

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

- ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
LIZOPRIL® (ЛИЗОПРИЛ)
- КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ**
Lisinopril dihydrate 5mg; 10 mg или 20 mg
- ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**
Таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	27-09.06 11-14273-5
703/19.09.06	<i>Менк.</i>

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Лизоприл се използва за лечение на:

- артериална хипертония (самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства)
- застойна сърдечна недостатъчност (като допълнителна терапия)
- профилактично след прекаран остър миокарден инфаркт (в рамките на 24 часа при пациенти със стабилизирана хемодинамика)

4.2. Дозировка и начин на употреба

4.2.1 Артериална хипертония:

Лечението започва с 2.5 мг веднъж дневно и дозата постепенно се увеличава на 2-4 седмици в зависимост от стойностите на кръвното налягане (измерено точно преди следващата доза) до достигането на оптимален ефект. Обикновено ефективната доза е 10-20 мг. Дозата от 2.5 мг рядко дава терапевтичен ефект. Максималната дневна доза е 40 мг.

Антихипертензивният ефект може да отслабне към края на дозовия интервал, независимо от приетата доза. Това може да се установи с измерване на кръвното налягане точно преди приемането на следващата доза.

Рязкото спиране на лизоприл не е свързано с рязко покачване на кръвното налягане. Хипотонията може да се избегне, ако дозата се приеме преди лягане.

Пациенти на диуретична терапия:

При пациенти на диуретична терапия при започване на лечение с лизоприл е възможно да се наблюдава симптоматична хипотония след първоначалната доза. Ако е възможно, диуретикът трябва да бъде спрял 2-3 дни преди началото на лечението с лизоприл. Ако не е възможно спирането на диуретика, то първата доза трябва да е 2.5 мг, но не повече от 5 мг. След това дозата на лекарствения продукт трябва да се коригира в зависимост от стойностите на кръвното налягане.

Ако кръвното налягане не се коригира с лизоприл, то към терапията може да се прибави и ниска доза диуретик. Хидрохлортиазид 12.5 мг е доказано, че има адитивен ефект. След прибавянето на диуретик може да се наложи намаляване на дозата.

Едновременното използване на лизоприл с калиева сол, калиеви препарати, или калий-съхраняващи диуретици може да доведе до увеличаване на серумния калий.



4.2.2. Застойна сърдечна недостатъчност:

При застойна сърдечна недостатъчност лизоприл се прилага като допълнителна терапия към диуретиците и дигиталисовите лекарствени продукти. Дозата варира от 2.5 – 5 - 20 до 40 мг веднъж дневно, приета еднократно в зависимост от стойностите на кръвното налягане. Обикновено се започва с 5 мг. Първата доза трябва да е под строг лекарски контрол, особено при пациенти с ниско кръвно налягане - систолично кръвно налягане под 100 mm Hg). След приемане на дозата, кръвното налягане спада в следващите 6-8 часа и пациентът трябва да се наблюдава, докато кръвното налягане се стабилизира. Дозата на диуретика трябва да се намали (ако това е възможно), за да не допринесе хиповолемията за развитие на хипотония.

Поддържаща доза: Дозата трябва постепенно да се увеличава, в зависимост от състоянието на пациента, до поддържаща доза от порядъка на 5-20 мг дневно. Увеличаването на дозата става постепенно за 2-4 седмици или по-бързо, ако това се налага от клинична гледна точка.

Пациенти със сърдечна недостатъчност и бъбречна недостатъчност или хипонатриемия: При бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 мл/мин или серумен креатинин >3 mg/dl) или хипонатриемия (серумен натрий < 130 mEq/L) дозата на лизоприл трябва да бъде 2.5 мг веднъж дневно под строг лекарски контрол.

Възрастни: започва се с 5 мг като допълнителна терапия към диуретици и дигиталисови лекарствени продукти, като дозата може да бъде увеличавана с не повече от 10 мг на 2 седмици, до максимална доза от 40 мг/дневно. Поддържащата доза е 5-40 мг/дневно като еднократна доза.

4.2.3. Остър миокарден инфаркт (в рамките на 24 часа при пациенти със стабилна хемодинамика):

Незабавно се приемат перорално 5 мг; на 24-ия час се приемат 5 мг; на 48-ия час се приемат 10 мг; и след това се приемат по 10 мг всеки ден за период от 6 седмици. Терапията с лизоприл е допълнителна към терапията с тромболитици, аспирин и бета-блокери.

Терапията с лизоприл трябва да продължи 6 седмици. По-добър терапевтичен ефект се наблюдава при масивен миокарден инфаркт и данни за намалена левокамерна функция. Пациентите трябва да приемат стандартното лечение от тромболитици, аспирин и бета-блокери.

По-ниски дози (2.5 мг) трябва да се дават при първоначално ниски стойности на кръвното налягане (под 120 mm Hg). Поддържаща доза от 2.5-5 мг се използва при хипотония (систолично налягане под 100 mm Hg), продължаваща първите 3 дена от началото на лечението. В случаи на продължителна хипотония (систолично налягане под 90 mm Hg за повече от 1 час) лекарственият продукт трябва да се спре. Лизоприл може да се прилага заедно с глицерил тринитрат (венозно или трансдермално).

Пациенти с миокарден инфаркт и бъбречна недостатъчност:

Няма определен дозов режим при тези пациенти, но те трябва да се следят с внимание, особено при серумен креатинин над 2 mg/dl.



Определянето на дозови режими на лизоприл при пациенти с артериална хипертония, миокарден инфаркт или сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва определяне на бъбречната функция.

4.2.4. Дозиране при бъбречна недостатъчност:

При гломерулна филтрация над 50 мл/мин не се налага коригиране на дозата. При гломерулна филтрация от 10 до 50 мл/мин дозата трябва да се намали до 2.5 – 5 – 7.5 мг/дневно (50-75% от нормалната доза), а при стойности под 10 мл/мин дозата трябва да е 1.25 - 2.5 мг/дневно (25-50% от нормалната доза).

При пациенти с гломерулна филтрация под 30 мл/мин ако е необходимо да се прибави диуретик към терапията с лизоприл, то за предпочитане е бримков диуретик, а не хидрохлортиазид.

При пациенти с хипертония и тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 5-30 мл/мин) се наблюдава акумулиране на лизоприл и се налага коригиране на дозата. Но въпреки високите серумни нива на лизоприл не се наблюдава повишен антихипертензивен ефект.

4.2.5. Дозиране при диализа

Лизоприл се диализира. В дните, когато пациентите не са на диализа дозата трябва да се определя в зависимост от стойностите на кръвното налягане. Преди диализата пациентите могат да приемат обичайната доза лизоприл.

Четири часа хемодиализа след приемането на 2.5 мг лизоприл води до 47% намаляване на серумните концентрации.

При пациенти на диализа се започва с 2.5 мг и след това дозата се коригира в зависимост от кръвното налягане.

След хемодиализната процедура се препоръчва да бъдат приети допълнителни 20% от дневната доза.

След продължителна артериовенозна хемоперфузия се препоръчва приемането на допълнителни 50-75% от обичайната доза.

4.3. Противопоказания

- ангиоедема, предизвикана от АСЕ инхибитори
- свръхчувствителност към АСЕ инхибитори
- бременност (особено през втория и третия триместър)

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

4.4.1. Анафилактоидни реакции

Възможни са анафилактоидни реакции при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори и подложени на десенситизация с *humanoptera venom*, при пациенти на диализа с високо-пропускливи мембрани (e.g. AN69) и при пациенти, подложени на ниско-плътностна липопротеин афереза с декстран сулфат абсорбция.

4.4.2. Ангиоедема

Ангиоедема (на лицето, устните, горните крайници, езика, глотиса и/или ларинкса) може да се развие по всяко време на терапията с лизоприл, но най-вероятно след първата доза. В тези случаи лекарственият продукт трябва веднага да се спре и да започне съответното лечение (антихистамини) до отзвучаване на симптомите. Винаги, когато има



едема на езика, глотиса или ларингса, които могат да предизвикат обструкция на въздухоносните пътища, трябва да се започне съответна терапия, като **адреналин подкожно (0.5 мл 1:1,000)**.

Ангиоедема, свързана с ларингеална едема, може да бъде фатална.

4.4.3. Хипотония

При следните състояния има риск от развитие на тежка хипотония:

- сърдечна недостатъчност със систолично налягане под 100 mm Hg
- хипонатриемия
- приемането на високи дози диуретик
- наскоро проведена интензивна диуретична терапия
- повишаване на дозата на диуретика
- ренална диализа
- тежка загуба на течности и/или соли от каквато и да е етиология

При риск от развитието на хипотония, пациентите трябва да са под строг лекарски контрол през първите 2 седмици от началото на лечението с лизоприл. При развитие на симптоматична хипотония се налага намаляване на дозата на лизоприл и/или намаляване дозата на диуретика (ако такъв също е включен в терапията). При тежка хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и да му се влее физиологичен разтвор интравенозно.

4.4.4. Чернодробна недостатъчност

Рядко приемането на АСЕ инхибитори може да предизвика развитието на холестатична жълтеница, чернодробна некроза и фатален край. При пациенти, които развият жълтеница или се повишат чернодробните ензими, лизоприл трябва незабавно да се спре и да се започне съответното лечение.

4.4.5. Смърт на плода

При приемане на АСЕ инхибитори по време на бременност (особено през втория и третия триместър) може плодът да умре. При терапия с лизоприл и установяване на бременност, то лекарственият продукт трябва веднага да се спре.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

4.5.1. Алопуринол – опасност от хиперсенситивни реакции

4.5.2. Антиацидни – намаляват бионаличността на лизоприл. Да се приемат с интервал от 2 часа преди лизоприл.

4.5.3. Азатиоприн – едновременното приемане с лизоприл може да предизвика анемия или левкопения.

4.5.4. Буливакаин – опасност от тежка хипотония.

4.5.5. Циклоспорин – едновременното приемане с лизоприл може да предизвика намаляване на бъбречната функция.

4.5.6. Еритропоетин – пациенти на диализа, приемащи лизоприл, могат да се нуждаят от по-високи дози рекомбинантен човешки еритропоетин.

4.5.7. Инсулин – повишен риск от хипогликемия.

4.5.8. Литий – опасност от литиева токсичност. Литиевите нива трябва да се мониторират особено през първите 4 седмици от лечението с лизоприл.

4.5.9. Калиеви препарати или калий-съхраняващи диуретици – опасност от хиперкалиемия.



- 4.5.10. Нестероидни противовъзпалителни средства – могат да намалят антихипертензивният и натриуретичен ефект на лизоприл. Могат да предизвикат значителна брадикардия вследствие на хиперкалиемията.
- 4.5.11. Диуретици – хиповолемията вследствие на диуретичната терапия може да доведе до тежка хипотония или бъбречна недостатъчност.
- 4.5.12. Меркаптопурин – увеличава се риска от неутропения.
- 4.5.13. Лабораторни тестове – възможно е фалшиво позитивиране на чернодробните ензими, серумният билирубин, пикочната киселина или кръвната глюкоза. Слабо могат да се повишат нивата на уреа в кръвта и серумният креатинин, които обаче са обратими след спирането на терапията с лекарствения продукт. Това покачване по-често се наблюдава при пациенти, едновременно приемащи лизоприл и диуретици, както и при пациенти с ренална артериална стеноза. Често при пациенти на лечение с лизоприл се наблюдава слабо намаляване на хемоглобина и хематокрита, но това обикновено не е от клинично значение. При терапия с лизоприл също така са наблюдавани фалшиви позитивни резултати за ацетон в урината.

4.6. Бременност и кърмене

4.6.1. Бременност

Лекарственият продукт е категория С (1-ви триместър) и категория D (2-ия и 3-ия триместър).

Лизоприл не бива да се приема по време на бременност. При терапия с лизоприл и установяване на бременност, лекарствения продукт трябва да се спре, колкото е възможно по-скоро.

Няма данни дали лизоприл преминава през плацентата. Приемането на лекарствения продукт по време на бременност може да доведе до краниални дефекти, хипокалвария/акалвария, олигохидрамниоза, продължителна анурия след раждането, хипотония, ренални дефекти, ренална дисгенезия/дисплазия, бъбречна недостатъчност, белодробна хипоплазия, мъртъв плод.

При тези случаи, когато използването на АСЕ инхибитори по време на бременност е абсолютно наложително, плодът трябва редовно да се следи с ехографски изследвания. При установяване на олигохидрамниоза, лизоприл трябва да се спре, освен ако той не се счита за животоспасяващ за майката. Пациентите и лекарите трябва да са наясно, че е възможно появата на олигохидрамниозата, чак когато плодът е необратимо увреден. Децата, родени от майки, приемали лизоприл по време на бременността, трябва да се следят за симптоми на хипотония, олигория, хиперкалиемия. От неонаталната циркулация, преминалият през плацентата лизоприл, може да бъде премахнат чрез перитонеална диализа или чрез обменно кръвопреливане.

4.6.2. Кърмене

Няма точни данни за секрецията на лизоприл в майчиното мляко. Счита се, че приемането на лекарствения продукт по време на кърмене е безопасно.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лизоприл може да предизвика хипотония, която се изразява в замаяност, отпуснатост, сънливост и отслабено внимание.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Тъй като ACE инхибиторите повлияват метаболизма на ейкозаноиди и полипептиди, включително брадикинин, възможно е развитието на различни нежелани реакции, някои от които много сериозни.

4.8.1 Кардиоваскуларни ефекти

Най-често се наблюдават ангина пекторис, васкулити, гръдна болка (1.3%), ортостатична хипотония (1.4%), палпитации, периферна едема, тахикардия, аритмии (атриална фибрилация, преждевременни вентрикуларни контракции, брадикардия, вентрикуларна и атриална тахикардия), синкоп (1-1.8% при хепертонично болни и 5-7% при пациенти със сърдечна недостатъчност).

4.8.2. Централна нервна система

Лизоприл може да предизвика замаяност (5% при хипертоници, 12% при пациенти със сърдечна недостатъчност), главоболие (4.4 – 5.7%), астения (1.3%), отпуснатост (2.5%) безсъние, парестезии (0.8%), нервност, конфузии, депресия или сънливост.

4.8.3. Дерматологични ефекти

Лизоприл може да предизвика сърбеж (1.3% - 1.7%), зачервяване на кожата, уртикария, диафореза, прурити. Рядко се наблюдават токсична епидермална некролиза или синдром на Stevens-Johnson, фотосенситивни реакции, хиперпигментация и псориазоформени реакции.

4.8.4. Ендокринни/метаболитни реакции

Около 2.2% от пациентите с хипертония и 4.8% от тези със сърдечна недостатъчност, развиват хиперкалиемия (серумен калий > от 5.7 mEq/L). Покачването на серумния калий се наблюдава по-често при пациенти, приемащи високи дози. Рисковите фактори са бъбречна недостатъчност, диабетес мелитус, едновременното приемане на калий-съхраняващи диуретици, калий-съдържащи препарати или калий-съдържаща сол.

Рядко се наблюдава бавно развитие на масталгия (за 2-3 месеца), която прогресира до гинекомастия (за 7-18 месеца). Процесът е обратим след спирането на терапията с лизиноприл.

Рядко може да се развие подагра.

4.8.5. Гастроинтестинални ефекти

Лизоприл може да предизвика диария (2.7% - 3.7%), гадене (2%), повръщане (1.1%), диспепсия (0.9%), стомашна болка, анорексия, запек, сухост в устата, промяна на вкуса и метеоризъм.

Рядко могат да се наблюдават повишени нива на чернодробните ензими.

4.8.6. Пикочополови ефекти

Наблюдавани са по-чести уринарни инфекции при пациенти, приемащи лизоприл. При 2% от пациентите с хипертония (и 11.6% със сърдечна недостатъчност) могат да се наблюдават слабо покачване на серумния креатинин и кръвната уреа също. Тези промени са обратими след спирането на терапията. Промените са по-чести при пациенти, приемащи и диуретици или при тези с ренална артериална стеноза.



Рядко може да се развие импотенция.

4.8.7. Хематологични ефекти

Рядко се наблюдава потискане на костния мозък, панцитопения, хемолитична анемия. Слабо понижаване на хемоглобина и хематокрита се наблюдава често при пациентите, приемащи лизоприл, без това да има клинично значение.

4.8.8. Невромускулни ефекти

Рядко се наблюдават мускулни крампи (0.5%), болки в гърба, раменете и ставите. Има единични случаи на развитие на лупус след приемане на лизоприл.

4.8.9. Респираторни ефекти

АСЕ инхибиторите са свързани с появата на непродуктивна, продължителна кашлица, която преминава след спирането на терапията.

Лизоприл се свързва с респираторни инфекции на горните дихателни пътища (2%), малигнени неоплазми на белия дроб, хемоптис, белодробни инфилтрати, еозинофилни пневмонити, бронхоспазъм, астма и плеврален излив.

4.8.10. Анафилактични реакции

Възможни са анафилактични реакции при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори и подложени на десенситизация с hymenoptera venom, при пациенти на диализа с high-flux membranes (e.g. AN69) и при пациенти, подложени на low-density lipoprotein apheresis with dextran sulfate absorption.

Ангиоедема (на лицето, устните, горниците крайници, езика, глотиса и/или ларинкса) може да се развие по всяко време на терапията с лизоприл, но най-вероятно след първата доза. В тези случаи лизоприл трябва веднага да се спре и да се започне съответното лечение (антихистамини) до отзвучаване на симптомите. Винаги, когато има едема на езика, глотиса или ларинкса, които могат да предизвикат обструкция на въздухоносните пътища, трябва да се започне съответна терапия, като **адреналин подкожно (0.5 мл 1:1,000)**

Ангиоедема, свързана с ларингеална едема, може да бъде фатална.

4.8.11. Други

Нарушено виждане, диплопия, фотофобия и тинити са наблюдавани рядко при лечение с лизоприл.

4.9. **Предозиране**

Няма данни за предозиране при хората. При предозиране се наблюдава хипотония, брадикардия и хиперкалиемия. Хипотонията се повлиява от интравенозно вливане на физиологичен разтвор или Тренделенбург положение. Лизоприл може да бъде елиминиран чрез хемодиализа.

5. **ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

5.1. **Фармакодинамични свойства**

АТС код С09АА03.

Лизоприл е конкурентен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ). АСЕ е пептидил дипептидаза, ензим, който катализира превръщането на ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II. Ангиотензин II стимулира секретцията на алдостерон в адреналния кортекс. Терапевтичният ефект на лизоприл при пациентите с хипертензия и сърдечна недостатъчност главно се дължи на ефекта му върху



алдостерон системата. Лизоприл проявява хипотензивен ефект дори и при хипертоници с нисък ренин. Лизоприл предотвратява превръщането на ангиотензин I в ангиотензин II. Хипотензивният ефект на лизоприл може би също така се дължи на ЦНС ефект, както и на намаляването на вазоактивните каликреини. ACE е идентичен с кининаза, ензим който разгражда брадикинин. Не е установено дали повишените нива на брадикинин, potentен вазодепресорен пептид, играят роля в терапевтичния ефект на лизоприл.

5.2. Фармакокинетични свойства

Лизоприл се абсорбира бавно и непълно (от 6 до 60 %) след перорална употреба. Абсорбцията не се влияе от приема на храна. Лизоприл не се метаболизира, тъй като той представлява активен диацид. Пикови плазмени концентрации се достигат на 7-ия час след приема. Слабо се свързва с плазмените протеини. Екскретира се непроменен през бъбреците. Плазменият полуживот при нормална бъбречна функция е около 12 часа. При потисната бъбречна функция се намалява елиминирането на лизоприл, но това е от клинично значение при гломерулна филтрация под 30 мл/мин.

При пациенти над 65 г. площта под кривата и серумните нива са почти двойни в сравнение с по-младите пациенти.
Лизоприл се диализира.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При прилагането на 20 г/кг на плъхове, от 20 животни е умряло само 1.

Изследвания върху плъхове сочат, че лизоприл слабо преминава през кръвномозъчната бариера. Хроничното прилагане при плъхове не води до кумулиране. Лизоприл се отделя с млякото на плъхове. Лизоприл се открива в плацентата, но не и във фетуса на плъхове.

Карциногенност, мутагенност, фертилитет

Няма данни за туморигенен ефект, когато лизиноприл се прилага в продължение на 105 седмици на мъжки и женски плъхове в доза 90 мг/кг/дневно. Няма данни за карценогенност, когато лизиноприл се прилага в продължение на 92 седмици на мъжки и женски мишки в доза 135 мг/кг/дневно.

Лизиноприл не е мутагенен при изследване с Ames тест с или без метаболитна активация. Негативни са и резултатите и при изследване за мутации върху китайски хамстерни белодробни клетки. Лизиноприл не предизвиква ДНК аберации при изследване на хепатоцити. В допълнение, лизиноприл не предизвиква увеличаване на хромозомалните аберации при изследване на китайски хамстерни овариални клетки или при ин виво изследване на костен мозък на мишки.

Не са наблюдавани нежелани ефекти върху репродукцията на мъжки и женски плъхове, третирани с лизиноприл в доза 300 мг/кг/дневно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества:

Lactose monohydrate, Povidone, Crospovidone, Microcrystalline cellulose, Magnesium stearate.



6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма отбелязани

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25° С, на сухо и защитено от светлина място.
Да се съхранява на недостъпно за деца място!

6.5. Данни за опаковката

Два блистера по 14 таблетки

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални препоръки.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

АДИФАРМ ЕАД

бул. Симеоновско шосе № 130

София 1700, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА :

Юли, 2006 г.

