

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лизиноприл Софарма 5 mg таблетки
Lisinopril Sopharma 5 mg tablets
Лизиноприл Софарма 10 mg таблетки
Lisinopril Sopharma 10 mg tablets
Лизиноприл Софарма 20 mg таблетки
Lisinopril Sopharma 20 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. № ... <u>20030519/20121</u>	
Разрешение № <u>BG/HA/HP-72446-8/9</u>	
Одобрение № / 16-08-2018	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа активно вещество лизиноприл дихидрат, екв. на лизиноприл (lisinopril)
5 mg, 10 mg, 20 mg.

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетки 5 mg – кръгли, плоски, бели таблетки с фасета и делителна черта от едната страна и диаметър 7 mm.

Таблетки 10 mg – кръгли, плоски бледожълти таблетки с фасета и делителна черта от едната страна и диаметър 7 mm.

Таблетки 20 mg – кръгли, двойноизпъкнали, бледорозови таблетки с фасета и делителна черта от едната страна и диаметър 8 mm.

Делителната черта позволява таблетката да бъде разделена на 2 равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- За лечение на есенциална и реноваскуларна хипертония - самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни продукти (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1);
- Лечение на сърдечна недостатъчност, в допълнение към сърдечни гликозиди и диуретици;
- Профилактика на развитието на левокамерна дисфункция и сърдечна недостатъчност и подобряване преживяемостта на пациенти с прекаран остър миокарден инфаркт и стабилна хемодинамика в първите 24 часа след инцидента. Може да бъде добавян към стандартната терапия при МИ, включваща ацетилсалицилова киселина, тромболитични средства, бета-блокери и нитрати.
- Бъбречни усложнения при диабет – лечение на бъбречни заболявания при хипертензивни пациенти с диабет тип 2 и начална нефропатия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Първоначалната доза при тези пациенти трябва да бъде 2,5 mg и да бъде увеличавана постепенно на всеки 3-4 седмици.

При развитие на хипотонични състояния се налага редукция на дозата или спиране на лечението с продукта. Преустановяването на лечението не изключва възможността за неговото подновяване, но с по-плавно повишаване на дозировките.

При пациенти с малигна хипертония или тежка сърдечна недостатъчност началото на терапията и титрирането на дозата се осъществява в болнични условия.

Възрастни



Лечение на есенциална или реноваскуларна артериална хипертония - самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни продукти (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Препоръчаната начална доза е 10 mg еднократно дневно. При незадоволителен терапевтичен ефект дозата може да бъде повишена на 20 mg. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 40-80 mg.

При пациенти с реноваскуларна хипертония началната дозировка е по-ниска – 2,5-5 mg, като постепенно се увеличава до ефективната.

При пациенти с артериална хипертония на диуретично лечение рискът от симптоматична хипотония е по-висок, което налага повишено внимание при започване на лечението с лизиноприл. Диуретикът трябва да бъде спрян 2-3 дни преди започване на лечението с лизиноприл. В случай, че диуретикът не може да бъде спрян, лечението с лизиноприл започва с ниска доза 2,5-5 mg дневно.

Лечение на сърдечна недостатъчност

Продуктът се прибавя към наличната терапия с диуретици, с/без дигиталисови средства.

Първоначалната доза е 2,5 mg, като впоследствие може да бъде увеличена на 5-20 mg еднократно дневно, в зависимост от терапевтичната ефективност и поносимост. Титрирането на дозата става стъпаловидно, с не повече от 10 mg на интервали, не по-кратки от 2 седмици, за препоръчване на 4 седмици. Дозировката се съобразява с индивидуалната чувствителност на пациента.

При пациенти с тежка и нестабилна сърдечна недостатъчност, пациенти, получаващи високи дози вазодилататори или бримкови диуретици (еквивалентни на > 80 mg фуросемид), или при стойности на систолното артериално налягане под 90 mm Hg, лечението започва в болнично заведение под специализиран контрол.

При остър инфаркт на миокарда със стабилна хемодинамика в първите 24 часа

Първоначалната доза при пациенти със стабилна хемодинамика (сistolно налягане над 100 mm Hg, серумен креатинин < 177 $\mu\text{mol/l}$ и протеинурия < 500 mg/24 часа) е 5 mg, последвана от 5 mg след 24 часа. Дозата може да бъде повишена на 10 mg на 48-ия час. Лечението с лизиноприл с доза от 10 mg дневно продължава 6 седмици.

При пациенти с миокарден инфаркт и систолно налягане, по-ниско от 120 mm Hg, лечението започва с доза 2,5 mg дневно в продължение на 3 дни. При хипотонични състояния (сistolно налягане под 100 mm Hg) дневната поддържаща доза от 5 mg временно може да се намали на 2,5 mg. При развитие на продължителна хипотония със систолно налягане под 90 mm Hg приемът на продукта трябва да се прекрати (вж. точка 4.4). По време на терапията с лизиноприл пациентите трябва да приемат и стандартната терапия с тромболитици, ацетилсалицилова киселина и бета-блокери. Продуктът е съвместим с нитрати за интравенозно или трансдермално приложение.

Пациенти с бъбречни нарушения

Дозирането на лизиноприл при пациенти с нарушена бъбречна функция е в зависимост от стойностите на креатининовия клирънс.

Креатининов клирънс	Дозировка
> 30 ml/min	5-10 mg
30-10 ml/min	2,5- 5 mg
< 10 ml/min	2,5 mg

При рискови пациенти, например такива със солеви дефицит, хиповолемия вследствие повръщане или диария, малигнена хипертония, тежка сърдечна недостатъчност, ИБС или мозъчно-съдова болест, ефектът на началната доза трябва да бъде преценяван внимателно.

Пациенти с миокарден инфаркт и бъбречна недостатъчност

Няма определен дозов режим при тези пациенти, но те трябва да се наблюдават внимателно, особено при стойности на серумния креатинин над 2 mg/dl. Дозирането е в зависимост от стойностите на креатининовия клирънс.

Бъбречни усложнения при диабет

При пациенти с артериална хипертония, с диабет тип 2 и начална нефропатия дозата е 10 mg еднократно дневно. При необходимост тя може да се повиши до 20 mg еднократно дневно за постигане на диастолно налягане в седнало положение 90 mm Hg.

Пациенти след бъбречна трансплантация



Липсва клиничен опит по отношение на приложението на продукта при тази група пациенти, поради което лечението с лизиноприл не се препоръчва.

Нарушена чернодробна функция

Продуктът не се метаболизира в черния дроб, поради което не се налагат корекции на дозировките при тези пациенти.

Пациенти над 65-годишна възраст

Първоначалната доза е 2,5 mg лизиноприл сутрин, поддържащата доза обикновено е 5-10 mg дневно, съобразно стойностите на кръвното налягане. Максималната дневна доза е 20 mg и не трябва да се надвишава.

Педиатрична популация

Има ограничен опит по отношение ефективността и безопасността на лизиноприл при деца над 6-годишна възраст с хипертония, но не и при други показания (вж. точка 5.1). Приложението на лизиноприл в детска възраст не се препоръчва при показания, различни от хипертония.

Приложението му не се препоръчва при деца под 6-годишна възраст и при деца с тежко бъбречно увреждане (гломерулна филтрация $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Лечение на хипертония при деца на възраст 6-16 години

Препоръчваната начална доза е 2,5 mg еднократно дневно при пациенти с телесно тегло от 20 до 50 kg и 5 mg еднократно дневно при пациенти с телесно тегло над 50 kg. Дозировката се титрира индивидуално до максимум 20 mg дневно (при пациенти с телесно тегло от 20 до 50 kg) и до 40 mg дневно (при пациенти с телесно тегло над 50 kg). При педиатрични пациенти няма проучвания върху дози над 0,61 mg/kg (или над 40 mg) (вж. точка 5.1).

При деца с нарушена бъбречна функция може да се обсъди започване на лечението с по-ниска доза или прием на лизиноприл на по-големи интервали.

Начин на приложение

Храната не оказва влияние върху резорбцията на продукта, поради което може да се приема преди, по време и след хранене. Индивидуалната дневна доза се приема еднократно дневно, за предпочитане по едно и също време.

Забележка: Възможно е възникване на високостепенна хипотония след приема на първоначалната доза, особено при високорискови пациенти (с диария, повръщане, съпътстваща диуретична терапия или диализно лечение), пациенти над 70-годишна възраст, със сърдечна недостатъчност, с тежка артериална или бъбречна хипертония. Преди започване на лечението трябва да се коригира водно-солеви дефицит (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Свръхчувствителност към други АСЕ-инхибитори;
- Вроден/идиопатичен ангионевротичен едем; при пациенти с анамнеза за ангиоедем при предшестващо лечение с АСЕ-инхибитори;
- Пациенти с двустранна стеноза на реналните артерии или стеноза на артерията на единствен бъбрек;
- Хемодинамично значима аортна или митрална стеноза или хипертрофична кардиомиопатия;
- Пациенти с нестабилна хемодинамика след остър миокарден инфаркт;
- Кардиогенен шок;
- Едновременно използване на лизиноприл и високопропускливи мембрани от полиакрилонитрилнатрий-2-метилаллилсулфонат (например AN-69) по време на спешна диализа;
- При пациенти със стойности на серумния креатинин $\geq 220 \mu\text{mol/l}$;
- Едновременната употреба на Лизиноприл Софарма с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1);
- Бременност – втори и трети триместър (вж. точки 4.4 и 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



- **СИМПТОМАТИЧНА ХИПОТОНИЯ**

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при хипертоници без усложнения. При хипертоници, лекувани с лизиноприл, рискът от възникване на хипотония е по-висок при състояния на хиповолемиа в резултат на диуретична терапия, ограничаваща солта диета, диария или повръщане. Симптоматична хипотония е наблюдавана при пациенти със сърдечна недостатъчност с или без бъбречна недостатъчност. Рискът от възникване на хипотония е по-висок при пациенти с по-тежка степен сърдечна недостатъчност, при прием на високи дози бримкови диуретици, съпътстваща хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. При такива пациенти се препоръчва строг лекарски контрол при започване на терапията и при всяка промяна в дозировката.

При повишен риск от хипотонични реакции (исхемична болест на сърцето, мозъчно-съдова болест) съществува риск от рязко понижаване на кръвното налягане и развитие на миокарден инфаркт или нарушение на мозъчното кръвообращение. При тези пациенти лечението с лизиноприл започва в болнични условия под специализиран контрол.

Пациент с хипотонична реакция трябва да се постави в хоризонтално положение; при необходимост може да се назначи интравенозна инфузия с изотоничен солеви разтвор. Появата на преходно хипотензивно състояние не е контраиндикация за по-нататъшно приложение на лизиноприл, което може да продължи при възстановен обем и съответно повишено в желани граници артериално налягане.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност и нормални или ниски стойности на артериалното налягане, употребата на лизиноприл може да доведе до допълнителен спад на артериалното налягане. Този ефект е очакван и обикновено не е причина за прекъсване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи редукция на дозата и/или спиране на лечението с лизиноприл и/или диуретика.

- **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.

- **ХИПОТОНИЯ ПРИ ОСТЪР ИНФАРКТ НА МИОКАРДА**

Лечение с лизиноприл не трябва да се назначава при пациенти с остър инфаркт на миокарда и нестабилна хемодинамика (систолично налягане под 100 mm Hg, кардиогенен шок). Ако систоличното налягане през първите 3 дни след миокарден инфаркт е под 120 mm Hg, дозата на лизиноприл трябва да се намали. При систолично налягане под 100 mm Hg поддържащата доза трябва да се намали до 2,5-5 mg. При персистираща хипотония (систолично налягане под 90 mm Hg за 1 или повече часа) лечението с лизиноприл трябва да се прекрати.

- **АОРТНА СТЕНОЗА/ХИПЕРТРОФИЧНА КАРДИОМИОПАТИЯ**

АСЕ инхибитори трябва да се назначават с повишено внимание на пациенти с обструкция на изходния тракт на лявата камера.

- **НАРУШЕНА БЪБРЕЧНА ФУНКЦИЯ**

При пациенти с нарушена бъбречна функция се прилагат по-ниски дози лизиноприл (вж. точка 4.2) и периодично се проследяват плазмените концентрации на урея, креатинин и калий, както и на количеството белтък в урината.

Хипотония, възникнала след приложение на АСЕ инхибитори при пациенти със сърдечна недостатъчност, може допълнително да влоши бъбречната функция, включително развитие на остра бъбречна недостатъчност (обикновено обратима).



При някои пациенти с билатерална бъбречна артериална стеноза или стеноза на артерията към единствен функциониращ бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, е наблюдавано преходно увеличение на стойностите на кръвната урея и серумния креатинин, нормализиращи се след прекратяване на терапията. Рискът от такива промени се повишава при съпътстващо лечение с диуретици и при пациенти с предшестваща бъбречна недостатъчност. При наличие и на бъбречно-съдова хипертония съществува повишен риск от възникване на хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти лечението трябва да започне под непосредствен лекарски контрол с ниски дози, внимателно титриране на дозата и проследяване на бъбречната функция. Препоръчва се спиране на диуретичната терапия през първите седмици от започване на лечение с лизиноприл.

При някои пациенти на съпътстваща диуретична терапия и без проявено предшестващо бъбречно заболяване е наблюдавано увеличаване стойностите серумния креатинин и урея, обикновено незначително и преходно. В такива случаи може да се наложи редуциране на дозата и/или спиране на приема на диуретика, респективно на лизиноприл.

При наличие на съпътстващи бъбречни заболявания съществува по-висок риск от допълнително нарушение на бъбречната функция (увеличаване стойностите на серумния креатинин) до остра бъбречна недостатъчност.

При наличие на остър миокарден инфаркт и данни за бъбречна дисфункция (серумен креатинин над 177 $\mu\text{mol/l}$ и/или протеинурия над 500 mg/24 часа), лечение с лизиноприл не трябва да се започва. При поява на нарушения на бъбречната функция лечението с продукта се прекратява.

- **СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ/АНГИОЕДЕМ**

При лечение с лизиноприл и други АСЕ-инхибитори, макар и рядко, се наблюдава развитие на ангионевротичен едем. Той се изразява в отичане на лицето, устните, езика, ларинкса и/или фаринкса и крайниците. В тези случаи приемът на продукта се прекратява незабавно и пациентът остава под активно наблюдение до овладяване на състоянието. Ако отокът засяга само лицето и устните, не е необходимо специално лечение. Засягането на ларинкса и фаринкса може да бъде фатално поради обструкция на дихателните пътища. В такива случаи се препоръчва субкутанна апликация на разтвор на адреналин 1/1 000 (0,3-0,5 ml). Повторно назначаване на продукти от групата на АСЕ-инхибиторите е противопоказано при пациенти с анамнестични данни за едем на Quincke.

Докладвана е по-голяма честота на ангиоедем при чернокожи пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, в сравнение с пациенти от бялата раса.

- **АНАФИЛАКТОИДНИ РЕАКЦИИ**

Съществува риск от анафилактоидни реакции при пациенти при десенсибилизация (специфична имунотерапия) срещу отрови на инсекти и при LDL-афереза с декстрансулфат.

При едновременно приложение на лизиноприл и хемодиализа с високопропускливи мембрани (полиакрилонитрил) могат да се наблюдават анафилактоидни реакции (оток на езика и устните, диспнея, хипотония).

- **НЕУТРОПЕНИЯ/АГРАНУЛОЦИТОЗА**

Има съобщения за поява на неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори. Неутропенията и агранулоцитозата са обикновено обратими при прекратяване на терапията с АСЕ инхибитор. Лизиноприл трябва да се прилага изключително внимателно при пациенти със съдова колагеноза, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид, както и комбинация от тези усложняващи фактори, особено при наличие на съпътстващо бъбречно увреждане. При такива пациенти е възможно развитие на тежки инфекции, неповлияващи се от интензивно антибиотично лечение. Необходимо е периодично проследяване на броя на левкоцитите и пациентите да бъдат предупредени да съобщават за всяка проява на инфекция.

- **ЧЕРНОДРОБНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ**

В редки случаи приложението на АСЕ инхибитори е свързано със синдром, който започва с холестатичен иктер и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. При поява на иктер или изразено повишаване на чернодробните ензими лечението с АСЕ инхибитор трябва да се прекрати и пациентите да бъдат поставени под лекарско наблюдение.

- **КАШЛИЦА**



При употреба на АСЕ инхибитори е възможна поява на кашлица, обикновено непродуктивна, постоянна и преминаваща след прекратяване на терапията. Лечението с АСЕ инхибитор трябва да се взема предвид при диференциално-диагностично изясняване на кашлицата.

- **ХИРУРГИЯ/АНЕСТЕЗИЯ**

При хирургична интервенция и приложение на анестетици, предизвикващи хипотония, съществува риск от развитие на изразена хипотензивна реакция у пациенти, лекувани с лизиноприл. Нейното коригиране се извършва чрез водно-солеви вливания.

- **ХИПЕРКАЛИЕМИЯ**

При някои болни, лекувани с АСЕ инхибитори, се наблюдава повишаване на серумния калий. Рискът от развитие на хиперкалиемия е по-висок при пациенти с бъбречна недостатъчност, захарен диабет, едновременно лекувани с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калий-съдържащи соли или други лекарствени продукти, повишаващи серумния калий.

При приложение на АСЕ инхибитори на рискови пациенти се препоръчва редовно проследяване на серумните нива на калия.

- **ЗАХАРЕН ДИАБЕТ**

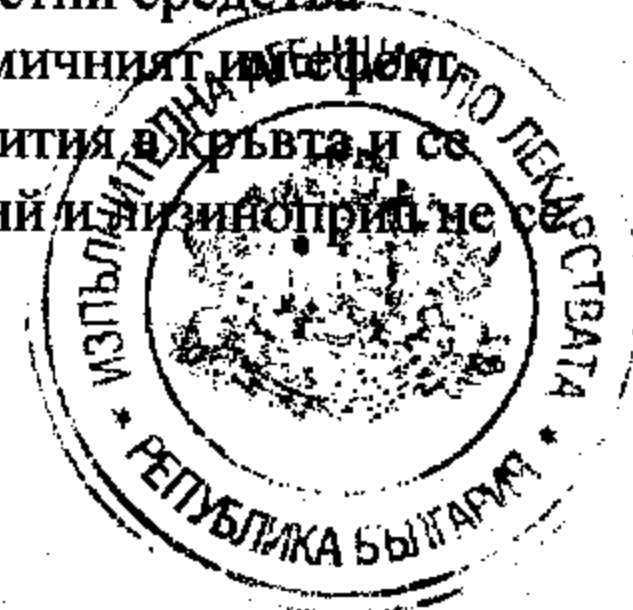
При пациенти със захарен диабет, лекувани с антидиабетни средства или инсулин, е необходимо да се провежда редовен контрол на кръвната захар за възникване на хипогликемия, особено в началото на лечението с АСЕ инхибитор.

- **БРЕМЕННОСТ**

По време на бременност не трябва да се започва лечение с АСЕ инхибитори. Освен ако не е крайно необходимо, при пациентки, планиращи да забременеят, терапията с АСЕ инхибитори трябва да бъде заменена с алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде преустановено незабавно и, при необходимост, заменено с алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- При едновременно приложение на лизиноприл с диуретици или други антихипертензивни средства може да се наблюдава засилване на хипотензивния ефект; 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).
- Едновременното приложение на лизиноприл и продукти, съдържащи калий или калий-съхраняващи диуретици може да доведе до значително повишаване плазмените нива на калия, особено при нарушена бъбречна функция;
- Едновременното приложение на трициклични антидепресанти, антипсихотици, някои анестетици с АСЕ инхибитори може да доведе до изразено понижаване на артериалното налягане.
- Антихипертензивният ефект на АСЕ инхибиторите може да бъде понижен при едновременна употреба с антиревматични и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). При едновременно приложение на АСЕ инхибитори и НСПВС се наблюдава адитивен ефект върху увеличаване на серумните нива на калий, възможно е и влошаване на бъбречната функция. Рядко при някои пациенти с увредена бъбречна функция (възрастни пациенти или пациенти с намален циркулиращ обем, вкл. и тези на диуретична терапия) може да се развие остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима.
- При едновременно приложение на лизиноприл с алопуринол, цитостатици, имunosупресори, системни кортикостероиди, прокаинамид има повишен риск от левкопения.
- При едновременно приложение на лизиноприл с перорални противодиабетни средства (сулфанилурейни препарати, бигваниди) и инсулин се потенцира хипогликемичният ефект.
- При едновременно приложение с литиеви соли се повишава нивото на лития в кръвта и се появява риск от литиева интоксикация. Едновременното приложение на литий и лизиноприл не се



препоръчва, но при необходимост от използване на комбинацията се препоръчва редовен контрол на серумните нива на лития.

- Нитритни реакции (изразени със зачервяване на лицето, гадене, замайване и хипотония) след инжектиране на продукти, съдържащи злато (напр. Sodium aurothiomalate), са били по-често съобщавани при съпътстваща терапия с АСЕ инхибитори.
- Лизиноприл може да се прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина (в кардиологични дози), тромболитици, бета-блокери и нитрати.
- Алкохолът потенцира хипотензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Няма категорични епидемиологични доказателства за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността. Въпреки това, не може да се изключи слабо увеличение на риска. Освен ако не е крайно необходимо, при пациентки, планиращи да забременеят, терапията с АСЕ инхибитори трябва да бъде заменена с алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде преустановено незабавно и при необходимост, заменено с алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с АСЕ инхибитори през втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хората (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне в осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). При употреба на АСЕ инхибитор от втория триместър на бременността се препоръчва ултразвуков контрол на бъбречната функция и черепа на фетуса. Новородени от майки, приемали АСЕ инхибитори, трябва да бъдат стриктно проследявани за поява на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Приложението на Лизиноприл Софарма не се препоръчва по време на кърмене, поради липса на достатъчни данни относно употребата му през този период. По време на кърмене се предпочита използване на алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност, особено при новородени или преждевременно родени кърмачета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лизиноприл може да окаже неблагоприятно въздействие върху психосоматичния статус, тъй като в отделни случаи предизвиква замайване и световъртеж.

Необходимо е внимателно да се наблюдава за появата на тези симптоми, като при тяхната поява да не се извършват дейности, изискващи активно внимание.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Поносимостта на лизиноприл, като цяло, е добра.

Данните от клинични изпитвания, свързани с безопасността на продукта, показват, че поносимостта на лизиноприл като цяло е добра и при педиатрични пациенти с хипертония.

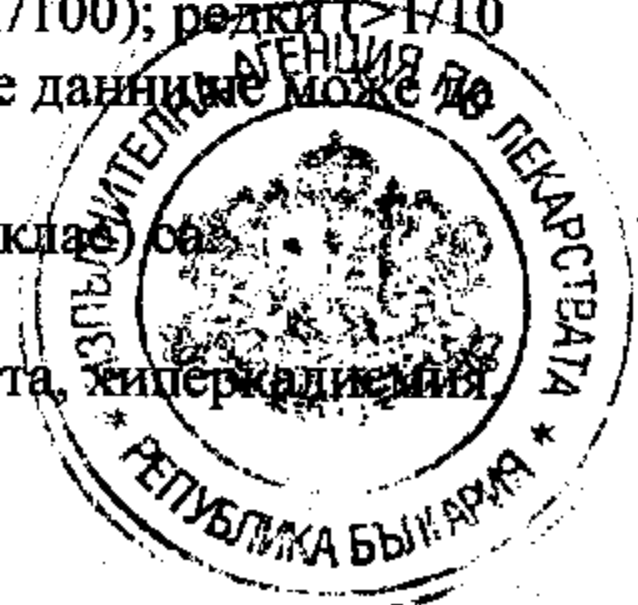
Профилът на безопасност в тази възрастова група е сравним с този при възрастни.

Нежеланите реакции са подредени в зависимост от честотата по MedDRA конвенцията както следва: много чести (>1/10); чести (>1/100 до <1/10); нечести (>1/1 000 до <1/100); редки (>1/10 000 до <1/1000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Най-често регистрирани нежелани реакции (разпределени по система-орган-клас) са

Изследвания

Нечести: повишаване на уреята, креатинина и чернодробните ензими в кръвта, хиперкалиемия



Редки: повишаване на серумния билирубин, хипонатриемия.

Сърдечни нарушения

Чести: хипотонични реакции, включително ортостатична хипотония.

Нечести: палпитации, тахикардии, сърдечни аритмии, стенокардия, инфаркт на миокарда, феномен на Raynaud.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: понижаване стойностите на хемоглобин и хематокрит.

Много редки: понижаване стойностите на левкоцити или тромбоцити, единични случаи на агранулоцитоза или панцитопения, анемия, хемолитична анемия, костно-мозъчно потискане, лимфаденопатия, автоимунни заболявания.

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие и замаяване.

Нечести: парестезия, вертиго, промени във вкуса.

С неизвестна честота: синкоп.

Респираторни, гръдни и меднастинални нарушения

Чести: кашлица.

Нечести: назална конгестия; симптоми, подобни на "настинка".

Много редки: инфекции на горните дихателни пътища; бронхоспазъм, диспнея, фарингеални болки, алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: повръщане, диария.

Нечести: коремна болка, гадене, диспепсия.

Редки: сухота в устата.

Много редки: синдром, започващ с холестатична жълтеница, която може да прогресира до чернодробна некроза с фатален изход, хепатит, панкреатит, илеус, обстипация, безапетитие, промяна на вкуса, интестинален ангиоедем.

При поява на жълтеница или промяна в чернодробните функционални тестове лечението с лизиноприл трябва да се прекрати.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: нарушена бъбречна функция.

Редки: остра бъбречна недостатъчност, уремия.

Много редки: олигурия/анурия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив, сърбеж, ангионевротичен едем, обхващащ лицето, устните, крайниците, езика, глотиса и/или ларинкса.

Редки: уртикария, алоpecia, псориазис.

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

Кожните промени могат да се придружават от повишена температура, миалгия, артралгия, васкулит, еозинофилия, левкоцитоза или повишен титър на ANA, повишаване на СУЕ, фоточувствителност, онихолиза, изостряне на болестта на Raynaud.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Регистрирани са единични случаи на мускулни крампи.

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: хипогликемия.

Съдови нарушения

Нечести: мозъчно-съдови инциденти.

Общи нарушения

Нечести: астения, чувство на умора.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: импотентност.

Редки: гинекомастия.

Психични нарушения

Нечести: нарушения на съня, промени в настроението.

Редки: обърканост.

С неизвестна честота: депресия.



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8; 1303 София; тел.: +35 928903417; уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма данни за наблюдавани случаи на предозиране с лизиноприл.

При прием на еднократна доза, многократно превишаваща терапевтичната, могат да се наблюдават изразена хипотония и астения, брадикардия, шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност.

След прием на свръхдоза, пациентът трябва да се постави под постоянен контрол, за предпочитане в интензивно отделение. Серумните електролити и креатинин трябва да се проследяват редовно. Препоръчват се мерки за предотвратяване на резорбцията – стомашен лаваж, прилагане на абсорбенти и натриев сулфат в първите 30 минути след приема, както и средства, ускоряващи елиминирането. При възникване на хипотонично състояние пациентът се поставя в положение, съдействащо облекчаване на последствията от шока и спешно се прилагат водно-солеви и обем-заместващи разтвори. Лечение с ангиотензин II може да се има предвид. Брадикардията може да бъде овладяна с атропин или да се обсъди поставянето на пейс-мейкър. ACE-инхибиторите могат да се елиминират от циркулацията чрез хемодиализа. Да се избягва употребата на полиакрилонитрилни мембрани.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, действащи върху системата ренин-ангиотензин; ACE-инхибитори, самостоятелно. АТС код: C09AA03

Лизиноприл представлява синтетичен пептиден дериват, който се отнася към несулфхидрилните ACE-инхибитори за перорално приложение. Той е дълго действащ инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE), поради което е ефективен при приложение един път дневно.

Оказва инхибиторно действие върху ACE (пептидил дипептидаза) в продължение на 36 часа, доказано при хора и експериментални животни.

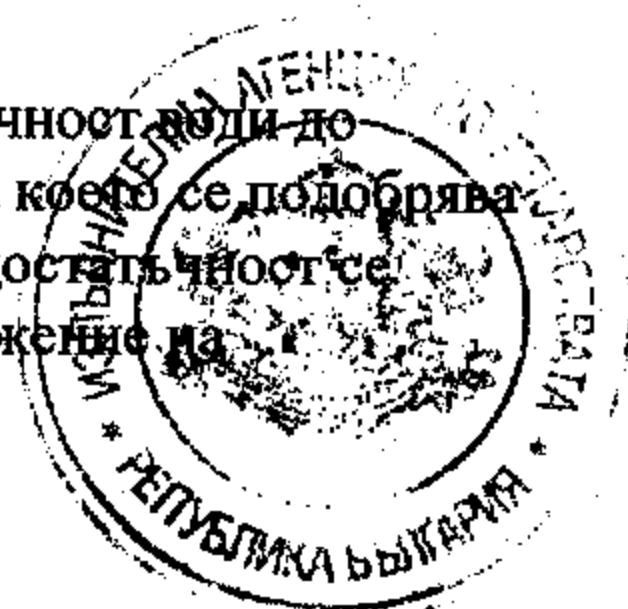
Инхибирането на ACE предизвиква намаляване на конверсията на ангиотензин I в ангиотензин II (вазоконстрикторен пептид). Последният стимулира също така и секрецията на алдостерон от адреналния кортекс. В резултат на потискането на ACE се понижават серумните концентрации на ангиотензин II, понижават се вазопресорната активност и алдостероновата секреция. Продуктът има антихипертензивно действие и при хипертонични пациенти с ниска ренинова активност.

Както и другите ACE-инхибитори, лизиноприл предизвиква понижаване нивото на натриеви йони и повишаване на калий. Нивото на калий може да бъде повишено до 0,1 mEq/l в повечето случаи, като при отделни пациенти (до 4%) това повишение може да бъде до 0,5 mEq/l.

Антихипертензивното действие на лизиноприл може да бъде обусловено и от способността му да оказва влияние върху адренергични рецептори индиректно. Както и другите ACE-инхибитори, той може да намали мембранния пермеабилитет на натрий на ниво бъбречни тубули.

Също така, вероятно, той оказва влияние върху брадикинин и други кинини, тъй като притежава структурно сходство с кининазата, ензим участващ в разграждането на брадикинин. По този начин се натрупва брадикинин, който оказва изразено вазодилатиращо и намаляващо адхезията и агрегацията на тромбоцитите действие.

Намаляването нивата на ангиотензин II от лизиноприл при сърдечна недостатъчност води до премахване на компенсаторния венозен и артериален вазоспазъм, в резултат на което се подобрява хемодинамиката. Положителните хемодинамични промени при сърдечната недостатъчност се изразяват в следното: понижаване на периферното съдово съпротивление; понижаване на



артериалното налягане и налягането на пълнене на лявата и дясната камера; намаляване на белодробния застой; намаляване на теледиастолния и телесистолния обем на лявата камера; повишение на фракцията на изтласкване на лявата камера; подобрене на тъканната перфузия; повишение на ударния обем и сърдечния дебит.

Неврохормоналните и метаболитните промени под влиянието на лизиноприл включват понижаване на нивата на норадреналин, вазопресин, алдостерон и повишение на нивото на калий.

Увеличаването на количеството на брадикинин, от своя страна води до освобождаване на големи количества азотен окис (NO) – свързан с ендотела вазодилататор.

В клинично проучване върху 115 педиатрични пациенти с хипертония на възраст 6-16 години, деца с телесно тегло под 50 kg са приемали 0,625, 2,5 или 20 mg лизиноприл дневно, а деца с телесно тегло над 50 kg – 1,25, 5 или 40 mg лизиноприл дневно. След две седмици е установено, че приемът на лизиноприл веднъж дневно е довел до дозо-зависимо понижаване на артериалното налягане; антихипертензивната ефективност е по-изразена при дози над 1,25 mg.

Този ефект е потвърден и във фазата на отнемане, когато диастолното налягане се е повишило с около 9 mm Hg при пациенти, рандомизирани към плацебо, в сравнение с пациенти, рандомизирани към средни и високи дози лизиноприл. Дозо-зависимият ефект на лизиноприл е наблюдаван при различни демографски, възрастови, расови подгрупи, както и при деца с различна степен на физическо развитие.

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.

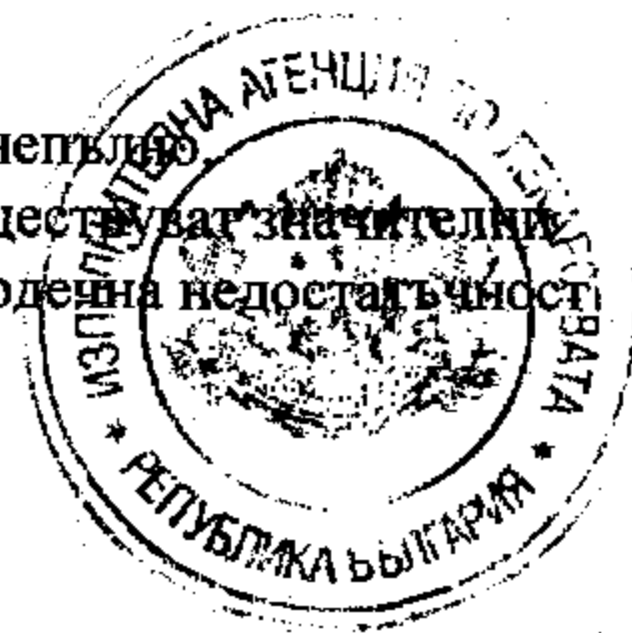
ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

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

Абсорбция

При перорално приложение лизиноприл се резорбира сравнително бавно и непълно. Приблизително 25 до 30% от приетата еднократна доза се резорбира, но съществуват значителни индивидуални различия при отделните пациенти. Така при пациенти със сърдечна недостатъчност резорбцията е по-ниска и може да бъде само 15% от приетата доза.



Лекарственият продукт се резорбира в неговата активна форма и не се метаболизира в черния дроб.

Храната не оказва съществено влияние върху степента на неговата резорбция.

При пациенти със сърдечна недостатъчност клас II–IV по NYHA абсолютната бионаличност на продукта е 16%.

Разпределение

След приложение на еднократна доза перорално максималната плазмена концентрация (C_{max}) се наблюдава между 6–7-ия час. Известно изместване на времето на поява на пика на максималната плазмена концентрация се наблюдава при пациенти с остър инфаркт на миокарда.

Няма данни за свързването на лизиноприл с плазмени протеини, освен с ангиотензин-конвертиращия ензим.

В незначителни количества преминава хематоенцефалната бариера, което няма клинично значение.

Само в експериментални проучвания е установено, че лизиноприл преминава плацентарната бариера и се екскретира в кърмата.

При многократно приложение времето на полуелиминиране (време на плазменния полуживот) на лизиноприл е приблизително 12–13 часа.

Биотрансформация

Лизиноприл не се метаболизира и се екскретира в непроменен вид.

Елиминиране

Екскретирането се осъществява основно чрез бъбреците в непроменен вид, като само при значително нарушена бъбречна функция (при обем на гломерулна филтрация, по-нисък от 30 ml/min), се установяват клиничнозначими промени в неговата екскреция.

Същевременно, при значителни нарушения на бъбречната функция може да се наблюдава повишаване на плазмените концентрации на лизиноприл, което може да има съществено клинично значение.

При пациенти в старческа възраст се наблюдават почти два пъти по-високи плазмени концентрации и AUC, в сравнение с тези показатели при млади пациенти, при приложение на лизиноприл в една и съща еднократна доза.

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на лизиноприл е проучван при 29 педиатрични пациенти на възраст 6–16 години с хипертония и с гломерулна филтрация >30 ml/min/1,73 m². След приложение на дози от 0,1 до 0,2 mg/kg, максимална плазмена концентрация е регистрирана след 6 часа, а степента на резорбция, определена чрез събиране на урина, е около 28%. Стойностите са близки до тези, установени при възрастни.

Стойностите за C_{max} и AUC при децата, участници в проучването, са съпоставими с тези при възрастни.

Лизиноприл може да се елиминира чрез хемодиализа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В експериментални изследвания върху мишки, плъхове и зайци при въвеждане на лизиноприл в дози, превишаващи многократно терапевтичните, не са установени тератогенни ефекти.

Въпреки това, лизиноприл, както и другите ACE-инхибитори, може да доведе до увреждане на плода, изразяващо се в хипотензия, неонатална хипоплазия на черепа, анурия, обратима или необратима бъбречна недостатъчност и смърт.

Изпитванията върху животински модели не са показали наличието на канцерогенност и мутагенност при приложение на лизиноприл в дози, многократно превишаващи терапевтичните.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Таблетки 5 mg

манитол
микрокристална целулоза
царевично нишесте
хипромелоза
магнезиев стеарат
силициев диоксид, колоиден безводен

Таблетки 10 mg

манитол
микрокристална целулоза
царевично нишесте
хипромелоза
магнезиев стеарат
силициев диоксид, колоиден безводен
жълт железен оксид E172

Таблетки 20 mg

манитол
микрокристална целулоза
царевично нишесте
хипромелоза
магнезиев стеарат
силициев диоксид, колоиден безводен
жълт железен оксид E172
червен железен оксид E172

6.2 Несъвместимости

Не са установени.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на сухо и защитено от светлина място, при температура под 25°C.
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Данни за опаковката

10 таблетки по 5, 10 или 20 mg в блистери от PVC/алуминиево фолио; по 3 блистера (30 таблетки) от всяка дозова форма в картонена кутия, заедно с листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20030519

Reg. № 20030520

Reg. № 20030521

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

21.07.2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни, 2018

