива пациенти е необходимо внимание, тъй като при тях може да се получи недостиг на електролити и течности. При комбинирано приложение на лизиноприл с диуретик, приемът на диуретика трябва да се прекрати 2-3 дена преди започване на терапията с лизиноприл. При пациенти с хипертензия, когато лечението с диуретик не може да бъде прекратено, началната доза лизиноприл трябва да е 5 mg. Трябва да бъдат проследявани бъбречната функция и нивото на серумния калий. Последващата дозировка трябва да бъде съобразена със стойностите на кръвното налягане. Ако е необходимо лечението с диуретици може да бъде възобновено (вж. точка 4.4 и 4.5).

Пациенти в напреднала възраст:

Фармакокинетичните изследвания сочат, че максималните стойности на кръвното налягане и площта под кривата на зависимостта на плазмените концентрации на лизиноприл от времето се удвояват при



пациенти в напреднала възраст, поради което при определяне на дозата трябва да се подхожда с повишено внимание.

Употреба при пациенти с бъбречна трансплантация

Тъй като няма опит с приложението на лизиноприл при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация, лечението им с това лекарство не се препоръчва.

4.3 Противопоказания

Не се препоръчва приемането на лизиноприл в следните случаи:

- При свръхчувствителност към лизиноприл или други АСЕ-инхибитори, или към някое от веществата, влизащи в състава на таблетките.
- При анамнеза за ангиоедем, свързан с предишно лечение с АСЕ-инхибитори.
- Хередитарен или идиопатичен ангиоедем.
- Втори или трети триместър от бременността (виж т. 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на Кордакер с алискирен-съдържащи лекарствени продукти е противопоказна при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реноваскуларни заболявания: Вследствие на инхибирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, при чувствителни пациенти могат да се очакват промени във функционирането на бъбреците. Необходимо е да се подхожда с повишено внимание в първите 2-5 седмици на лечението и при необходимост, дозата трябва да се намали или да се прекрати изцяло приемът на лизиноприл.

Най-поддатливи на бъбречни увреждания са пациенти с остра конгестивна сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция зависи от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Лечението на такива пациенти с АСЕ-инхибитори, включително и с лизиноприл, може да доведе до олигурия и/или прогресивна азотемия и в редки случаи до остра бъбречна недостатъчност и/или смърт.

При пациенти с унилатерална или билатерална стеноза на бъбречните артерии могат да се повишат нивата на азот и серумен креатинин в кръвта – това състояние обикновено отминава при прекратяване на приема на лизиноприл. При такива пациенти е необходимо проследяване на бъбречната функция през първите няколко седмици на терапията.

При пациенти с периферни васкуларни заболявания или генерализирана атеросклероза, при които съществува възможност за наличието на асимптоматично заболяване на бъбречните съдове, е необходимо приемът на лизиноприл да се извършва с повишено внимание.

При пациенти с остър инфаркт на миокарда, за които има данни за увреждане на бъбречните функции (нива на серумния креатинин над 177 микромола и/или протеинурия над 500 mg/24 h), както и при пациенти със стойности на кръвното налягане по-ниски от 100 mmHg, не трябва да се осъществява лечение с лизиноприл

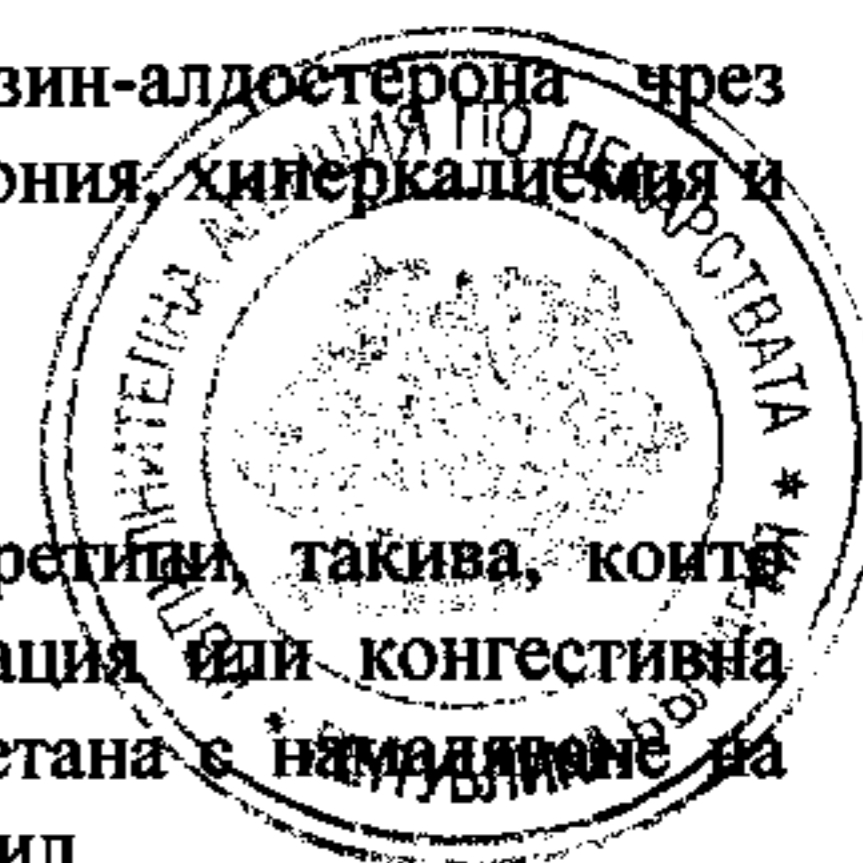
Аортна стеноза/ Хипертрофична кардиомиопатия: При пациенти с обструкция на изхода на лявата камера лизиноприл трябва да се приема с повишено внимание.

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон системата (ОССЗ) с алискирен-съдържащи лекарства

Не се препоръчва двойно блокиране на системата на ренин-ангиотензин-алдостерона чрез комбиниране на лизиноприл с алискирен, тъй като има повишен риск от хипотония, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (вж. точка 4.5).

Симптоматична хипотония:

С особено внимание трябва да се подхожда при пациенти, приемащи диуретици, такива, които провеждат бедна на соли диета, или са на диализа, пациенти с дехидратация или конгестивна сърдечна недостатъчност, поради опасността от развитие на хипотония, съчетана с намаляване на пика на кръвното налягане, проявяващи се 6 до 8 часа след приема на лизиноприл.



При пациенти с риск от изразена хипотония, понякога съпътствана от олигурия и/или прогресивна азотемия и по-рядко от остра бъбречна недостатъчност и/или смърт, се наблюдават следните симптоми: сърдечна недостатъчност със систолично кръвно налягане под 100 mmHg, хипонатремия, терапия с високи дози диуретици, скорошна интензивна диуреза или повишаване на дозата диуретици, бъбречна диализа или рязко понижение в съдържанието на течности и/или соли в организма от различна етиология. В тези случаи лечението трябва да започне под строг медицински контрол и пациентите да бъдат подложени на постоянно наблюдение през първите две седмици на терапията и когато дозата лизиноприл и/или диуретик се повишава.

Подобни мерки трябва да се прилагат при пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, или при пациенти с остър инфаркт на миокарда, при които рязкото спадане на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или до сериозно нарушение на мозъчното кръвообращение.

При пациенти под обща анестезия със средства, които водят до хипотония, лизиноприл може да блокира формирането на ангиотензин II, вследствие на компенсаторното освобождаване на ренин. Анестезиологът трябва да бъде информиран, че пациентът се лекува с АСЕ-инхибитори. Ако се предполага, че появата на хипотония се индуцира от подобен механизъм на действие, тя може да се коригира от повишаването на обема на плазмата.

При поява на хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и ако е необходимо да се приложи интравенозно физиологичен разтвор.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, с нормално или ниско кръвно налягане, може да се наблюдава допълнително понижаване на кръвното налягане след употребата на лизиноприл. Този ефект е предвидим и обикновено не е причина за преустановяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична е необходимо дозата лизиноприл да бъде намалена или да се преустанови приемът.

Хипотония при остър инфаркт на миокарда

Не трябва да се започва лечение с лизиноприл при пациенти с остър инфаркт на миокарда, при които има риск от сериозно нарушаване на хемодинамичното състояние след лечение с вазодилататор. Това се отнася за пациенти със систолично налягане, по-ниско от под 100 mmHg или такива с кардиогенен шок. През първите 3 дни след инфаркта дозата трябва да бъде намалена, ако систоличното налягане е 120 mmHg или по-ниско. Поддържащата доза трябва да бъде намалена до 5 mg или временно до 2,5 mg, ако систоличното налягане е 100 mmHg или по-ниско. Ако хипотонията е постоянна (систолично налягане под 90 mmHg за повече от един час), лечението с лизиноприл трябва да се преустанови.

Аортна или митрална стеноза/ хипертрофична кардиомиопатия

Както всички други АСЕ-инхибитори, така и лизиноприл трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с митрална стеноза и обструкция в изхода на лявата камера, като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

Бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 80 mg/ml), началната дозировка на лизиноприл трябва да бъде съобразена с креатининовия клирънс на пациента (виж т.4.2), а след това, в зависимост от отговора на пациента на лечението. Редовното наблюдение на калия и креатинина са част от рутинната медицинска практика при тези пациенти.

При някои 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. Има съобщения за остра бъбречна недостатъчност в такива ситуации, която обикновено е обратима.

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерията на единствен бъбрек, лекувани с АСЕ-инхибитори, се наблюдава повишаване на уреята и сывумния креатинин, което обикновено е обратимо след преустановяване на терапията. Това важи особено за пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако е налице и реноваскуларна хипертония, нараства рискът от остра хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти лечението трябва да започне под непосредствен лекарски контрол с ниски дози и при внимателно дозиране. Тъй като лечение с диуретици може да бъде фактор, който да допринесе за повишаване на стойностите на уреята и сывумния

креатинин и уреята, 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 урея и серумен 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.

Пациенти с остър инфаркт на миокарда не трябва да започват лечение с лизиноприл, ако имат симптоми и отклонения в бъбречната функция, дефинирани с концентрация на серумния креатинин, надвишаваща 177 $\mu\text{mol/l}$ и/или протеинурия, надвишаваща 500 mg/24 h. Ако пациентът развие бъбречна недостатъчност по време на лечението с лизиноприл (серумна креатининова концентрация, надвишаваща 265 $\mu\text{mol/l}$ или удвояване на базовите концентрации на серумния креатинин), приемът на лизиноприл трябва да се преустанови.

Хиперкалиемия: Пациенти, при които има риск да се прояви хиперкалиемия, са тези със съществуваща бъбречна недостатъчност, захарен диабет или приемащи калий-запазващи диуретици или продукти, съдържащи калий (напр. диетична сол), или други лекарства, предизвикващи значително увеличаване на серумния калий (напр. хепарин). Ако едновременното използване на горните продукти е показано, нивото на серумния калий трябва да се контролира периодично по време на лечението (виж т. 4.5)

Диабетици

При пациенти, приемащи перорално антибетни лекарства или инсулин, трябва да се осъществява непосредствен гликемичен контрол по време на първия месец от лечението с АСЕ-инхибитор (виж т. 4.5)

Анафилактични реакции: Вероятно поради факта, че инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, повлияват метаболизма на ейкозаноидите и полипептидите, включително и на ендогенния брадикинин, при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори (вкл. и лизиноприл) по всяко време на терапията могат да се проявят разнообразни неблагоприятни реакции, някои от които сериозни, като ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, ларинкса и/или фаринкса. В тези случаи приемът на лизиноприл трябва незабавно да бъде прекратен и да се приложи подходяща терапия и постоянно наблюдение на пациента до пълно и изчерпателно преустановяване на симптомите. При чернокожи пациенти вероятността АСЕ-инхибиторите да предизвикат ангиоедем е по-голяма, отколкото при пациенти с друг цвят на кожата.

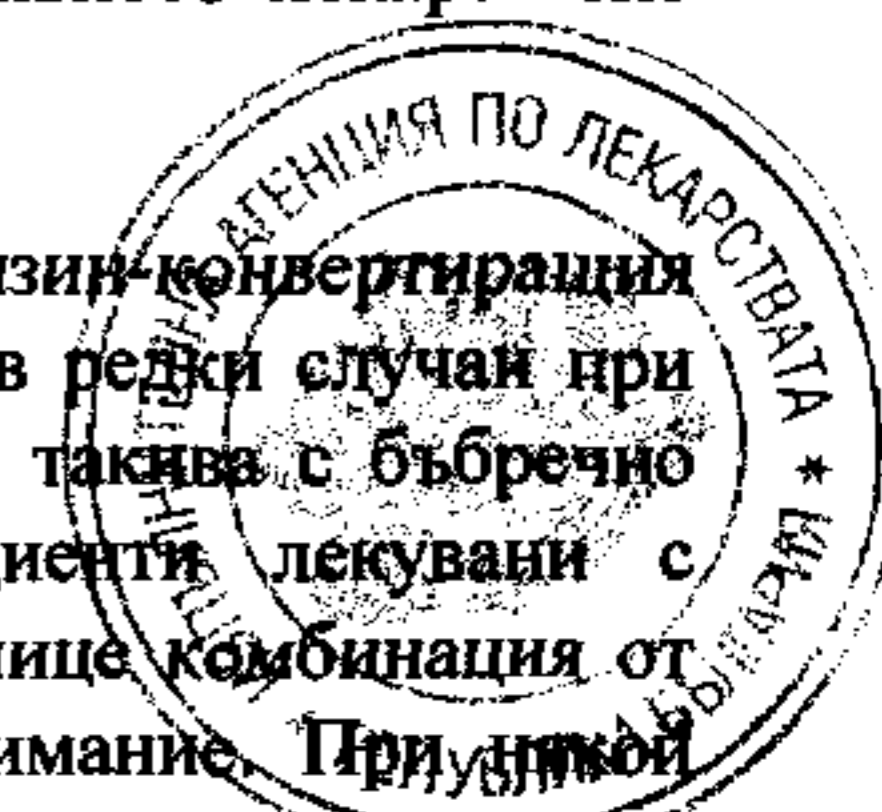
При пациенти с анамнеза за наследствен или идиопатичен ангиоедем, който не е резултат от терапия с АСЕ-инхибитор, при лечение с лизиноприл се наблюдава повишен риск от ангиоедем, поради което терапията с лизиноприл или друг АСЕ-инхибитор трябва да се избягва (вж. точка 4.3).

При пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори по време на LDL афереза с декстрасулфат има опасност от развитието на анафилактични реакции с летален изход. Ето защо, терапията с АСЕ-инхибитори трябва да се прекрати преди всяка афереза.

При пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори по време на десенсибилизация (специфична имунотерапия) срещу отрови на насекоми има опасност от развитието на анафилактични реакции с летален изход. Ето защо, терапията с АСЕ-инхибитори трябва да се прекрати по време на десенсибилизацията.

Съществуват данни за развитието на анафилактични реакции при пациенти на хемодиализа с високопропускливи мембрани (AN 69), подложени на лечение с АСЕ-инхибитори. При такива пациенти е необходимо да се смени диализната мембрана или антихипертензивното лекарство вещество.

Неутропения/Агранулоцитоза: Иама съобщени, че друг инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим – каптоприл, причинява агранулоцитоза и увреждане на костния мозък, в редки случаи при пациенти, при които не са наблюдавани никакви усложнения, но по-често при такива с бъбречно увреждане, особено ако е съпътствано и с колагеноза. Също при пациенти, лекувани с имunosупресори; алопуринол, прокаинамид или при пациенти, при които е налице комбинация от тези усложняващи фактори лизиноприл трябва да се използва с особено внимание. При някои пациенти, могат да се развият сериозни инфекции, които в редки случаи не се повлияват от



интензивна антибиотична терапия. При тези пациенти е необходимо да се правят периодични изследвания на броя на левкоцитите. Пациентите трябва 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 чернокожи пациенти, отколкото при пациенти с друг цвят на кожата, най-вероятно поради ниските нива на ренина при чернокожата популация, страдаща от хипертония.

Увреждане на черния дроб

В редки случаи, АСЕ-инхибиторите могат да са причина за развитието на синдром, който започва с холестатичен хепатит и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) до смърт. Механизмът на този синдром не е известен. При пациенти, подложени на терапия с АСЕ-инхибитори, при които се развива хепатит или забележимо повишаване на нивото на чернодробните ензими, приемът на АСЕ-инхибитори трябва да се прекрати и лекарственият продукт да се смени.

Кашлица

Има данни за появата на персистираща суха кашлица по време на лечението с АСЕ-инхибитори. Тази кашлица отминава спонтанно след прекратяване на терапията, което трябва да се вземе предвид в диференциално-диагностичен план.

Хирургия/анестезия

Лизиноприл може да блокира вторично формирането на ангиотензин II след компенсаторно освобождаване на ренин при пациенти, подложени на значителни хирургични интервенции или анестезия с лекарства, понижаващи кръвното налягане. Като резултат се получава изразена хипотония, която може да се коригира чрез вливане на заместители.

Бременност

АСЕ-инхибиторите не трябва да се употребяват по време на бременността. Ако лечението с АСЕ-инхибитор е наложително, пациентките, планиращи бременност трябва да жъдат подложени на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ-инхибитор трябва да бъде преустановено и възможно най-бързо да се премине към алтернативна терапия (вж т. 4.3 и 4.6).

Литий

По принцип комбинацията на литий с лизиноприл не се препоръчва (вж т. 4.5).

Педиатрична употреба: Надеждността и ефективността при педиатрични пациенти не са проучени.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други антихипертензивни лекарства

Едновременната употреба с антихипертензивни лекарства (например глицерил тринитрат и други нитрати или други вазодилататори) може да засили хипотензивния ефект на лизиноприл. Едновременната употреба на лизиноприл с алискирен съдържащи лекарства трябва да се избягва (вж т.4.3 и 4.4).

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).

Диуретици:

Обикновено понижаващия кръвното налягане ефект на лизиноприл се усилва при едновременно приемане на диуретици. Пациенти, приемащи диуретици, и по-специално тези, които отскоро се лекуват с диуретици, могат понякога при започване на лечение с лизиноприл да получат значително понижаване на кръвното налягане. Рискът от симптоматична хипотония по време на лечение с лизиноприл може да се намали чрез спиране на диуретика преди началото на лечението с това лекарство. (вж т. 4.4 и 4.2).

Хранителни добавки, съдържащи калий-съхраняващи диуретици и прием на калий-съдържащи соли

Въпреки, че при клиничните изпитвания нивата на серумния калий обикновено са оставили в нормални граници, възможно е да възникне хиперкалиемия при някои пациенти. Рисковите фактори за развиване на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, диабет, прием на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, траметрен или амилорид), прием на хранителни добавки, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици или прием на калий-съдържащи соли (напр. диетична сол) от пациенти с нарушена бъбречна дункция може да доведе до значително повишаване на нивото на серумния калий. Ако лизиноприл бъде приеман съвместно със салидиуретици, може да се появи хипокалиемия, предизвикана от тези диуретици.

Литий

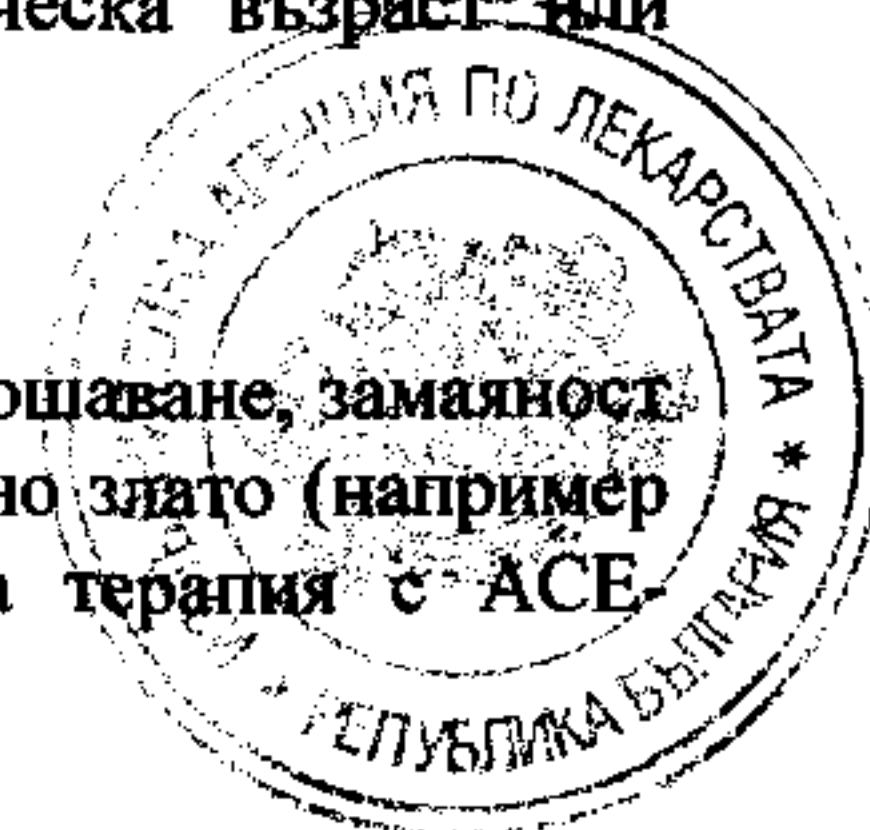
Има съобщения за обратимо повишаване на токсичността и на серумните концентрации на литий при едновременната му употреба с АСЕ-инхибитори. Съвместната употреба на тиазидни диуретици и АСЕ-инхибитори може да увеличи риска от литиева токсичност и да засили вече съществуващата такава. Едновременна употреба на лизиноприл и литий не е препоръчителна, но ако обстоятелствата налагат такава комбинация, трябва да бъдат проследявани внимателно нивата на серумния литий на пациента.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС) заедно с ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/дневно

Продължителният (хроничен) прием на НСПВС може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибитора. НСПВС и АСЕ-инхибиторите оказват допълнително влияние върху повишаването на нивото на серумния калий, което може да доведе до влошаване на бъбречната функция. Този ефект обикновено е обратим. В редки случаи може да възникне остра бъбречна недостатъчност при пациенти с нарушена бъбречна функция, както и при пациенти в старческа възраст или дехидратарина пациенти.

Злато

Нитритидни реакции (симптоми на вазодилатация, включваща зачервяване, прилошаване, замаяност и хипотония, които могат да бъдат тежки), в резултат на парентерално приложено злато (например натриев ауротиомалат) са докладвани по често при пациенти подложени на терапия с АСЕ-инхибитори.



Трициклични антидепресанти/ антипсихотици/ анестетици

Едновременната употреба на АСЕ-инхибитори с определени анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици може да доведе до допълнително понижаване на кръвното налягане (вж. т. 4.4)

Симпатикомиметици

Симпатикомиметици могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

Антидиабетици

Епидемиологичните изследвания показват, че съвместното 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 дози, използвани в кардиологията), 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 (вижте точка 4.4). Противопоказно е да се приемат АСЕ инхибитори през втория и третия триместър от бременността (вижте точка 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 от 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, олигохидрамния, черепно-лицеви деформации) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия– виж също т. 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, които са били изложени вътрематочно на АСЕ инхибитори, трябва да се изследват за хипотония (вж. Точка 4.3. и 4.4).

Кърмене

Не е известно дали Кордакер се екскретира в в човешката кърма. Употребата на Кордакер по време на кърмене не е препоръчителна и е препоръчително да се премине към алтернативно лечение с добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Трябва да се има предвид, че способността за активно участие в пътното движение или да се управляват машини, може понякога да бъде намалена поради световъртеж или отпаднаост.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции, наблюдавани и докладвани по време на лечението с лизиноприл и други ACE инхибитори, са подредени по честота, като се използва следната класификация: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); 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 (виж т. 4.4), хемолитична анемия, лимфаденопатия, аутоимунно заболяване.

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: хипогликемия

Нарушения на нервната система и психични нарушения

Чести: Световъртеж, главоболие

Нечести: Промени в настроението, парестезия, вертиго, вкусови нарушения, смущения в съня

Редки: Умствени нарушения

Сърдечни и съдови нарушения

Чести: Ортостатични нарушения (вкл. Хипотония)

Нечести: Инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент, който може да доведе до тежка 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, синусит, алергичен алвеолит/ еозинофилия пневмония

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Диария, повръщане

Нечести: Гадене, коремна болка и стомашно разстройство

Редки: Сухота в устата

Много редки: Панкреатит, ангиоедем, хепатит, жълтеница, чернодробна недостатъчност (вж точка 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Обрив, сърбеж

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

Много редки: Силно потене, пемфигус, токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе, кожна псевдолимфома.

Дерматологичните промени могат да бъдат придружени от повишена температура, васкулити, миалгия, артралгия, левкоцитоза и/или повишен ANA-титър, повишена скорост на утаяване на еритроцитите, еозинофилия и левкоцитоза, обрив, фоточувствителност.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: Неправилно функциониране на бъбреците

Редки: Уремия, остра бъбречна недостатъчност

Много редки: Олигурия/ анурия

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 съизмерим с профила на безопасност про 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 национална система за съобщаване, на Изпълнителна агенция по лекарствата.

Контакти:

Изпълнителна агенция по лекарствата.

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Има ограничени данни за предозиране при хора. В зависимост от степента на предозиране могат да се очакват следните симптоми: тежка хипотония, шок, електролитен дисбаланс, бъбречна недостатъчност, хипервентиляция, тахикардия, сърцебиене, брадикардия, световъртеж, безпокойство 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 катехоламин. Ако предозирането е извършено скоро, трябва да се предприемат мерки за елиминиране на Кордакер (напр. предизвикване на повръщане, стомашна промивка, прилагане на активен въглен и натриев сулфат). Няма специфичен антидот.

Лизиноприл може да се отстрани чрез хемодиализа (вж. т. 4.4). При устойчива на лечение брадикардия трябва да се използва пейсмейкър. Трябва често да се проследяват жизнените показатели, серумните концентрации на електролитите и креатинина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

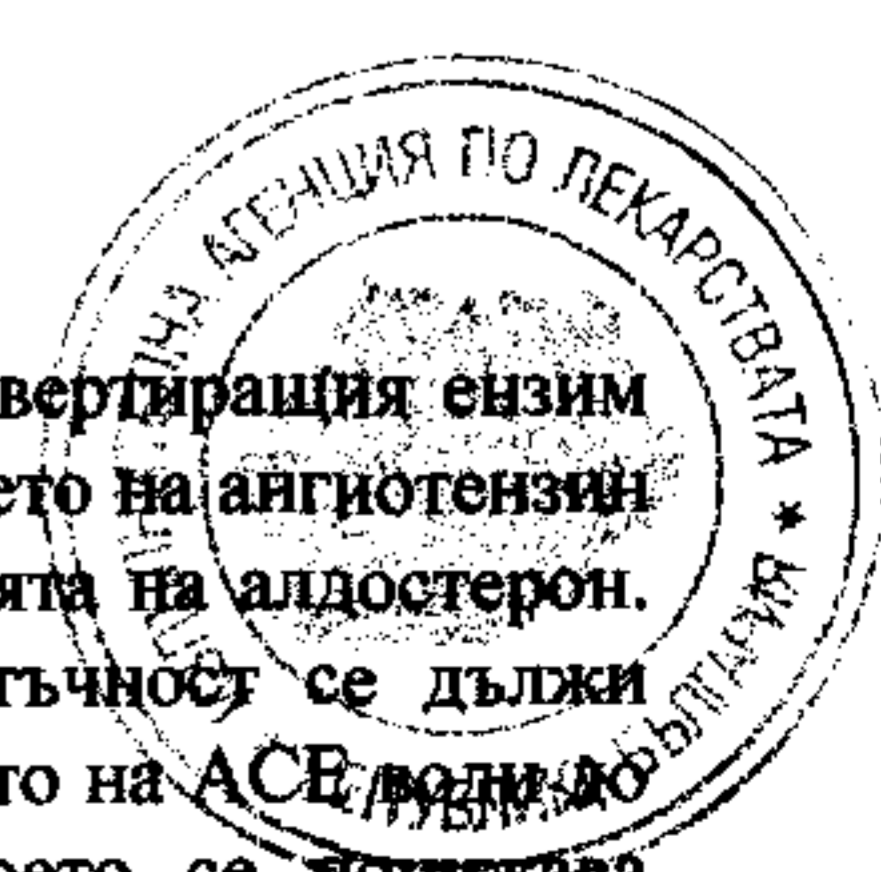
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим

АТС код: C09AA03

Механизъм на действие

Лизиноприл е пептидил дипептидаза инхибитор. Той инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим при хора и животни. ACE е пептидил дипептидаза, която катализира преобразуването на ангиотензин I до съдосвиващото съединение – ангиотензин II, което също стимулира секрецията на алдостерон. Позитивният ефект на лизиноприл върху хипертонията и сърдечната недостатъчност се дължи основно на потискането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Инхибирането на ACE води до понижаване на количеството на плазмения ангиотензин II, в резултат на което се понижава



периферното съдово съпротивление и секрецията на алдостерон. Понижаването на плазмените нива на алдостерона може да доведе до повишаване на серумните концентрации на калий.

Фармакодинамични ефекти

Въпреки че се предполага, че механизмът, чрез който лизиноприл понижава кръвното налягане е основно потискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, той действа също и при хипертонични пациенти с ниска плазмена концентрация на ренин. ACE е сходен на кининазата – ензим, катализиращ разграждането на брадикинина. Предстои да се установи дали повишените нива на брадикинин – пептид с изразено вазодилатиращо действие, участват в терапевтичните ефекти на лизиноприл.

Клинична ефикасност и безопасност

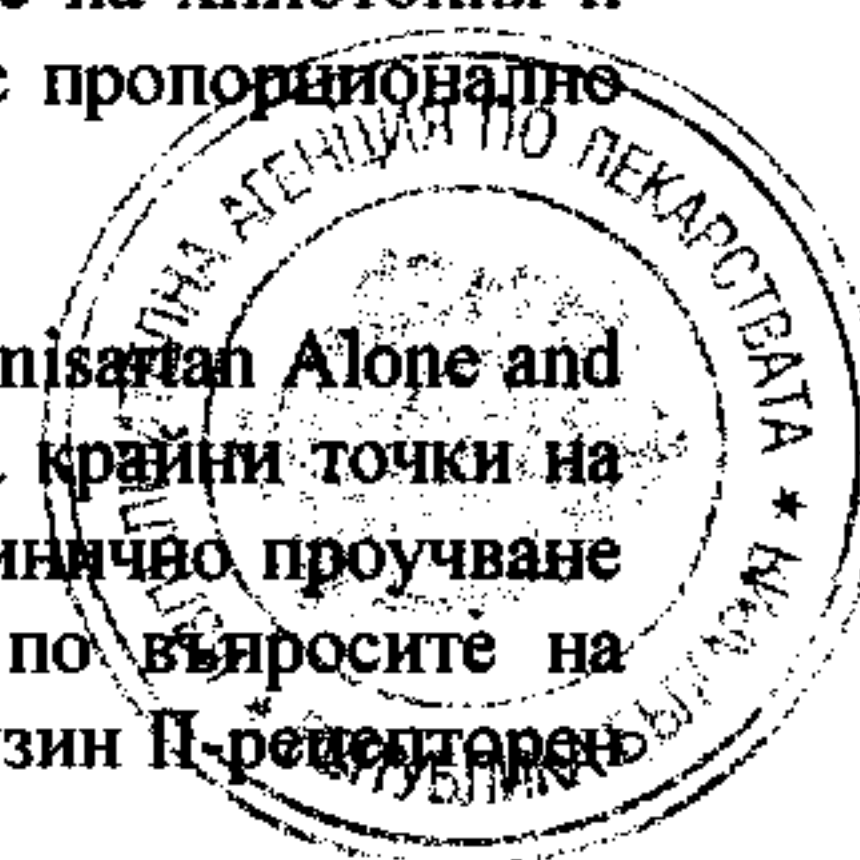
Влиянието на лизиноприл върху смъртността и заболяемостта от сърдечна недостатъчност е изследвана, като са сравнени пациенти с прием на висока доза (32,5 mg или 35 mg дневно) с такива с прием на ниска доза (2,5 mg или 5 mg дневно) лизиноприл. При изследвани 3164 пациенти, за период със средна продължителност 46 месеца за преживелите пациенти, при пациентите, приемали висока доза, има 12 % намаление на риска от смърт и хоспитализация в комбинираната крайна точка за всеки случай ($p=0,002$) срещу 8 % намаление на риска от смърт и сърдечно-съдова хоспитализация в комбинираната крайна точка за всички случаи, при пациентите, приемали ниска доза ($p=0,128$) и от сърдечно-съдова смърт (10%; $p=0,073$). В пост-хок анализа броят на хоспитализираните за сърдечна недостатъчност е намален с 24% ($p=0,002$) при пациенти, лекувани с висока доза лизиноприл, в сравнение с тези, лекувани с ниска доза. Симптоматичните ползи са подобни при пациентите, лекувани с високи и ниски дози лизиноприл.

Резултатите от изследванията показват, че общия профил на нежелани ефекти, получен от пациенти, лекувани с високи и ниски дози лизиноприл е подобен по естество и брой. Предсказуемите събития, възникнали вследствие на ACE инхибирането, като хипотония или изменение 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.

GISSI-3 проучване, при което се използва 2x2 факториален дизайн, за да се сравни ефекта от прием на лизиноприл и глицерил тринитрат, приемани самостоятелно или в комбинация, в продължение на 6 седмици по отношение на контролна група показва, че при 19 394 пациенти, които са били подложени на лечение с лизиноприл в рамките на 24 часа след остър инфаркт на миокарда, има статистически значимо намаляване на риска от смъртност с 11% ($2p=0,03$) по отношение на контролната група.

Намаляването на риска след прием на глицерил тринитрат не е значимо, но комбинацията от лизиноприл и глицерил тринитрат показва значимо намаляване на риска от смъртност с 17% ($2p=0,02$). В подгрупата на пациентите в старческа възраст (над 70 години) и жени, определени предварително като пациенти с висок риск от смъртност, са наблюдавани значимо подобряване за комбинираната крайна точка на сърдечната функция и намаляване на смъртността. Комбинираната крайна точка за всички пациенти, лекувани с лизиноприл и комбинация от лизиноприл и глицерил тринитрат в продължение на 6 седмици, както и при пациентите от високорисковата подгрупа, лекувани в продължение на 6 месеца, също показва значим превантивен ефект на лизиноприл. Както би могло да се очаква от всяко лечение с вазодилататор, се увеличават случаите на хипотония и бъбречна дисфункция, свързани с лечението с лизиноприл, но те не са свързани с пропорционално нарастване на смъртността.

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 ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE 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 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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Лизиноприл е перорален активен не-сулфидрил-съдържащ ACE инхибитор

Абсорбция

След перорално приложение на лизиноприл, пикът в плазмената концентрация се достига за около 7 часа, като при пациенти с остър инфаркт на миокарда съществува тенденция за незначително удължаване на времето за достигане на максимална плазмена концентрация. При клинични проучвания, на база на получени стойности в отделената урина, средното абсорбирано количество на лизиноприл е около 25%, като индивидуалната вариабилност при всички дози (5-80 mg) е 6-60%. Абсолютната бионаличност намалява до около 16% при пациентите със сърдечна недостатъчност.

Разпределение

Лизиноприлът не се свързва със серумните протеини, освен с ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE). Изследвания при плъхове показват, че лизиноприлът преминава слабо през кръвно-мозъчната бариера.

Елиминиране

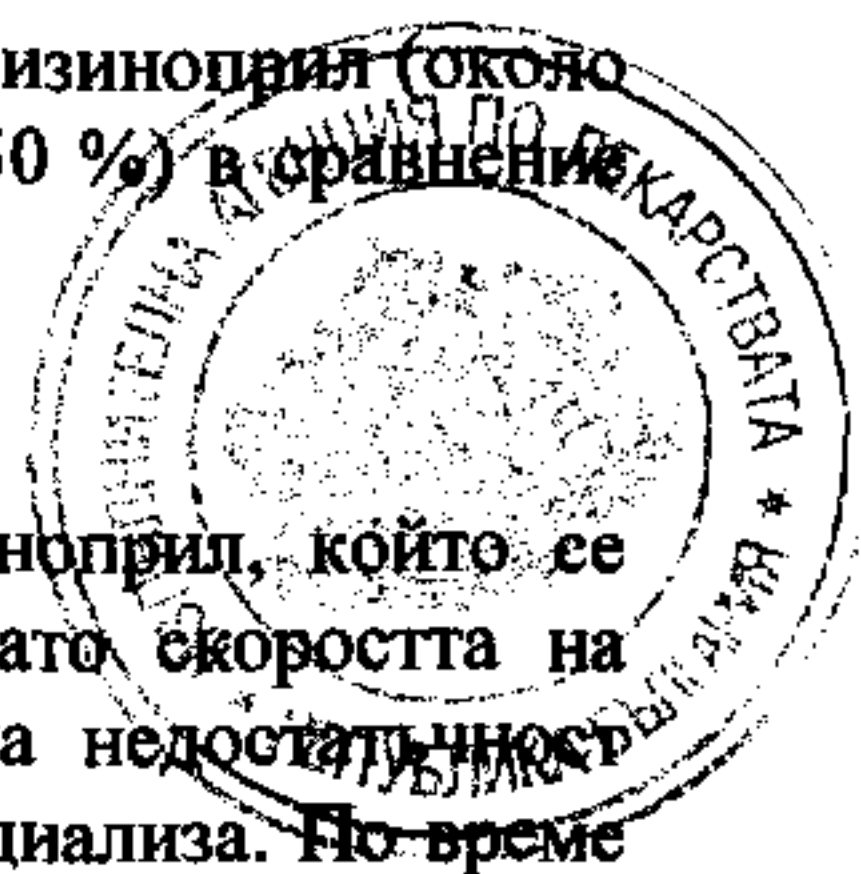
Лизиноприлът не се метаболизира и се екскретира напълно непроменен в урината. Времето на полуживот на лизиноприл след многократно приложение е 12,6 часа. Клирънсът на лизиноприл при здрави доброволци е около 50 ml/min. По-голямата част от активното вещество се отделя в ранната фаза, която при ниски концентрации се последва от удължена терминална фаза, което не води до кумулиране на лекарството. Тази терминална фаза вероятно се базира на наситено свързване към ACE 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), увеличава експонирането (приблизително 50 %) в сравнение със здравите доброволци, което се дължи на забавения 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 по-ниска от 30 ml/min. При лека до средна бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-80 ml/min). Лизиноприлът 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 доброволци (повишаване на AUC стойностите средно с 125%), но на базата на стойностите определени в отделената урина, налице е една намалена абсорбция до около 16% в сравнение със здравите доброволци.

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на лизиноприл е проучен при 29 педиатрични пациенти с хипертония, на възраст между 6 и 16 години, с индекс на ГФ > 30 ml/min/1,72 m². Равновесни плазмени концентрации на лизиноприл се наблюдават 6 часа след прилагане на дози от 0,1 до 0,2 mg/kg, като степента на абсорбцията, е около 28%. Стойностите са подобни на тези при възрастни.

Наблюдаваните стойности 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 стойности в кръвта и повишени AUC-стойности (приблизително с 60 %) в сравнение с по-младите пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за безопасност не показват особени рискове за хората на базата на традиционните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен ефект. Установено е, че ACE инхибиторите, като клас, оказват влияние върху късното развитие на зародиша, което може да доведе до смърт и конгенитални аномалии, особено черепно-лицеви деформации. Има също съобщения за фетална токсичност, забавяне на вътрематочния растеж и отворен ductus arteriosus. Смята се, че тези аномалии в развитието се дължат отчасти на прякото действие на ACE инхибиторите върху ренин-ангиотензин системата на фетуса и отчасти на исхемия, дължаща се на хипотония при майката и намаляване на плацентарния кръвен ток и притока на кислород до зародиша.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

Списък на помощните вещества

Помощни вещества:

Калциев хидрогенфосфат безводен

Магнезиев стеарат

Царевично нишесте

Манитол

Повидон

Нишесте, прежелатинизирано

Жълт железен оксид Е 172

6.2 Несъвместимости

Не са установени.

6.3 Срок на годност

3 (три) години



Да не се употребява след изтичане на срока на годност.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Кордакер 20 mg таблетки 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
“Г.М.Димитров” № 1, гр. София 1172, България
тел: +359 2 962 54 54
факс: +359 2 9603 703
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

Юли 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март, 2016

