

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лизигамма 10 mg таблетки
Lisigamma 10 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа:

лизиноприлов дихидрат (*lisinopril dihydrat*) 10.89 mg, еквивалентен на 10 mg лизиноприл
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с една делителна черта от горната страна и надпис „10“ от долната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

За лечение на хипертония.

Сърдечна недостатъчност

За лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност.

Остър миокарден инфаркт

Краткосрочно (6 седмици) лечение на хемодинамично стабилни пациенти в първите 24 часа от прекаран остър миокарден инфаркт.

Бъбречни усложнения при захарен диабет

Лечение на бъбречно заболяване при хипертонични пациенти със захарен диабет тип 2 и начална форма на нефропатия (вж. т. 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката трябва да се индивидуализира според профила на пациента и степента на повлияване на кръвното налягане (вж. т. 4.4).

Хипертония

Лизигамма може да бъде прилагана като монотерапия или в комбинация с антихипертензивни лекарствени продукти (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Начална доза

При пациенти с хипертония обичайната препоръчвана начална доза е 10 mg. Пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система (в частност с артериална хипертония, водно-солеви дисбаланс, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония) могат да

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20060057
Разрешение №	30608 / 17-08-2015
Одобрение №	/



почувстват силен спад на кръвното налягане последвано от началната доза. При такива пациенти се препоръчва начална доза от 2.5-5 mg, като стартът на лечението трябва да се осъществява под лекарско наблюдение. По-ниска начална доза се налага и в случаи на бъбречно увреждане (вж. Таблица 1).

Поддържаща доза

Обичайната ефективна поддържаща доза е 20 mg, прилагана като единична дневна доза. Обикновено, ако желаният терапевтичен ефект не може да бъде постигнат за период от 2 до 4 седмици при установената дозировка, дозата може да бъде повишена впоследствие. Максималната използвана доза в дългосрочни клинични проучвания е 80 mg дневно.

Пациенти, лекувани с диуретици

Симптоматична хипотония може да възникне като следствие от началото на терапия с Лизигамма. Това е характерно главно за пациентите, които са лекувани с диуретици. По тази причина се препоръчва повишено внимание, тъй като тези пациенти могат да бъдат с компрометиран водно-солеви баланс. По възможност диуретикът трябва да бъде спрян 2 до 3 дни преди началото на терапията с лизиноприл. При хипертонични пациенти, на които диуретикът не може да бъде спрян, терапията с Лизигамма трябва да започне с доза от 5 mg. Трябва да се осъществява мониторинг на бъбречната функция и серумния калий. Последващото дозиране на Лизигамма трябва да се адаптира в зависимост от повлияването на кръвното налягане. При необходимост диуретичната терапия може да бъде възстановена (вж. т. 4.4 и т. 4.5).

Адаптиране на дозата при бъбречно увреждане

Дозировката при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се основава на креатининовия клирънс, както е показано в Таблица 1 по-долу.

Таблица 1 Адаптиране на дозата при бъбречно увреждане.

Креатининов клирънс (ml/min)	Начална доза (mg/ден)
По-малко от 10 ml/min (в това число пациенти на диализа)	2.5 mg*
10-30 ml/min	2.5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

* Дозировката и/или честотата на прилагане трябва да бъдат адаптирани в зависимост от повлияване на кръвното налягане.

Дозата може да бъде титрирана докато се постигне контрол на кръвното налягане или до максимум 40 mg дневно.

Сърдечна недостатъчност

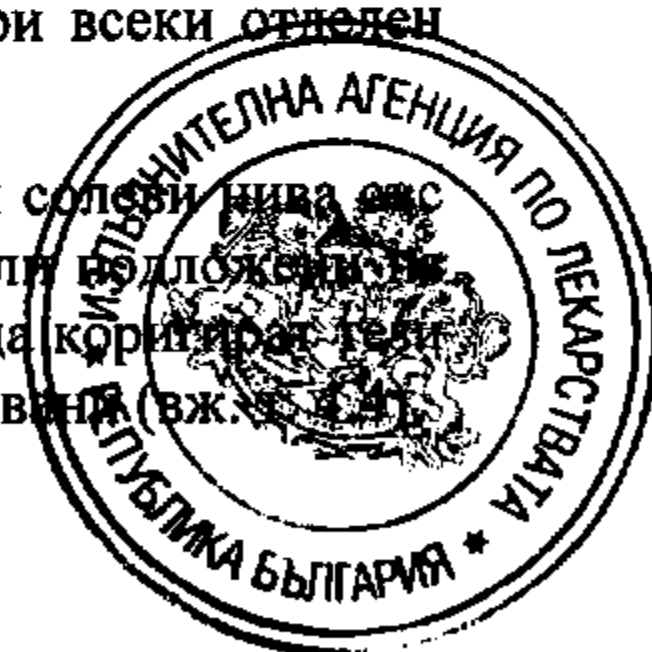
При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, Лизигамма трябва да се прилага като допълваща терапия към диуретици и където е необходимо към дигиталисови препарати или бета-блокери. Лечението с Лизигамма може да започне с доза от 2.5 mg веднъж дневно под лекарско наблюдение, за да се определи първоначалния ефект върху кръвното налягане.

Дозата Лизигамма трябва да бъде увеличена:

- Като се повиши не повече от 10 mg
- На интервали не по-кратки от 2 седмици
- До най-високата доза толерирана от пациента до максимум от 35 mg веднъж дневно.

Адаптирането на дозата трябва да се основава на терапевтичния отговор при всеки отделен пациент.

Пациенти с висок риск от симптоматична хипотония, напр. пациенти с ниски солени нива или без хипонатриемия, пациенти с хиповолемия или пациенти, които са били подложени на мощна диуретична терапия преди да започнат лечение с Лизигамма трябва да коригират тези си състояния. Бъбречната функция и серумния калий трябва да бъдат наблюдавани (вж. т. 4.4).



Остър миокарден инфаркт

Както е уместно, пациентите трябва да получават стандартно препоръчаната терапия с тромболитици, аспирин и бета-блокери. Интравенозен или трансдермален глицерил тринитрат може да бъде прилаган едновременно с Лизигамма.

Начална доза (първите 3 дни след инфаркт)

Лечението с Лизигамма може да започне в рамките на 24 часа от възникване на симптомите. Лечението не трябва да се започва, ако систоличното кръвно налягане е по-ниско от 100 mm Hg. Първата доза Лизигамма е 5 mg перорално, последвана от 5 mg след 24 часа, 10 mg след 48 часа и 10 mg веднъж дневно. Пациенти с ниско систолично кръвно налягане (120 mm Hg или по-ниско) при вече започнато лечение или през първите 3 дни след инфаркта трябва да приемат по-ниска доза - 2.5 mg перорално (вж. т. 4.4).

В случаи на бъбречно увреждане (креатининов клирънс <80 ml/min), началната дозировка с Лизигамма трябва да бъде адаптирана спрямо креатининовия клирънс на пациента (вж. Таблица 1).

Поддържаща доза

Поддържащата доза е 10 mg веднъж дневно. Ако възникне хипотония (систолично кръвно налягане по-ниско или равно на 100 mm Hg) при необходимост дневната поддържаща доза от 5 mg може да бъде временно редуцирана на 2.5 mg. Ако възникналата хипотония продължи (систолично кръвно налягане по-ниско от 90 mm Hg за повече от 1 час), лечението с лизиноприл таблетки трябва да бъде прекратено.

Лечението трябва да продължи 6 седмици и след това състоянието на пациента трябва да бъде преоценено. Пациенти, които развиват симптоми на сърдечна недостатъчност трябва да продължат лечението с Лизигамма (вж. т. 4.2).

Бъбречни усложнения при захарен диабет

При хипертензивни пациенти със захарен диабет тип 2 и начален стадий на нефропатия, дозата от 10 mg Лизигамма веднъж дневно, при необходимост може да се увеличи на 20 mg един път на ден, за да се постигне диастолично кръвно налягане по-ниско от 90 mm Hg.

В случаи на бъбречно увреждане (креатининов клирънс <80 ml/min), началната дозировка на Лизигамма трябва да бъде адаптирана спрямо креатининовия клирънс на пациента (вж. Таблица 1).

Педиатрична употреба

Опитът по отношение на ефикасност и безопасност при хипертензивни деца > 6 годишна възраст е ограничен и липсва опит по отношение на други показания (вж. т. 5.1). Лизигамма не се препоръчва при деца с други показания освен хипертония. Лизиноприл не се препоръчва при деца под 6-годишна възраст или при деца с тежко бъбречно увреждане (GFR <30ml/min/1.73 m²) (вж. т. 5.2).

Употреба при хипертензивни педиатрични пациенти на възраст между 6-16 години

Препоръчителната начална доза е 2.5 mg веднъж дневно при пациенти от 20 до <50 kg, и 5 mg веднъж дневно при пациенти ≥50 kg. Дозировката трябва да бъде индивидуално адаптирана до максимум от 20 mg дневно при пациенти с телесно тегло от 20 до <50 kg, и 40 mg при пациенти ≥50kg. Дози над 0.61 mg/kg (или повече от 40 mg) не са изследвани при педиатрични пациенти (вж. т. 5.1).

При деца с намалена бъбречна функция трябва да се обмисли по-ниска начална доза и висок дозов интервал.

Употреба при пациенти в старческа възраст

В клинични проучвания не беше установена зависима от възрастта промяна в профил на безопасност и ефикасност на продукта. Когато обаче старческата възраст е свързана с намалена бъбречна функция, препоръките посочени в Таблица 1 трябва да се използват за



определяне началната доза на Лизигамма. След това дозата трябва да бъде адаптирана в зависимост от повлияването на кръвното налягане.

Употреба при пациенти с бъбречна трансплантация

Няма опит в прилагането на лизиноприл при пациенти с наскоро претърпяна бъбречна трансплантация. По тази причина лечението с Лизигамма не се препоръчва.

Начин на приложение

Лизигамма трябва да бъде прилагана перорално като единична дневна доза. Както при всички други лекарства приемани веднъж дневно, Лизигамма трябва да се приема приблизително по едно и също време всеки ден. Абсорбцията на лизиноприл не се повлиява от храната.

4.3 Противопоказания

Лизигамма е противопоказана при пациенти със:

- Свръхчувствителност към активното вещество или към друг инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Анамнеза за ангиоедем, свързана с предишна терапия с АСЕ-инхибитор;
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- Вторият или третият триместър на бременността (вж. т. 4.4 и 4.6);
- Едновременната употреба на Лизигамма 10 mg таблетки с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Симптоматична хипотония

Симптоматичната хипотония се среща рядко при хипертензивни пациенти без усложнения. При хипертензивни пациенти, приемащи таблетки лизиноприл, е по-възможно да възникне хипотония, ако пациентът е с хиповолемия, напр. при терапия с диуретици, рестриктивна солева диета, диализа, диария или повръщане, или тежка ренин-зависима хипертония (вж. т. 4.5 и т. 4.8).

Симптоматична хипотония е наблюдавана при пациенти със сърдечна недостатъчност, със или без свързана с това бъбречна недостатъчност. Това е по-вероятно да се случи при пациенти с по-тежки форми на сърдечна недостатъчност, като отражение при използване на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или при функционално бъбречно увреждане. При пациенти с повишен риск от симптоматична хипотония, началото на терапията и адаптирането на дозата трябва да се проследяват внимателно. Внимателно проследяване е необходимо и при пациенти с исхемична сърдечна или цереброваскуларна болест, при които резкия спад в кръвното налягане може да доведе до миокарден инфаркт или цереброваскуларен инцидент.

При поява на хипотония, пациентът трябва да легне по гръб и ако е необходимо да му се приложи интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. Преходен хипотоничен отговор не е противопоказан за по-нататъшно дозиране, което може да се осъществява нормално и без затруднения, веднага щом кръвното налягане бъде повишено след волемична експанзия.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане може да се появи допълнително понижаване на системното кръвно налягане в резултат от употребата на Лизигамма. Това е очакван ефект и обикновено не е причина за преустановяване на терапията. Може да се наложи намаляване на дозата или адаптиране на лечението с Лизигамма, ако хипотонията стане симптоматична.

Хипотония при остър инфаркт на миокарда

Не трябва да се започва лечение с Лизигамма при пациенти с остър миокарден инфаркт, за които има риск от проява на сериозно влошаване на хемодинамиката при лечение с вазодилататор. Това са пациенти със систолично кръвно налягане 100 mm Hg или по-ниско или



такива с кардиогенен шок. През първите 3 дни след инфаркта дозата трябва да бъде редуцирана, ако систоличното кръвно налягане е 120 mm Hg или по-ниско. Поддържащите дози трябва да се редуцират до 5 mg или временно до 2.5 mg, ако систоличното кръвно налягане е 100 mm Hg или по-ниско. При персистираща хипотония (систолично кръвно налягане по-ниско от 90 mm Hg за повече от 1 час) прилагането на Лизигамма трябва да се преустанови.

Стеноза на аортната и митралната клапа / Хипертрофична кардиомиопатия

Както при другите ACE инхибитори Лизигамма трябва да се прилага с внимание при пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на изхода на лявата камера, като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

Нарушена бъбречна функция

В случаи на бъбречно увреждане (креатининов клирънс <80 ml/min), началната доза Лизигамма трябва да бъде адаптирана в зависимост от креатининовия клирънс на пациента (вж. Таблица 1 към т. 4.2) и в зависимост от терапевтичния отговор. Рутинното проследяване на калия и креатинина е част от обичайната медицинска практика при такива пациенти.

При пациенти със сърдечна недостатъчност хипотонията, която е в резултат на началната терапия с ACE инхибитори може да доведе до някои по-нататъшни увреждания на бъбречната функция. Докладвани са случаи на остра бъбречна недостатъчност, която обикновено обрратима.

При някои пациенти с билатерална бъбречна артериална стеноза или със стеноза на артерията към единствен бъбрек, които са били лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, е наблюдавано повишаване нивото на уреята в кръвта и на серумния креатинин, което обикновено е обратимо при преустановяване на терапията. Това е по-характерно за пациенти с бъбречна недостатъчност. При налична реноваскуларна хипертония съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При такива пациенти, лечението трябва да започне при внимателно лекарско наблюдение с ниски дози и внимателно титриране на дозите. Тъй като лечението с диуретици може да е способстващ фактор за това, нужно е диуретичната терапия да бъде прекратена и бъбречната функция да бъде проследявана през първите седмици на терапията с Лизигамма.

Някои хипертензивни пациенти без данни за претърпяно реноваскуларно заболяване развива повишени нива на урея в кръвта и серумния креатинин, които обичайно бяха незначителни и отшумяваха, особено когато лизиноприлът беше прилаган успоредно с диуретик. Това е по-характерно за пациенти с прекарано бъбречно увреждане. Може да се наложи намаляване на дозата или спиране на диуретика, и/или лечението с Лизигамма.

При остър миокарден инфаркт, лечението с Лизигамма не трябва да започва при пациенти с доказана бъбречна дисфункция (концентрация на серумен креатинин надвишаваща 177 micromol/l и/или протеинурия надвишаваща 500 mg/24 h. Ако се развие бъбречна дисфункция по време на лечението с Лизигамма (концентрация на серумен креатинин превишаваща 265 micromol/l или два пъти по-висока от тази преди лечението), тогава лекарят трябва да обмисли спиране на лечението с лизиноприл.

Свърхчувствителност / Ангиоедем

Докладвани са редки случаи на ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса. Той се наблюдава рядко при пациенти, лекувани с ACE-инхибитори, включително Лизигамма. Това може да се случи по всяко време при лечение. В такива случаи, терапията с Лизигамма трябва да се преустанови веднага, както и да се предприеме подходящо лечение и проследяване преди пациентите да бъдат изписани от болница.

Дори в случаите, когато е засегнат само езика без респираторен дистрес, пациентите трябва продължително да бъдат наблюдавани, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да се окаже недостатъчно.

Много рядко са докладвани фатални случаи в резултат на ангиоедем свързан с ларингеален едем или оток на езика. При засегнати език, глотис или ларинкс, обикновено се е наложило запущване на въздухоносните пътища и е особено характерно при пациенти с астма, които са претърпяли операция на въздухоносните пътища. В тези случаи трябва да бъде назначена



спешна терапия. Тя може да включва прилагане на адреналин и/или поддържане въздухоносните пътища отворени. Пациентът трябва да се наблюдава внимателно до пълно изчезване на симптомите.

Има съобщения, че ангиоедемът се наблюдава по-често при пациенти от черната раса, лекувани с АСЕ-инхибитори, в сравнение с пациенти от други раси.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, несвързан с терапия с АСЕ-инхибитори, са изложени на по-висок риск при приемането на АСЕ-инхибитори. (вж. т. 4.3)

Анафилактоидни реакции при хемодиализни пациенти

Докладвани са случаи на анафилактоидни реакции при пациенти на диализа с висок флукс на мембраните (напр. AN 69) и третирани успоредно с АСЕ инхибитор. При такива пациенти трябва да се обмисли употреба на друг тип диализни мембрани или прилагане на друг клас антихипертензивно лекарство.

Анафилактоидни реакции по време на ниско-плътностна липопротеинова (LDL) афереза

Рядко, пациенти приемащи АСЕ инхибитор по време на ниско-плътностна липопротеинова (LDL) афереза с декстранов сулфат, са претърпели животозастрашаващи анафилактоидни реакции.

Тези реакции бяха избегнати чрез временно спиране приема на АСЕ инхибитор преди всяка афереза.

Десенсибилизация

При пациенти получаващи АСЕ-инхибитори по време на десенсибилизация могат да се появят животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции могат да бъдат избегнати, като терапията с АСЕ-инхибитори временно се прекрати, преди всяка десенсибилизация, но могат да се появят отново при повторен непреднамерен прием на лекарства.

Чернодробна недостатъчност

Много рядко АСЕ инхибиторите се асоциират със синдром, започващ с холестатична жълтеница или хепатит прогресиращ до застрашаваща некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е ясен. Пациенти, които приемат лизиноприл и развиват жълтеница или имат повишени нива на чернодробните ензими трябва да преустановят приема на Лизигамма и да получат подходящо медицинско лечение.

Неутропения / Агранулоцитоза

Докладвани са случаи на неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти приемащи АСЕ инхибитори. Неутропения при пациенти с нормална бъбречна функция, без други усложняващи фактори, се случва рядко. Неутропенията и агранулоцитозата са обратими при преустановяване приема на АСЕ инхибитора. Лизигамма трябва да бъде използвана с повишено внимание при пациенти с колагено васкуларно заболяване, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид, или комбинация от тези усложняващи фактори и особено при съществуващо преди увреждане на бъбречната функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в малък брой случаи не отговарят на интензивна антибиотична терапия. Ако Лизигамма се използва от такива пациенти, се препоръчва периодичен мониторинг на броя на левкоцитите и на пациентите трябва да им бъде казано да докладват за всеки признак на инфекция.

Расови различия

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим причиняват по-висок риск от ангиоедем при чернокожи пациенти, в сравнение с тези от бялата раса.

Както при другите АСЕ инхибитори, Лизигамма може да окаже по-слаб ефект за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, в сравнение с тези от бялата раса, вероятно поради превалиране на по-нисък ренин при хипертензивна чернокожа популация.

Кашлица



Докладвани са случаи на кашлица при употребата на АСЕ инхибитори. Характеризира се с това, че кашлицата не е продуктивна и изчезва след прекъсване на лечението. АСЕ инхибитор-индуцираната кашлица трябва да бъде отчетена като част от диференциалната диагноза на кашлицата.

Хирургична намеса/Анестезия

При пациенти подложени на сериозна операция или по време на анестезия с продукти провокиращи хипотония, Лизигамма може да блокира вторично ангиотензин II формацията до компенсаторно освобождаване на ренин. Ако се прояви хипотония и тя бъде установена, че е резултат на този механизъм, това може да се коригира чрез вolemична експанзия.

Хиперкалиемия

Наблюдавани са повишени нива на серумния калий при някои пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, в това число Лизигамма. Пациентите, при които е на лице риск за развитие на хиперкалиемия са с бъбречна недостатъчност, захарен диабет, или употребяващи успоредно калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи соли заместители, както и такива пациенти вземащи лекарства, които повишават серумния калий (напр. хепарин). Ако все пак се налага прилагането на посочените по-горе лекарства, е необходим и препоръчителен мониторинг на серумния калий. (вж. т. 4.5).

Диабетици

При диабетици лекувани с орални антидиабетични средства или инсулин, е необходим редовен контрол през първия месец от лечението с АСЕ инхибитор (вж. т. 4.5).

Литий

В повечето случаи комбинацията от литий и Лизигамма не се препоръчва (вж. т. 4.5).

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

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

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

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

Бременност и кърмене

Не се препоръчва употребата на АСЕ инхибитори по време на бременност. В случаите, когато терапията с АСЕ инхибитори е наложителна, пациентките планиращи да забременеят трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се прекрати незабавно и ако е необходимо да се премине към алтернативна терапия (вж. т. 4.3 и т. 4.6).

Не се препоръчва употребата на лизиноприл по време на кърмене.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диуретици

Антихипертензивният ефект е адитивен, когато към лечението с Лизигамма се добави терапия с диуретик.

При пациенти, които вече вземат диуретик, и особено онези, на които наскоро е добавена диуретична терапия понякога могат да изпитат силно понижаване на кръвното налягане при добавяне на Лизигамма към тяхната терапия. Рискът от появата на симптоматична хипотония



може да се сведе до минимум, ако диуретикът се спре преди започване на терапията с Лизигамма (вж. т. 4.4 и т. 4.2).

Калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи соли заместители

В клинични проучвания, въпреки че серумния калий обикновено остава в нормални граници, при някои от пациентите се наблюдава хиперкалиемия. Рискови фактори за развитие на хиперкалиемия са бъбречна недостатъчност, захарен диабет и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи соли заместители. Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи соли заместители особено от пациенти с нарушена бъбречна функция, могат да доведат до значително повишаване на серумния калий.

Ако Лизигамма се приема с калий-несъхраняващ диуретик, диуретично индуцираната хипокалиемия може да се намали.

Литий

Обратимо повишаване на серумните литиеви концентрации и токсичност бяха докладвани по време на едновременно прилагане на литий с ACE инхибитори. Успоредната употреба на тиазидни диуретици може да повиши риска от литиева токсичност и да я увеличи при употреба на ACE инхибитори. Употребата на Лизигамма с литий не се препоръчва, но ако това е наложително, серумните нива на литий трябва да бъдат внимателно проследявани (вж. т. 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) в това число ацетилсалицилова киселина $\geq 3g/ден$

Хроничната употреба на НСПВС може да намали антихипертензивния ефект на ACE инхибитора. НСПВС и ACE инхибиторите оказват адитивен ефект върху повишаването нивата на серумния калий и могат да окажат вреден ефект върху бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко може да възникне остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция, като такива в старческа възраст или дехидратирани пациенти.

Злато

Нитритоидни реакции (симптоми на вазодилатация, в това число зачервяване, наузеа, замаяност и хипотония, които могат да бъдат много тежки) след инжекционно прилагане на злато (напр. натриев ауротиомалат) са докладвани по-често при пациенти приемащи ACE инхибитор.

Други антихипертензивни продукти

Едновременната употреба с тези продукти може да доведе до увеличаване на хипотензивните ефекти на Лизигамма. Едновременната употреба с глицеролов тринитрат и други нитрати или други вазодилататори може да доведе до понижаване на кръвното налягане в по-висока степен.

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

Трициклични антидепресанти / Антипсихотици / Анестетици

Едновременната употреба на известни анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с ACE инхибитори може да доведе до понижаване на кръвното налягане в по-висока степен (вж. т. 4.4).

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да редуцират антихипертензивните ефекти на ACE инхибиторите.



Антидиабетни лекарствени продукти

Данните от епидемиологични изпитвания предполагат, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори и антидиабетни лекарствени продукти (инсулини, орални хипогликемични агенти) могат допълнително да понижат нивата на глюкоза в кръвта с риск от хипогликемия. Този феномен е по-характерен за първите седмици от комбинираното лечение и за пациенти с бъбречно увреждане.

Ацетилсалицилова киселина, тромболитици, бета-блокери, нитрати

Лизигамма може да бъде прилагана успоредно с ацетилсалицилова киселина (в кардиологични дози), тромболитици, бета-блокери и/ или нитрати.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на АСЕ инхибитори не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. т. 4.4). Употребата на АСЕ инхибитори е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. т. 4.3 и т. 4.4).

Епидемиологичните доказателства по отношение риска от тератогенност, в резултат от употребата на АСЕ инхибитори, по време на първия триместър на бременността не са убедителни; въпреки това слабо повишение на риска не може да се изключи. При пациентките, при които продължаване на започнатото лечение с АСЕ инхибитор се смята за наложително и пациентите планиращи да забременеят трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с доказан профил на безопасност по време на бременност. Ако се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се преустанови незабавно и ако е необходимо да се премине към алтернативна терапия.

Приложението на АСЕ инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е свързано с фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също т. 5.3 "Предклинични данни за безопасност"). В случаи на употреба на АСЕ инхибитор по време на втория триместър на бременността, се препоръчва проследяване чрез ултразвук на бъбречната функция и черепа. Новородени, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва стриктно да бъдат проследявани за поява на хипотония (вж. също т. 4.3 и т. 4.4).

Кърмене

Тъй като няма информация по отношение употребата на лизиноприл по време на кърмене, прилагането му не се препоръчва, а се препоръчва лечение с алтернативен продукт с по-добре установен профил на безопасност, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Възможна е поява на отпадналост и световъртеж, което да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани и описани в хода на лечение с лизиноприл и други АСЕ инхибитори със съответната честота: Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: намаление на хематокрита и хемоглобина.



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

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: хипогликемия.

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност, главоболие.

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

Редки: обърканост.

С неясна честота: депресивни симптоми, синкоп.

Сърдечно-съдови нарушения

Чести: ортостатични ефекти (вкл. хипотония).

Нечести: миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент, вероятно вторично, поради изразена хипотония при високо рискови пациенти (вж. т. 4.4), палпитации, тахикардия. Феномен на Рейно.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: кашлица.

Нечести: ринит.

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

Стомашно-чревни нарушения

Чести: диария, повръщане.

Нечести: гадене, коремна болка и нарушено храносмилане.

Редки: сухота в устата.

Много редки: панкреатит, чревна ангиоедема, хепатоцелуларен или холестатична жълтеница, и хепатит, чернодробна недостатъчност (вж. т. 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив, сърбеж, свръхчувствителност/ ангионевротичен едем: ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. т. 4.4).

Редки: уртикария, алоpecia, псориазис.

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

Има докладвани случаи за симптомокомплекс, включващ треска, васкулит, миалгия, артралгия или артрит, позитивни антинуклеарни антитела, ускорена СУЕ, левкоцитоза, еозинофилия, фотосенсибилизация, обрив и други дерматологични прояви.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: нарушена бъбречна функция.

Редки: уремия, остра бъбречна недостатъчност.

Много редки: олигурия/анурия.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: импотентност.

Редки: гинекомастия.

Нарушения на ендокринната система

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: умора, астения.



Изследвания

Нечести: повишение на кръвната уреа, покачване на чернодробните ензими, хиперкалиемия
Редки: повишение на серумния билирубин, хипонатриемия.

Профилът на безопасност основан на проведени клинични проучвания предполага добра поносимост на лизиноприл от хипертензивни педиатрични пациенти и е съпоставим с профила на безопасност при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

България

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Има ограничена информация относно предозиране при хора. Симптомите на предозиране с АСЕ инхибитори включват: хипотония, брадикардия, циркулаторен шок, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, замаяност, обърканост и кашлица.

Препоръчителното лечение при предозиране е интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. При наличие на хипотония пациентът трябва да бъде поставен в шокова позиция. При необходимост може да започне лечение с инфузия на ангиотензин II и/или интравенозни катехоламини. Ако таблетките са погълнати скоро, трябва да се предприемат мерки за елиминирането им (напр. чрез емеза, стомашен лаваж, прилагане на адсорбенти и натриев сулфат). Лизиноприлът може да бъде отстранен от общата циркулация чрез хемодиализа (вж. т. 4.4). Показано е лечение с пейсмейкър при резистентна на терапия брадикардия. Жизнените показатели, серумните електролити и концентрацията на креатинин трябва да се проследяват често.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим,
АТС код: С09А А03

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти



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

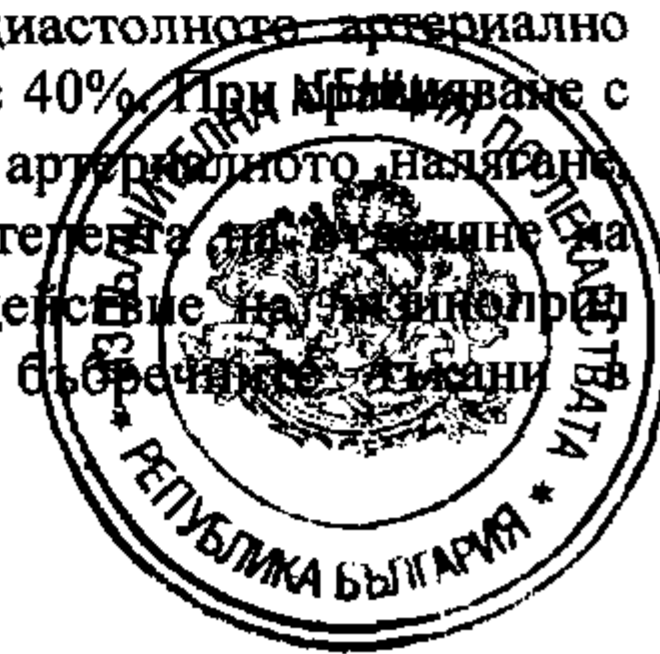
Клинична ефикасност и безопасност

Ефектът на лизиноприл върху смъртността и болестността при сърдечна недостатъчност е изследван, като са сравнявани висока доза (32.5 mg или 35 mg еднократно дневно) с ниска доза (2.5 mg или 5 mg еднократно дневно). В проучване с 3164 пациенти със среден период на проследяване от 46 месеца за преживелите пациенти, високата доза лизиноприл води до намаляване на риска с 12% в комбинираната крайна точка на смъртност по всякаква причина и хоспитализации по всякаква причина ($p = 0.002$) и намаляване на риска с 8% при смъртността от всякакви причини и сърдечно-съдовите хоспитализации ($p = 0.036$), когато се сравнява с ниската доза. Наблюдавани са намаление на риска за смъртност по всякаква причина (8%; $p = 0.128$) и кардиоваскуларна смъртност (10%; $p = 0.073$). В последващ анализ, броят на хоспитализираните пациенти със сърдечна недостатъчност е намален с 24% ($p=0.002$) при пациенти лекувани с високи дози лизиноприл в сравнение с ниски дози на лечение. Симптоматичните ползи са подобни при пациентите лекувани с високи и ниски дози лизиноприл.

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

В проучване GISSI-3, което използва 2x2 факториален дизайн за сравняване на ефектите на лизиноприл таблетки и глицерил тринитрат, прилагани самостоятелно или в комбинация за 6 седмици, спрямо контрола при 19 394 пациенти, които са получили лечението в рамките на 24 часа след началото на остър миокарден инфаркт, лизиноприл води до статистически значимо намаляване на риска за смърт с 11% спрямо контролата ($2p=0.03$). Намаляването на риска с глицерил тринитрат не е значимо, но комбинацията от лизиноприл и глицерил тринитрат води до значимо намаляване на риска от смърт с 17% спрямо контрола ($2p=0.02$). В подгрупите на пациенти в старческа възраст (> 70 години) и жените, определени като пациенти с висок риск за смърт, се наблюдава значима полза за комбинираната крайна точка за смъртност и сърдечна функция. Комбинираната крайна точка за всички пациенти, както и за високорисковите подгрупи, след 6 месеца също показва значима полза за лекуваните с лизиноприл или лизиноприл плюс глицерил тринитрат за 6 седмици, оказващо превантивния ефект на лизиноприл. Както би се очаквало за всяко лечение с вазодилатор, повишената честота на хипотония и бъбречна дисфункция се наблюдават при лечение с лизиноприл, но това не е свързано със съответно покачване на смъртността.

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



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

Педиатрична популация

В клинично проучване включващо 115 педиатрични пациенти с хипертония на възраст 6-16 години, от които пациенти с телесно тегло по-ниско от 50 kg им беше назначено лечение от 0.625 mg, 2.5 mg или 20 mg лизиноприл веднъж дневно, и пациенти с телесно тегло 50 kg или повече с назначено лечение от 1.25 mg, 5 mg или 40 mg лизиноприл един път на ден. В края на втората седмица, лизиноприл приложен веднъж дневно понижи кръвното налягане по дозозависим начин с последователна антихипертензивна ефикасност демонстрирана при дози по-високи от 1.25 mg. Този ефект беше потвърден при фазата на оттегляне, където диастоличното налягане се повиши с около 9 mm Hg повече при пациенти рандомизирани на плацебо в сравнение с тези рандомизирани на средни и високи дози лизиноприл. Дозозависимият антихипертензивен ефект на лизиноприл показва последователност при различни демографски подгрупи: възраст, *Tanner*-етап, пол и раса.

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 групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Лизиноприл е орално активен несулфхидрил-съдържащ ACE инхибитор.

Абсорбция

При орално приложение на лизиноприл, максималната плазмена концентрация достига максимум след около 7 часа, въпреки че се наблюдава тенденция за малко закъснение на времето за достигане на максимална плазмена концентрация при пациенти с остър миокарден инфаркт. Оценката на уринната екскреция показва, че средната абсорбирана фракция на лизиноприл е приблизително 25% с вариация между пациентите от 6-60% при стандартни тестови дози (5-80 mg). Абсолютната бионаличност е редуцирана приблизително 14% при пациенти със сърдечна недостатъчност. Абсорбцията на лизиноприл не се повлиява от приема на храна.



Разпределение

Лизиноприл не се свързва с плазмените протеини, различни от циркулиращия ангиотензин конвертиращ ензим (АСЕ).

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

Елиминиране

Перорално приложената доза лизиноприл се отделя в голяма степен непроменена с урината. При няколкократно дозиране ефективният плазмен полуживот на лизиноприл е 12.6 часа. Клирънсът на лизиноприл при здрави пациенти е около 50 ml/min. Плазмената концентрация показва удължена терминална фаза, което не влияе върху кумулацията на лекарството. Тази терминална фаза вероятно показва насищане при свързване с АСЕ и не е дозозависима.

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

Увреждането на бъбречната функция намалява елиминирането на лизиноприл, който се екскретира през бъбреците, но това намаляване става клинично значимо, само когато степента на глумерулна филтрация спадне под 30 ml/min. При лека до средна степен на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-80 ml/min) средната АUC се повишава само с 13%, докато 4.5-кратното покачване на средната АUC се установява при тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 5-30 ml/min).

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

Сърдечна недостатъчност

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

Пациенти в старческа възраст

По-възрастните пациенти имат по-високи нива и по-високи стойности за площта под кривата (увеличение около 60%) в сравнение с по-млади.

Педиатрични пациенти

Фармакокинетичният профил на лизиноприл беше проучван при 29 педиатрични антихипертензивни пациенти на възраст между 6 и 16 години, с GFR над 30 ml/min/1.73m². След дози от 0.1 до 0.2 mg/kg, пикът на *steady state* плазмената концентрация на лизиноприл се установи в рамките на 6 часа, а увеличената абсорбция базирана на уринарното възстановяване беше около 28 %. Тези стойности са подобни на онези получени вече при възрастни пациенти.

Стойностите на АUC и C_{max} при деца в това проучване бяха съпоставими с онези наблюдавани при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за



развитието. Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим показват нежелани ефекти върху късните стадии на развитие на плода, което води до смърт на плода и конгенитални ефекти, в частност засягащи черепа. Докладвани са случаи на фетотоксичност, интраутеринна растежна ретардация и отворен дуктус артериозус. Тези аномалии в развитието са в резултат на директното въздействие на ACE инхибиторите върху феталната ренин-ангиотензинова система и в резултат на исхемия при майчина хипотония и намален приток на кръв, кислород/хранителни вещества през плацентата към плода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Калциев хидрогенфосфат дихидрат, манитол, царевично нишесте, прежелатинизирано царевично нишесте, магнезиев стеарат, високо дисперсен силициев диоксид.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерът се състои от PVC/PDVC-фолио и алуминиево фолио.

Опаковки по 30, 50 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

По-долу е илюстриран най-лесния начин за счупване на таблетката:

- поставете таблетката с резката нагоре
- поставете палец и показалец на едната ръка върху всяка страна на делителната линия натиснете, както е показано на рисунката.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7

D-71034 Böblingen, Германия

Tel.: +49-7031/6204-0

Fax: +49-7031/6204-31

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060057

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



Дата на първо разрешаване: 13 Февруари 2006 г.
Дата на последно подновяване: 05 Април 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2015

