

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LIZOPRIL 5 mg tablets  
ЛИЗОПРИЛ 5 mg таблетки

LIZOPRIL 10 mg tablets  
ЛИЗОПРИЛ 10 mg таблетки

LIZOPRIL 20 mg tablets  
ЛИЗОПРИЛ 20 mg таблетки



### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка Lizopril 5 mg съдържа лизиноприл дихидрат (*lisinopril dihydrate*) еквивалентен на 5 mg лизиноприл.

Една таблетка Lizopril 10 mg съдържа лизиноприл дихидрат (*lisinopril dihydrate*) еквивалентен на 10 mg лизиноприл.

Една таблетка Lizopril 20 mg съдържа лизиноприл дихидрат (*lisinopril dihydrate*) еквивалентен на 20 mg лизиноприл.

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки, бели, кръгли, плоски, с диаметър 7 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

- *Артериална хипертония*

Лечение на артериална хипертония.

- *Сърдечна недостатъчност*

Лечение на сърдечна недостатъчност.

- *Остър инфаркт на миокарда*

Краткосрочно (шест седмично) лечение на хемодинамично стабилни пациенти в първите 24 часа на острия миокарден инфаркт.

- *Бъбречни усложнения при диабет*

Лечение на бъбречни заболявания при хипертоници с диабет тип 2 и начална нефропатия (вж. точка 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

По лекарско предписание. Таблетките Лизоприл са предназначени за перорално приложение и трябва да се приемат веднъж дневно, приблизително по едно и също време, всеки ден. Абсорбцията на Лизоприл не се повлиява от приема на храна.

Дозата трябва да бъде адаптирана индивидуално в зависимост от профила на пациента и отговора на артериалното налягане (вж. точка 4.4).



Препоръчва се следния режим на дозиране (ако няма други съображения):

- *Артериална хипертония*

Лизоприл може да се прилага самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти за антихипертензивна терапия.

#### Начална доза

При пациенти с хипертония препоръчителната начална доза е 10 mg веднъж дневно. При пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостерон система (по-специално при реноваскуларна хипертония, недостиг на течности и соли, сърдечна недостатъчност или тежка хипертония), след прием на първоначалната доза е възможно рязко понижаване на кръвното налягане. В такива случаи препоръчителната начална доза е 2,5–5 mg, като в началото лечението трябва да се проведе под лекарски контрол. По-ниска начална доза се препоръчва и при пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. таблица 1 – по-долу).

#### Поддържаща доза

Обикновено ефективната поддържаща доза е 20 mg, еднократно дневно. Ако желаният терапевтичен ефект не бъде постигнат за период от 2 до 4 седмици, дозировката трябва да бъде увеличена до 40 mg, еднократно дневно. Максималната доза, прилагана в дългосрочни контролирани клинични изследвания е била 80 mg на ден.

#### Пациенти, лекувани с диуретици

След започване на лечение с Лизоприл 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 течности. Те трябва да спрат приема на диуретици, ако е възможно, 2 до 3 дни преди да започнат лечението с Лизоприл. При хипертоници, чието лечение с диуретици не може да бъде спряно, лечението с Лизоприл трябва да започне с начална доза от 5 mg. Трябва да бъдат проследявани бъбречната функция и нивото на серумния калий. Последващата дозировка трябва да бъде съобразена с повлияването на кръвното налягане. Ако е необходимо, лечението с диуретици може да бъде възобновено (вж. точки 4.4 и 4.5).

#### Дозиране при пациенти с бъбречна недостатъчност

Дозировката при пациенти с нарушена бъбречна функция трябва да бъде съобразена с креатининовия клирънс, така както е указано по-долу.

Таблица 1

Креатининов клирънс (ml/min)	Начална доза (mg/ ден)
$\leq 80 > 30$ ml/min	5 – 10 mg
$\leq 30 \geq 10$ ml/min	2,5 – 5 mg
<10 ml/min (включително пациенти на диализа)	2,5 mg*

\*Дозата и/ или честотата на приложение трябва да се коригират съобразно повлияването на артериалното налягане.

Дозировката може да бъде повишавана, докато се постигне адекватен контрол на кръвното налягане или докато бъде достигнат максимум от 40 mg лизиноприл дневно.

- *Сърдечна недостатъчност*

При пациенти със сърдечна недостатъчност, Лизоприл може да се 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 Лизоприл, веднъж дневно, под лекарски контрол, като впоследствие може да бъде увеличена в зависимост от терапевтичната ефективност и поносимост. Повишаването на дозата трябва да става постепенно, с не повече от 10 mg на интервали, не по-кратки от 2 седмици., за препоръчване на 4 седмици, до достигане на ефект или до максимална доза от 35 mg лизиноприл дневно. Обичайната поддържаща доза е 5-20 mg дневно.



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

- *Остър инфаркт на миокарда*

Лизоприл трябва да се прилага като допълнителна към стандартната терапия с тромболитици, аспирин и бета-блокери, включително заедно със симптоматично прилагани нитрати.

Начална доза (в първите 3 дни след инфаркта)

При хемодинамично стабилни пациенти (сistolно артериално налягане над 100 mmHg) лечението може да започне в първите 24 часа от началото на инфаркта. Първата доза трябва да е 5 mg, последвано от 5 mg след 24 часа, 10 mg след 48 часа, след което дозата е 10 mg един път дневно.

Пациентите с ниско систолно артериално налягане (по-ниско от 120 mmHg) в началото на лечението или през първите 3 дни след началото на инфаркта, трябва получават по-ниска доза – 2,5 mg (вж. точка 4.4).

В случай на нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс < 80 ml/min) началната доза трябва да се съобрази с креатининов клирънс на пациента (вж. таблица 1).

Поддържаща доза

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

Лечението трябва да продължи 6 седмици, след което състоянието на пациента трябва да се оцени отново. Пациентите със симптоми на сърдечна недостатъчност трябва да продължат лечението.

- *Бъбречни усложнения при диабет*

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

В случаите на увредена бъбречна функция (креатининов клирънс <80 ml/min), началната доза на Лизоприл трябва да бъде съобразена с креатининовия клирънс на пациента (вж. таблица 1).

*Дозировка при пациенти с чернодробна дисфункция:*

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

*Деца:*

Поради това, че безопасността и ефективността на Лизоприл не са установени, неговото приложение при деца на възраст под 16 години не се препоръчва.

*Дозировка при пациенти в напреднала възраст (над 65 години):*

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

*Дозировка при пациенти с бъбречна трансплантация:*

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



### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното и/или към някое от помощните вещества на продукта или към други АСЕ-инхибитори.
- Анамнеза за ангионевротичен едем, предизвикана от предхождащо лечение с АСЕ инхибитори.
- Вроден или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### *Симптоматична хипотония*

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония. Хипотонията е по-вероятна при дехидратирани пациенти или такива с електролитна недостатъчност, при лечение с диуретици, при диета с ограничен прием на сол, след диализа, при повръщане или диария, или при пациенти с тежка ренин-зависима хипертония (виж 4.5 и 4.8).

Тази хипотония се съобщава главно при пациенти със значима сърдечна недостатъчност, придружена или не от бъбречна недостатъчност, при пациенти на терапия с бримкови диуретици във високи дози и при пациенти с хипонатриемия или функционална бъбречна недостатъчност. При пациенти с повишен риск от симптоматична хипотония в началото, лечението трябва да се извършва под постоянен лекарски контрол. Същото важи и за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които прекомерното понижаване на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

При поява на хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и ако е необходимо да се приложи интравенозно физиологичен разтвор. Краткотраен хипотоничен отговор не е противопоказание за допълнителни дози, които могат да бъдат давани, обикновено без усложнения, щом кръвното се повиши от след увеличаване обема на течностите.

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

#### *Хипотония при остър инфаркт на миокарда*

Не трябва да се започва лечение с Лизоприл при пациенти с остър инфаркт на миокарда, при които има риск от сериозно влошаване на хемодинамичното състояние след лечение с вазодилататор. Това се отнася за пациенти със систолично налягане по-ниско от 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 редуцирана 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 1 час) приемът на Лизоприл трябва да се преустанови.

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

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

#### *Нарушена бъбречна функция*

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



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

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на единствен бъбрек, които са лекувани с АСЕ-инхибитор, са наблюдавани повишени серумна урея и креатинин, обикновено обратимо след прекратяване на лечението. Това е особено възможно при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Възможно е незначително и преходно повишение на азотните тела в кръвта при хипертоници с предшестваща бъбречно-съдова болест, което се среща по-често, ако Лизоприл се прилага едновременно с диуретик. При тези пациенти е възможно да се наложи корекция на дозата, както и преустановяване на диуретичната терапия.

#### *Реновазална хипертония/ стеноза на бъбречна артерия*

Съществува риск от развитие на тежка хипотония при пациенти с реновазална хипертония и налична бактериална стеноза на бъбречните артерии или артериална стеноза на единствен бъбрек при лечение с лизиноприл.

#### *Ангиоедем*

Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса са наблюдавани при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, в това число и лизиноприл. Той може да възникне по всяко време на терапията. В такива случаи лечението се преустановява и се прилага подходяща терапия. В случаите на ограничен оток само на лицето и устните е достатъчно приложението на антихистаминови средства за повлияване на симптомите.

Ангиоедем, прогресиращ до оток на ларинкса е живото-застрашаващо усложнение. При оток, засягащ езика, глотиса или ларинкса е необходима незабавна терапия: подкожно прилагане на разтвор на адреналин (0,3 до 0,5 ml – 1:1000) и/или предприемане на необходимите мерки за освобождаване на дихателните пътища. Съществува повишен риск за развитие на ангионевротичен оток в хода на лечението с Лизоприл при пациенти с анамнеза за предхождащ ангиоедем от друг произход.

#### *Расова принадлежност*

Чернокожите пациенти са с повишен риск от развитие на ангиоедем при лечение с АСЕ-инхибитори в сравнение с тези от бялата раса. Лизоприл, както и другите АСЕ-инхибитори, може да е по-малко ефективен при чернокожи пациенти, отколкото при тези с друг цвят на кожата, най-вероятно поради ниските нива на ренина при чернокожата популация, страдаща от хипертония.

#### *Хемодиализа*

Има съобщения за случаи на анафилактични реакции при пациенти на диализа, лекувани едновременно с АСЕ-инхибитор. По време на лечението с Лизоприл не се препоръчва хемодиализа и хемофилтрация през високо пропускливи мембрани. При такива пациенти трябва да се обсъди възможността за използване на друг тип диализна мембрана или антихипертензивен медикамент от друг клас.

#### *LDL – афереза*

При LDL (low density lipoprotein – липопротеин с ниска плътност)- афереза с декстран сулфат, съчетана с приложението на АСЕ-инхибитор, могат да възникнат животозастрашаващи анафилактични реакции (рязко спадане на артериалното налягане, задух, повръщане, кожни алергични реакции). Ако е наложително провеждане на LDL - афереза, Лизоприл трябва временно да бъде заменен с антихипертензивен продукт от друг клас.

#### *Десензибилизация*

При пациенти получаващи АСЕ-инхибитори по време на лечение за десензибилизация могат да се появят постоянни анафилактични реакции. Тези реакции могат да бъдат избегнати, като терапията с АСЕ-инхибитори временно се прекрати, но могат да се появят отново при повторна невнимателна употреба на такива лекарства.



#### *Чернодробна недостатъчност*

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

#### *Неутропения и агранулоцитоза*

Някои АСЕ-инхибитори могат да причинят агранулоцитоза и потискане на костния мозък, което е рядкост при неусложнени пациенти, но е по-често при пациенти с нарушена бъбречна функция, при такива страдащи от системни колагенози или при съвместна терапия с имunosупресивни средства. Поради това е необходим периодичен контрол на броя на левкоцитите при такива пациенти. Неутропенията и агранулоцитозата са обратими след преустановяване приема на АСЕ-инхибитора. Пациентите трябва да съобщават за всеки признак на инфекция.

#### *Кашлица*

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

#### *Хирургия и анестезия*

Възможна е появата на хипотония при пациенти, подлежащи на хирургични интервенции и лекувани с Лизоприл. Това се дължи на блокиране на вторичното образуване на ангиотензин II след компенсаторно освобождаване на ренин при пациенти подложени на значителни хирургични интервенции и/или анестезия с лекарства, които могат да предизвикат хипотония. При настъпила хипотония по този механизъм, тя може да се коригира с вливане на плазмозаместители.

#### *Хиперкалиемия*

При част от пациентите с хипертония, лекувани с АСЕ-инхибитори може да възникне хиперкалиемия. В повечето случаи това са еднократно измерени стойности, които спонтанно се нормализират въпреки продължаването на терапията. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, захарен диабет, едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви продукти и/или калий съдържащи заместители на готварска сол, които трябва да се употребяват предпазливо в комбинация с Лизоприл.

#### *Първичен хипералдостеронизъм*

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не се повлияват от лечение с антихипертензивни продукти инхибиращи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, както е и Лизоприл.

#### *Диабетици*

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

#### *Литий*

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

#### *Бременност*

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



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

##### *Диуретици*

Обикновено приложението на диуретици засилва антихипертензивния ефект на Лизоприл. При пациенти, лекувани с диуретици е възможен рязък спад на артериалното налягане в началото на лечението с Лизоприл

Хипотензивните ефекти на Лизоприл могат да бъдат предотвратени, ако се преустанови лечението с диуретик преди началото на лечението. Ако е необходимо то да продължи се започва терапия с намалена доза Лизоприл под лекарско наблюдение.

##### *Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки*

Възможно е възникване на хиперкалиемия в хода на лечение с Лизоприл. Рискови фактори за развитието на хиперкалиемия са бъбречна недостатъчност, захарен диабет и едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен, амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварска сол.

##### *Литий:*

Диуретиците и АСЕ-инхибиторите намаляват бъбречната екскреция на литий и увеличават риска от литиева интоксикация. Ефектите на литиева токсичност са обратими след преустановяване на лечението с лизиноприл. При едновременно приложение на литиеви препарати и Лизоприл е необходимо често проследяване на серумното ниво на лития.

##### *Нестероидни противовъзпалителни средства (НПВС), включително ацетилсалицилова киселина $\geq 3\text{g/ден}$ :*

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

*Други антихипертензивни средства* могат да повишат антихипертензивният ефект на Лизоприл, особено при едновременно приложение с диуретик.

*Трициклични антидепресанти/ анестетици/ мускулни релаксанти* могат да доведат до допълнително понижаване на артериалното налягане при едновременно приложение с АСЕ-инхибитори.

*Симпатикомиметиците* могат да намалят антихипертензивният ефект на АСЕ-инхибиторите.

*Перорални противодиабетни медикаменти и инсулин:* епидемиологични проучвания показват, че едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и антидиабетни продукти (инсулин, перорални хипогликемизиращи средства) може да причини засилване на ефекта на понижаване на кръвната захар и риск от хипогликемия. Този ефект е по-вероятно да се развие през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречна недостатъчност.

*Алкохолът* засилва антихипертензивният ефект на АСЕ-инхибиторите.

Лизоприл може да се използва едновременно с ацетилсалицилова киселина (в дози, използвани в кардиологията), тромболитици, бета-блокери и/или нитрати.

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### Бременност

Прием на АСЕ-инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж 4.4). Прием на АСЕ-инхибитори през втория и третия триместър на бременността е противопоказан (вж. точки 4.3 и 4.4).



Епидемиологичните данни относно тератогенния риск от прилагането на АСЕ-инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни, но въпреки това, известен риск не може да се изключи.

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

Излагането на плода на действието на АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър е свързано с възникване на фетотоксичност (влошаване на бъбречната функция, олигохидрамнион, черепно-лицеви деформации) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (Виж също 5.3)

Ако се установи експозиция на АСЕ-инхибитори от началото на втория триместър на бременността е препоръчително ултразвуково изследване за проследяване бъбречната функция и черепа на плода.

Новородени, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори, трябва стриктно да бъдат проследявани за поява на хипотония (вж. 4.3 и 4.4).

#### Кърмене

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

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

В началото на лечението с Лизоприл е възможна временно поява на отпадналост и световъртеж, което може 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 ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ , включително единични съобщения).

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

Редки: намаление на хематокрита и хемоглобина.

Много редки: потискане на костния мозък, анемия, тромбоцитопения, левкопения, неуропения, агранулоцитоза, 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 неизвестна 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, палпитации, тахикардия. Феномен на Рейно.





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

Чести: кашлица.

Нечести: ринит.

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

#### *Стомашно-чревни нарушения*

Чести: диария, повръщане.

Нечести: гадене, коремна болка и нарушено храносмилане.

Редки: сухота в устата.

Много редки: панкреатит, чревен ангиоедем, хепатоцелуларен или холестатичен хепатит, жълтеница и чернодробна недостатъчност.

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

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

Редки: уртикария, алопеция, псориазис.

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

Има докладвани случаи на симптомокомплекс, включващ треска, васкулит, миалгия, артралгия 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

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

Нечести: умора, астения.

#### *Изследвания*

Нечести: повишаване на серумните нива на урея и серумния креатинин, покачване на чернодробните ензими, хиперкалиемия.

Редки: повишаване нивото на серумния билирубин, хипонатриемия.

## **4.9 Предозиране**

Симптомите на предозиране могат да бъдат тежка хипотония, шок, брадикардия, електролитен дисбаланс, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, сърцебиене, брадикардия, световъртеж, безпокойство и кашлица.

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**



## 5.1 Фармакодинамични свойства

### АТС код C09AA03

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

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

Ефектът на лизиноприл върху смъртността и заболеваемостта от сърдечна недостатъчност е изследван, като са сравнявани пациенти, приели висока доза (32,5 mg или 35 mg еднократно дневно) и приели 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 ( $p=0,002$ ) срещу намаление на риска с 8 % при смъртността от всякакви причини и сърдечно-съдовите хоспитализации ( $p=0,036$ ), когато се сравнява с ниската доза. Наблюдавано е понижаване на риска, при всички случаи на смърт (8%;  $p=0,128$ ) и от сърдечно-съдова смърт (10%;  $p=0,073$ ). Симптоматичните ползи са подобни при пациентите, лекувани с високи и ниски дози лизиноприл.

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

В проучването GISSI-3, което използва 2x2 факториален дизайн за сравняване на ефектите на лизиноприл и глицерил тринитрат, прилагани самостоятелно или в комбинация за 6 седмици, спрямо контрола при 19 394 пациенти, които са получили лечението в рамките на 24 часа след началото на остър миокарден инфаркт, лизиноприл води до статистически значимо намаляване на риска за смърт с 11 % ( $2p=0,03$ ) по отношение на контролната група. Намалването на риска с глицерол тринитрат не е значимо, но комбинацията на лизиноприл и глицерил тринитрат води до значимо намаляване на риска за смърт със 17% ( $2p=0,02$ ) по отношение на контролната група. В подгрупите на пациентите в напреднала възраст (> 70 години) и жени, определени като пациенти с висок риск за смърт, се наблюдава значима полза за комбинираната крайна точка на сърдечната функция и намаляване на смъртността. Комбинираната крайна точка за всички пациенти, както и за високо рисковите подгрупи, след 6 месеца също показва значима полза за лекуваните с лизиноприл или лизиноприл плюс глицерол 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, 335 хипертоници с диабет тип 2 и начална нефропатия, характеризираща се с микроалбуминурия, лизиноприл 10 до 20 mg, приложен еднократно дневно за 12 месеца, намалява систолно/ диастолното артериално налягане с 13/10 mmHg и степента на отделяне на албумин с урината с 40%. При сравняване с блокер на калциевите канали който води до сходно намаляване на артериалното налягане, лекуваните с лизиноприл показват значимо по-голямо намаляване на степента на отделяне на албумин с урината, което е доказателство, че АСЕ-инхибиторното действие на лизиноприл намалява микроалбуминурията чрез директен механизъм върху бъбречните тъкани в допълнение на ефекта на понижаване на артериалното налягане.



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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### *Абсорбция*

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

### *Разпределение*

Лизиноприл не се свързва с плазмените протеини.

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

### *Елиминиране*

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

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

### *Чернодробно увреждане*

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

### *Бъбречно увреждане*

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

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

### *Сърдечна недостатъчност*

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

### *Пациенти в напреднала възраст*

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

## 5.3 Предклинични данни за безопасност



Острата токсичност на лизиноприл е ниска при плъхове и мишки, като еднократна перорална доза от 6000 mg/kg не причинява смърт или промени в патоанатомичната картина. Пероралната LD<sub>50</sub> на лизиноприл при мишки и плъхове е по-висока от 20 g/kg.

В подостри опити са прилагани дози от 3 до 1000 mg дневно върху кучета. Дози по-високи или равни на 30 mg/kg дневно са причинили смущения на бъбречната функция. Наблюдавани са повишени нива на уреята и креатинина на 2-та и 4-та седмица, а в бъбреците са открити увреждания от тип дилатация и дегенерация на тубулите.

Дозировка от 1000 mg/kg дневно не причинява смърт, но предизвиква критично състояние на някои от животните. Екстремно високи дози водят до кръвоизливи в стомашно-чревния тракт.

Няма установени данни за канцерогенност при продължително приложение на лекарството върху мишки и плъхове.

Фертилитетът и репродуктивната способност на плъхове не са повлияни от лизиноприл. При прилагане при бременни плъхове и зайци е установена фетотоксичност и смърт на плода в отделни случаи. Този ефект е сходен с ефектите на други АСЕ-инхибитори, като каптоприл и еналаприл.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Лактоза монохидрат  
Повидон  
Кросповидон  
Микрокристална целулоза  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 (три) години от датата на производство.

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

При температура под 25° С.  
Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

### **6.5 Данни за опаковката**

Блистер от твърдо алуминиево и твърдо PVC фолио.  
14 таблетки в блистер; по 2 блистера в картонена кутия.

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

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

АДИФАРМ ЕАД  
бул. Симеоновско шосе № 130  
1700, София, България

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Lizopril 5 mg tablets - № 20060487  
Lizopril 10 mg tablets - № 20060488  
Lizopril 20 mg tablets - № 20060489



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

Септември 2006 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Февруари, 2011 г.

