



# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

**PRINZIDE<sup>®</sup>**  
*(lisinopril/hydrochlorot  
hiazide, MSD)*



**MERCK SHARP & DOHME IDEA INC.**

Търговско представителство - София  
бул. Евлоги Георгиев 51, София 1000  
тел: (+359 2) 963 1076  
факс: (+359 2) 963 1174

---

\* Филиал на MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.



**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

PRINZIDE®†

**2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка PRINZIDE съдържа 20mg lisinopril и 12,5mg hydrochlorothiazide.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

PRINZIDE се предлага като таблетки за приложение през устата.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Показания**

Есенциална хипертония; за пациенти, при които е подходяща комбинирана терапия.

**4.2 Дозировка и начин на приложение****ЕСЕНЦИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ**

Стандартната дозировка е една таблетка дневно. Ако е необходимо, дозата може да се повиши до две таблетки дневно в един прием.

**ДОЗИРОВКА ПРИ БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ**

Тиазидните диуретици не винаги са подходящи при пациенти с бъбречни заболявания и са неефективни при нива на креатининовия клирънс под 30 ml/min (например средна и тежка степен на бъбречна недостатъчност). PRINZIDE не бива да бъде прилаган като начална терапия при пациенти с бъбречна недостатъчност.

При пациенти с креатининов клирънс между 30 и 80 ml/min, PRINZIDE може да бъде приложен само след титриране на дозата на отделните съставки. Препоръчаната първоначална дозировка на lisinopril при самостоятелно приложение при лека степен на бъбречна недостатъчност е 5 до 10 mg.

**ПРЕДШЕСТВАЩА ДИУРЕТИЧНА ТЕРАПИЯ**

След началото на лечението с PRINZIDE може да се появи симптоматична хипотония; това се наблюдава при пациенти с водно-електролитен дисбаланс, в резултат на предшестваща диуретична терапия. Диуретичната терапия трябва да бъде преустановена 2 - 3 дни преди началото на лечението с PRINZIDE. Ако това не е възможно, лечението трябва да започне самостоятелно с lisinopril в доза 5 mg.

**4.3 Противопоказания**

Анурия.

PRINZIDE е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към която и да е от съставките на препарата и при пациенти с анамнеза за ангионевротичен оток, свързан с предходна терапия с ACE инхибитори и при пациенти с наследствен или идиопатичен ангиоедем.

Свръхчувствителност към други сулфонамидни производни.

**4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба****ХИПОТОНИЯ И ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛИТЕН ДИСБАЛАНС**

Както при всяко антихипертензивно лечение и в този случай може да бъде наблюдавана симптоматична хипотония. Това се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония, но е по-често при наличие на водно-електролитен дисбаланс, например при хиповолемия, хипонатриемия, хипохоремична хипонатриемия, хипокалоза,

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-13528/22.06.09697/22.05.09 *M. M. M.*

† Запазена марка на MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.



хипомагниеземия или хипокалиемия, причинени от предшестваща диуретична терапия, диетично ограничаване на солта, диализа или по време на диария или повръщане. При такива пациенти следва периодично да се изследват серумните електролити на подходящи интервали от време.

Специално внимание следва да се обърне, когато терапията се назначава на пациенти с исхемична болест на сърцето и мозъчно-съдова болест, тъй като при тях екстремното спадане на артериалното кръвно налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

В случай на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение, и ако е необходимо, да бъде извършена венозна инфузия с физиологичен разтвор. Преходната хипотония не е контраиндикация за продължаване на лечението. След възстановяване на ефективния кръвен обем и налягане е възможно да бъде възобновена терапията с редуцирани дози; със същата цел всеки от компонентите може да бъде приложен и самостоятелно.

#### **АОРТНА СТЕНОЗА/ХИПЕРТРОФИЧНА КАРДИОМИОПАТИЯ**

Както всички вазодилататори, ACE инхибиторите трябва да се дават с повишено внимание на пациенти с обструкция на кръвния поток на изхода на лява камера.

#### **ФУНКЦИОНАЛНИ УВРЕЖДАНЯ НА БЪБРЕКА**

Тиазидните диуретици не винаги са подходящи за приложение при пациенти с бъбречни увреждания и са неефективни при ниво на креатининовия клирънс 30 ml/min или по-ниско (средна до тежка степен на бъбречна недостатъчност).

PRINZIDE не бива да бъде прилаган при пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 80 ml/min) преди титрирането на отделните съставки да е показало нужда от дозите, налични в комбинираната таблетка.

Когато лизиноприл се прилага съвместно с диуретик, при хипертоници без явни предшестващи бъбречни заболявания, понякога се наблюдават преходни и незначителни увеличения на кръвната урея и серумния креатинин. В случай, че това се установи при терапия с PRINZIDE, прилагането на комбинирания препарат трябва да бъде преустановено.

Възможно е подновяване на лечението с редуцирани дози; в други случаи подходящият компонент може да бъде приложен самостоятелно.

При някои пациенти, страдащи от двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията при единичен бъбрек, третирани с инхибитори на ангиотензин-кон-вертиращ ензим (ACE), са наблюдавани повишения на нивата на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено достигащи изходните стойности след преустановяване на лечението.

#### **ЧЕРНОДРОБНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

Тиазидите трябва да се прилагат предпазливо при пациенти с нарушени чернодробни функции или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като незначителни колебания във водно електролитния баланс могат да доведат до чернодробна кома.

#### **ХИРУРГИЯ И АНЕСТЕЗИЯ**

При пациенти, подложени на големи хирургични интервенции или по време на анестезия с препарати, предизвикващи хипотония, lisinopril може да блокира формирането на ангиотензин II, вследствие на компенсаторно освобождаване на ренин. При поява на хипотония, причинена по този механизъм, последната може да бъде коригирана чрез вливане на обемозаместители.

#### **МЕТАБОЛИТНИ И ЕНДОКРИННИ ЕФЕКТИ**

Тиазидната терапия може да наруши глюкозния толеранс. Това може да наложи корекции в дозировката на антидиабетните средства, включително и на инсулина (виж 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

Тиазидните диуретици могат да понижат екскрецията на калций в урината и да предизвикат временно и леко увеличаване на серумния калций.



хиперкалциемия може да насочи към скрит хиперпаратиреозидизъм. Преди провеждане на изследвания на паратиреоидната функция, приемът на тиазиди трябва да бъде преустановен.

Повишаване нивата на холестерола и триглицеридите може да бъде свързано с тиазидна диуретична терапия.

Тиазидната терапия може да доведе до поява на хиперурикемия и/или подагра при някои пациенти. Въпреки това, lisinopril може да увеличи нивото на пикочната киселина в урината и по този начин да намали хиперурикемичния ефект на хидрохлоротиазида.

#### **СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ/АНГИОНЕВРОТИЧЕН ОТОК**

Ангинеуротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса е наблюдаван при пациенти, третирани с инхибитори на ангиотензин II-конвертиращия ензим, включително и с lisinopril. Това може да се случи по всяко време на лечението. В тези случаи, приложението на лизиноприл трябва да бъде незабавно прекратено и пациентите да бъдат наблюдавани до изчезване на отоците. Дори в случаите, когато отокът обхваща само езика, без да има респираторен дистрес синдром, може да се наложи по-продължително наблюдение на пациентите, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно. Много рядко е било докладвано за смъртни случаи, в резултат на ангионевротичен оток засягащ областта на ларинкса или езика. Пациенти, при които е обхванат езика, глотиса или ларинкса е възможно да получат обструкция на дихателните пътища, особено онези, които имат анамнеза за оперативна интервенция в областта на дихателните пътища.

Ако са налице оток на езика, глотиса или ларинкса, водещи до обструкция на дихателните пътища, се налага незабавно прилагане на подходяща терапия, която може да включва разтвор на адреналин 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) подкожно и/или мерки, подсиуряващи проходимост на дихателните пътища.

По-голяма честота на ангиоедем е докладвана сред чернокожите, приемачи ACE инхибитори, в сравнение с нечернокожите индивиди.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, несвързан с терапия с ACE инхибитори, са с повишен риск за ангиоедем, когато получават ACE инхибитори (Виж 4.3 Противопоказания).

При пациенти, приемачи тиазиди, реакция на свръхчувствителност може да се появи и без предхождаща анамнеза за алергия или бронхиална астма. Има съобщения за есзацербация или засилване проявите на системен лупус еритематодес при употребата на тиазиди.

#### **АНАФИЛАКТОИДНИ РЕАКЦИИ ПРИ ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ С ХИМЕНОПТЕРА**

Рядко, пациенти, получаващи ACE инхибитори, при десенсибилизация с отрова на хименоптера са имали живото-заstrашаващи анафилактични реакции. Тези реакции са били избягвани с временно прекъсване на терапията с ACE инхибитора преди всяка десенсибилизация.

#### **АНАФИЛАКТОИДНИ РЕАКЦИИ ПО ВРЕМЕ НА LDL АФЕРЕЗА**

В редки случаи, пациенти получаващи ACE инхибитори по време на LDL афереза с декстран сулфат са развили живото-заstrашаващи анафилактични реакции. Тези реакции са избегнати с временното прекъсване на терапията с ACE инхибитори, непосредствено преди всяка афереза.

#### **ПАЦИЕНТИ НА ХЕМОДИАЛИЗА**

Употребата на PRINZIDE не е показана при пациенти на диализа, поради бъбречна недостатъчност (Виж 4.2 Дозировка и начин на употреба). Има съобщения за анафилактични реакции при пациенти, диализирани с high-flux мембрани (напр. AN 69®), и лекувани в същото време с ACE инхибитор. При такива пациенти трябва да се има предвид употребата на друг вид диализни мембрани или друг клас антихипертензивно средство.

#### **КАШЛИЦА**



Има съобщения за кашлица при употребата на АСЕ инхибитори. Характерно е, че кашлицата е упорита, непродуктивна и изчезва след прекратяване на терапията. Кашлицата, индуцирана от АСЕ инхибитор трябва да се има предвид в диференциално-диагностичен аспект.

#### **ПРИЛОЖЕНИЕ В ПЕДИАТРИЯТА**

Не е установена ефикасността и безопасността на препарата при деца.

#### **ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ В НАПРЕДНАЛА ВЪЗРАСТ**

Lisinopril при дневна дозировка от 20 до 80 mg е еднакво ефективен при хипертоници в напреднала възраст (над 65 години) и по-млади хипертоници. При възрастни хипертоници монотерапията с lisinopril е толкова ефективна за понижаване на диастоличното налягане, колкото и монотерапия с хидрохлоротиазид или атенолол. В клиничните проучвания, възрастта не повлиява поносимостта към lisinopril. В клиничните проучвания, ефикасността и поносимостта към lisinopril и хидрохлоротиазид, приемани съвместно, са идентични при по-възрастни и при млади хипертоници.

#### **4.5 Лекарствени и други взаимодействия**

##### **СЕРУМЕН КАЛИЙ**

Калий-губещият ефект на тиазидните диуретици обикновено е намален от калий-съхраняващият ефект на lisinopril. Приложението на калиеви препарати, калий-съхраняващи медикаменти, или калий-съдържащи соли заместители, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, може да доведе до значително увеличение на серумния калий. Ако се счита за подходящо съвместното приложение на PRINZIDE с някои от тези препарати, то те трябва да се комбинират внимателно и при често следене на серумните нива на калия.

##### **ЛИТИЙ**

Диуретиците и АСЕ инхибиторите намаляват бъбречния клирънс на лития и повишават риска от литиева интоксикация; едновременната им употреба не се препоръчва. За справка, проверете информацията, приложена в опаковката на литиевите препарати преди употреба.

##### **ДРУГИ МЕДИКАМЕНТИ**

Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективните циклооксигеназа-2 инхибитори (COX-2 инхибитори), могат да намалят ефекта на диуретици и други антихипертензивни лекарства. Поради това, антихипертензивният ефект на АСЕ инхибиторите може да бъде намален от НСПВС, включително селективните COX-2 инхибитори.

При някои пациенти с увредена бъбречна функция, които са лекувани с нестероидни противовъзпалителни средства включително селективни циклооксигеназа-2 инхибитори, едновременната употреба с АСЕ инхибитори може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти са обикновено обратими.

Тиазидите могат да увеличат чувствителността към tubocurarine.

#### **ВЪЗМОЖНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

##### **Други Антихипертензивни средства**

Могат да окажат адитивен ефект.

Следните лекарствени средства, приемани едновременно с тиазидни диуретици могат да взаимодействат с тях.



Алкохол, барбитурати, или наркотици - може да настъпи потенциране на ортостатичната хипотония.

Антидиабетни средства - (орални препарати и инсулин)- може да се изисква коригиране на дозата на антидиабетния препарат.

Холестирамин и холестиполови смоли - Абсорбцията на hydrochlorothiazide се нарушава в присъствието на анионни обменни смоли. Единични дози, или от холестирамин, или холестиполови смоли се свързват с hydrochlorothiazide и намаляват неговата абсорбция в стомашно-чревния тракт с 85 и 43 процента, съответно.

Кортикостероиди, АСТН- усилено изчерпване на електролитите, особено хипокалиемия.

Пресорни амини (напр., адреналин) - вероятно намаляване на отговора към пресорните амини, но не толкова, че да направи тяхното приложение излишно.

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### Употреба по време на бременност

Употребата на PRINZIDE по време на бременност не се препоръчва. Когато се установи бременност, PRINZIDE трябва да се спре, колкото е възможно по-бързо, освен ако не се смята за животоспасяващ за майката.

АСЕ инхибиторите могат да причинят фетална и неонатална смърт, когато се прилагат при бременни през втория и третия триместър. Употребата на АСЕ инхибитори през този период се свързва с фетална и неонатална увреда, включваща хипотония, бъбречна недостатъчност, хиперкалиемия и/или хипоплазия на черепа при новородени. Наблюдаван е олигохидрамнион, резултат най-вероятно на увредената бъбречна функция на фетуса, и той би могъл да причини контрактура на крайниците, лицево-черепни деформации и хипоплазия на белия дроб.

Тези нежелани ефекти върху ембриона и фетуса вероятно не се дължат на АСЕ инхибиращо вътреутробно въздействие през първия триместър

Рутинната употреба на диуретици при иначе здрави бременни не се препоръчва, тъй като излага майката и фетуса на излишен риск, включващ фетална или неонатална жълтеница, тромбоцитопения и вероятно други нежелани реакции, които се появяват при възрастни.

Ако PRINZIDE се използва по време на бременност, пациентката трябва да бъде информирана за потенциалната опасност за плода. При тези редки случаи на употреба при бременност, когато PRINZIDE се смята за съществен, трябва да се извършат серия от ултразвукови прегледи, за да се прецени състоянието на амниотичната среда. Ако се установи олигохидрамнион, PRINZIDE трябва да се спре, освен ако не се прецени като животоспасяващ за майката медикамент. Пациентката, както и лекарят трябва да знаят, обаче, че олигохидрамнион може и да не се появи, докато фетусът не претърпи необратима увреда.

Кърмачета, чиито майки са приемали PRINZIDE трябва внимателно да се наблюдават за хипотония, олигурия и хиперкалиемия. Lisinopril, който преминава през плацентата е бил премахван от циркулацията на новороденото чрез перитонеална диализа, което е имало известен благоприятен клиничен ефект. Теоретично той може да се елиминира и чрез обменно кръвопреливане. Няма опит с премахването от неонаталното кръвообръщение на hydrochlorothiazide, който също преминава през плацентата.

##### Използване по време на кърмене

Не е известно дали lisinopril се секретира с кърмата, въпреки това lactazidi се появяват в кърмата.



Предвид възможността за сериозни реакции при кърмачето, предизвикани от хидрохлоротиазида, трябва да бъде взето решение за преустановяване на кърменето или приема на PRINZIDE, взимайки се под внимание важността на лечението за майката.

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

Няма сведения, които да предполагат, че PRINZIDE се отразява върху възможността за шофиране или използване на машини\*.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

PRINZIDE е по принцип добре поносим. При клинични проучвания нежеланите лекарствени реакции са по правило леки и преходни и в повечето случаи не са налагали прекратяване на лечението. Наблюдаваните нежелани лекарствени реакции са ограничени до предварително съобщените за lisinopril и hydrochlorothiazide.

Най-често срещана нежелана лекарствена реакция е световъртежът, който по принцип се повлиява от намаляване на дозата и рядко изисква прекратяване на лечението.

Други, по-редки нежелани лекарствени реакции са главоболие, суха кашлица, отпадналост и хипотония, включваща ортостатизъм.

Още по-редки са: диария, гадене, повръщане, панкреатит, сухота в устата, обриви, подагра, палпитация, дискомфорт в гръдната област, мускулни крампи и слабост, парестезии, астения и импотенция.

#### Свърхчувствителност/ Ангионевротичен едем

Ангионевротичен едем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса е наблюдаван рядко (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба). В много редки случаи е докладван интестинален ангионевротичен оток при приложение на АКЕ-инхибитори, включително еналаприл.

Докладван е симптомокомплекс, който може да включва някои или всички от следните симптоми: фебрилитет, васкулит, миалгия, артралгия или артрит, позитивиране на ANA (антинуклеарни антитела), повишение на СУЕ, еозинофилия и левкоцитоза. Могат да бъдат наблюдавани също обрив, фоточувствителност или други кожни прояви.

#### Промените в лабораторните показатели

Промените в лабораторните показатели рядко са от клинична значимост. Инцидентно са били наблюдавани хипергликемия, хиперурикемия, хипер- или хипокалиемия. Обикновено леки и преходни повишения на кръвната урея и на серумния креатинин са били наблюдавани при пациенти, без данни за предшестваща бъбречна увреда. Ако подобни явления персistirат, те обичайно са лесно обратими след прекратяване приема на PRINZIDE. Леки понижения на хемоглобина и хематокрита са били наблюдавани често при хипертоници, приемащи PRINZIDE, но са били рядко с клинична значимост, освен в случаите, когато има друга съпътстваща причина за анемия. Рядко са били установявани повишени нива на чернодробните ензимни проби и/или серумното ниво на билирубина, но причинна връзка с PRINZIDE не е доказана.

\* Трябва да се има предвид появата на световъртеж като най-често срещана нежелана лекарствена реакция както и по-рядка поява на отпадналост и хипотония (виж 4.8 Нежелани лекарствени реакции).





Допълнителни нежелани лекарствени реакции, които са наблюдавани при прилагане на отделните компоненти, и могат да се считат като потенциални нежелани лекарствени реакции при лечение с PRINZIDE са следните:

### HYDROCHLOROTHIAZIDE

безапетитие, дразнене на стомаха, констипация, жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница), сиалоаденит, вертиго, ксантопсия, левкопения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, хемолитична анемия, пурпура, фоточувствителност, уртикария, некротизиращ ангиит (васкулит) (кожен васкулит), треска, респираторен дистрес, включващ пневмонит и белодробен оток, анафилактоидни реакции, токсична епидермална некролиза, хипергликемия, глюкозурия, хиперурикемия, електролитен дисбаланс, включващ хипонатриемия, мускулни спазми, двигателна възбуда, преходно замъглено зрение, бъбречна недостатъчност, бъбречна дисфункция, интерстициален нефрит.

### LISINOPRIL

миокарден инфаркт или мозъчносъдови инциденти, вероятно следствие на ексцесивна хипотония при високо-рискови пациенти (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба), тахикардия, коремна болка, хепатит - както хепатоцелуларен, така и холестатичен, жълтеница, промени в настроението, обърканост, бронхоспазъм, уртикария, сърбеж, изпотяване, алоpecia, уремия, олигурия/анурия, бъбречни нарушения, остра бъбречна недостатъчност, потискане на костномозъчната функция, изявяваща се с анемия и /или тромбоцитопения и/или левкопения.

### 4.9 Предозиране

Няма данни за специфично лечение при предозиране с PRINZIDE. Лечението е симптоматично и поддържащо. Терапията с PRINZIDE трябва да бъде преустановена и пациентът да бъде внимателно наблюдаван. Препоръчителните мерки включват провокиране на повръщане и/или стомашна промивка, ако поглъщането е било наскоро; корекция на дехидратацията; електролитния дисбаланс и хипотонията с установените процедури.

### LISINOPRIL

Най-характерният симптом при предозиране е хипотонията, която обикновено се коригира с инфузия на физиологичен разтвор; ако е наличен, ангиотензин II може да бъде от полза.

Lisinopril може да бъде отстранен от циркулацията чрез хемодиализа. (Виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба. Пациенти на хемодиализа.)

### HYDROCHLOROTHIAZIDE

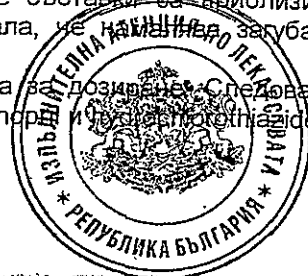
Най-характерните симптоми, наблюдавани при предозиране са тези, причинени от електролитната загуба (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация, в резултат на ексцесивната диуреза. Ако едновременно е даван и дигиталис, хипокалиемията може да причини сърдечни аритмии.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

PRINZIDE има антихипертензивен и диуретичен ефект. Lisinopril и hydrochlorothiazide се използват самостоятелно и в комбинация за лечение на хипертония. Антихипертензивните ефекти на тези две съставки са приблизително адитивни. Съставката lisinopril на PRINZIDE е показала, че намалява загубата на калий, свързана с hydrochlorothiazide.

Lisinopril и hydrochlorothiazide имат близка схема за дозиране. Следователно PRINZIDE е удобна форма за едновременен прием на lisinopril и hydrochlorothiazide.



## МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ

### LISINOPRIL

Ангиотензин-конвертирация ензим (ACE) е пептидил дипептидаза, която катализира превръщането на ангиотензин I във вазоконстрикторната субстанция ангиотензин II. След абсорбцията, lisinopril потиска ACE. Потискането на ACE води до понижаване на плазменото ниво на ангиотензин II, което довежда до увеличена плазмена ренинова активност (дължаща се на премахване на негативната обратна връзка в резултата на рениновото освобождаване), и намалена секреция на алдостерон. ACE е идентичен с киназа II. Така lisinopril може да блокира разграждането на брадикинина, който е мощен вазодилаторен пептид. Обаче, дали това играе роля за терапевтичните ефекти на lisinopril остава да бъде изяснено. Докато механизъмът, по който lisinopril понижава артериалното налягане е първично потискане на ренин-ангиотензин-алдостерон системата, която играе основна роля за контрола на кръвното налягане, lisinopril е показал антихипертензивен ефект и при пациенти с нискоренинова хипертония. Това съответства на основното схващане, че има слаба корелация между плазмената ренинова активност и антихипертензивния отговор.

Приложението на lisinopril при пациенти с хипертония доведе до понижаване на артериалното налягане, както в легнало, така и в изправено положение, без развитието на компенсаторна тахикардия. Симптоматична, ортостатична хипотония, обикновено не беше наблюдавана, въпреки че може да се има предвид при пациенти с дехидратация и/или с понижени натриеви нива (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

При повечето изследвани пациенти, началото на антихипертензивното действие беше наблюдавано 1-2 часа след орално приложение на индивидуална доза lisinopril, с максимално понижаване на артериалното налягане постигнато за шест часа.

При някои пациенти за постигане на оптимално намаляване на артериалното налягане може да са необходими две до четири седмици лечение.

С препоръчаната еднократна дневна доза, антихипертензивният ефект се поддържа 24 часа.

Антихипертензивните ефекти на lisinopril се запазват при продължително лечение. Внезапното прекъсване на терапията с lisinopril не е свързано с бързо увеличаване на артериалното налягане, нито със значително връщане на стойностите му преди започване на лечението.

При хемодинамични изследвания на пациенти с есенциална хипертония, понижаването на артериалното налягане беше придружено от понижаване на периферното съдово съпротивление, с малка или без промяна на ударния обем на сърцето или на сърдечната честота. При изследване на хипертензивни пациенти, след приложение на lisinopril имаше увеличение на бъбречния кръвоток, но не и промяна в гломерулната филтрация.

Lisinopril, в обичайна дозировка от 20 до 80 mg, беше еднакво ефективен, както при пациенти в напреднала възраст (65 г. и повече), така и при млади пациенти с хипертония. При клинични изследвания възрастта не се отрази върху безопасността на lisinopril.

При пациенти с реноваскуларна хипертония, lisinopril показва добра поносимост и добър ефект при контрола на артериалното налягане (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

### HYDROCHLOROTHIAZIDE

Механизъмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици е неизвестен. Тиазидите обикновено не променят нормалното кръвно налягане.

Hydrochlorothiazide е диуретик и антихипертензивно средство. Той променя механизма на електролитната реабсорбция на нивото на дисталните бъбречни тубули. Hydrochlorothiazide увеличава екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Натриурезата може да бъде придружена от известна загуба на калий, магнезий и бикарбонати.

След орален прием диурезата започва в рамките на 2 часа, достига максимум след 4 часа и продължава около 6 до 12 часа.

### LISINOPRIL- HYDROCHLOROTHIAZIDE



Hydrochlorothiazide е диуретик и антихипертензивно средство, който увеличава плазмената ренинова активност. Въпреки, че lisinopril сам по себе си е, с антихипертензивен ефект дори при пациенти с ниско ренинова хипертония, едновременният прем с hydrochlorothiazide при тези пациенти води до по-ефективно намаляване на кръвното налягане.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### LISINOPRIL

При клинични изследвания, пикови серумни концентрации се наблюдаваха 6 до 8 часа след орално приложение. Намаляващите серумни концентрации показваха удължена крайна фаза, която не допринесе за кумулацията на медикамента. Тази крайна фаза вероятно представлява насищане свързване с ACE и не беше пропорционална на дозата. Lisinopril не показва свързване с други плазмени протеини. Lisinopril не се метаболизира и в значителна степен се екскретира непроменен предимно с урината. Базирайки се на наличността му в урината, при клинични проучвания степента на абсорбция на lisinopril беше приблизително 25%. Абсорбцията на lisinopril не беше повлияна от наличието на храна в гастроинтестиналния тракт.

При многократно приложение, lisinopril показва ефективен полуживот на натрупване 12 часа.

При здрави индивиди в напреднала възраст (65 г. и повече), с еднократна доза lisinopril от 20 mg се постигнаха по-високи плазмени концентрации, отколкото при здрави, млади хора при същата доза. При друго изследване, в 7 последователни дни беше давана еднократна доза lisinopril от 5 mg/ден на млади и в напреднала възраст здрави доброволци и на пациенти в напреднала възраст със застойна сърдечна недостатъчност. Максималните серумни концентрации на lisinopril на седмия ден бяха по-високи при възрастните доброволци, отколкото при младите и още по-високи при възрастните пациенти със застойна сърдечна недостатъчност. Тези резултати отговарят на концепцията, че лекарствата слабо-разтворими в липиди (както lisinopril), постигат намален обем на разпределение при индивиди в напреднала възраст, които имат намалено съотношение телесна маса/мазнини; и бъбречния клирънс на lisinopril е намален при по-възрастни, особено при наличието на застойна сърдечна недостатъчност.

Екскрецията на lisinopril при пациенти с бъбречна недостатъчност беше подобна на тази при пациенти с нормална бъбречна функция до понижаване на гломерулната филтрация до и под 30 mL/min. Тогава пиковите и равновесните нива на lisinopril се повишават, времето за достигане на пикова концентрация се повишава и времето за достигане на състоянието на равновесие понякога се удължава.

Изследвания при плъхове показват, че lisinopril преминава слабо през кръвно-мозъчната бариера. Многократното приложение на lisinopril при плъхове не води до натрупване в никоя тъкан. В млякото на кърмещи плъхове се откри радиоактивност след прилагане на белязан с <sup>14</sup>C lisinopril. Беше установена радиоактивност в плацентата на бременни плъхове, но не и в плодовете, след приложение на белязан lisinopril.

### ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Не са наблюдавани клинично-значими фармакокинетични взаимодействия при едновременното приложение на lisinopril с propranolol, digoxin или hydrochlorothiazide.

### HYDROCHLOROTHIAZIDE

Когато плазмените нива са били проследени за най-малко 24 часа, серумното време на полуелиминиране е варирано между 5.6 and 14.8 часа. Hydrochlorothiazide не се метаболизира, но се излъчва бързо през бъбреците. Най-малко 61% от оралната доза се елиминира непроменена в рамките на 24 часа. Hydrochlorothiazide преминава плацентарната, но не и кръвно-мозъчната бариера.

### LISINOPRIL- HYDROCHLOROTHIAZIDE

Едновременното прилагане на многократни дози от lisinopril и hydrochlorothiazide имат малък или липсващ ефект върху бионаличността на тези лекарства.



Комбинираната таблетка е биоеквивалентна на едновременното прилагане на отделните съставки.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### LISINAPRIL

Безопасността на lisinopril е изследвана обстойно при лабораторни животни. Оралната доза LD<sub>50</sub> lisinopril беше по-висока от 20 g/kg при мишки и плъхове.

Токсичността на lisinopril при плъхове и кучета се оказва принципно свързана с преувеличаването на фармакологичните ефекти. Съществуваше широко разделение между терапевтичните дози при хора и токсичните дози при животни. Съотношението на нетоксичните дози при кучета (5 мг/кг/ден) спрямо препоръчваната човешка доза от 40 мг/ден беше повече от 6 при тези чувствителни видове.

При доза от 40 мг/ден при хора, максималната плазмена концентрация на lisinopril беше 468 нанограма/милилитър, доста под плазменото ниво от 11 370 нанограма/милилитър, предизвикано от нефротоксична доза при кучета.

Принципните признаци на токсичност при кучета бяха свързани с промени в бъбречната функция (повишени нива на серумната урея и креатининова концентрация), панякога свързани с бабречна тубулна дегенерация. Тази последна промяна не беше наблюдавана при плъхове, но баха записани повишения на серумната урея.

Промените в бъбречната функция вероятно представят предизвикана от лекарството пре-ренална азотемия, свързана с фармакологичната активност на lisinopril. Добавянето на соли облекчи или предпази токсичността от lisinopril при плъхове, така както и при кучета, по-нататък доказана като базирана на механизма токсичност.

Не са установени данни за канцерогенен, мутагенен и тератогенен ефект, така както и ефект върху репродуктивните способности, свързан с lisinopril, от проучванията при животни.

#### HYDROCHLOROTHIAZIDE

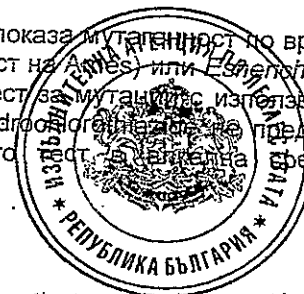
При остри и хронични проучвания за токсичност беше установено, че hydrochlorothiazide има слаба токсичност. Острата доза LD<sub>50</sub> при мишки беше по-висока от 10 g/kg. Кучетата понесоха най-малко 1 g/kg перорална доза без проява на признаци на токсичност. Hydrochlorothiazide беше даван на плъхове в проучване на два размножителни периода, на мишки в проучване на две поколения, и на зайци при установен тест за бременност. Нито едно от тези проучвания не показа доказателства за тератогенен ефект на hydrochlorothiazide. Поколенията, отгледани до отбиване или зрялост не показаха доказателства за наличие на ефекти, свързани с лечението.

Не са установени данни за канцерогенен и тератогенен ефект на hydrochlorothiazide от проучванията с животни. Не са установени свързани с лекарството ефекти върху репродуктивните функции.

Hydrochlorothiazide не показа генотоксичност in vitro по време на теста за мутации на Ames при щамове *Salmonella typhimurium* или при теста за хромозомни аберации при овариални клетки от китайски хамстер (CHO). In vitro пробата за сестрински хроматидни размени при CHO клетки беше позитивна, и беше наблюдавано увеличение на мутациите в tk локуса при лимфомни клетки на мишки при токсични концентрации. Hydrochlorothiazide показа позитивни резултати при тест за непрекъснатост при *Aspergillus nidulans*. Негативни резултати бяха получени in vivo при тестовете за полово-свързани рецесивни мутации при *Drosophila melanogaster*, и при тест за хромозомни аберации при репродуктивни клетки и костномозъчни клетки на китайски хамстер.

#### LISINAPRIL- HYDROCHLOROTHIAZIDE

Lisinopril в комбинация с hydrochlorothiazide не показа мутагенност по време на микробен мутагенен тест със *Salmonella typhimurium* (тест на Ames) или *Escherichia coli* с или без метаболитна активация, или при последващ тест за мутации използване на белодробни клетки от китайски хамстер. Lisinopril – hydrochlorothiazide не предизвика прекъсвания на единичната ДНК верига при in vitro тест за хроматидна среда на



чернодробни клетки от плъх. В добавка, не бе наблюдавано увеличение на хромозомните аберации при in vitro тест на овариални клетки от китайски хамстер или при in vivo проучвания върху костен мозък на мишки.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на неактивните съставки**

Mannitol (манитол) – 40.0 mg/tab., Pregelatinized Starch (Прежелатинирана скорбяла) – 4.0 mg/tab, Starch (скорбяла) – 31.0 mg/tab, Yellow Ferric Oxide (жълт железен оксид) – 0.56 mg/tab, Calcium Phosphate Dibasic (калциев фосфат) – 113.66 mg/tab, Magnesium Stearate (магнезиев стеарат) – 1.5 mg/tab

### **6.2 Несъвместимост**

Не е известна.

### **6.3 Срок на годност**

36 месеца.

### **6.4 Специални предпазни мерки за съхранение**

Няма специални изисквания.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Първична опаковка - блистер с една непрозрачна PVC и една Alu страна

Вторична опаковка - картонена кутия

Предлагат се опаковки, които съдържат 14 и 28 таблетки.

### **6.6 Указания за употреба**

Няма

## **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:**

Merck Sharp & Dohme IDEA Inc - Switzerland  
Schauffhauserstrasse 136  
8152 Glattburgg

Switzerland

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ**

2001381

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ (ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО)**

05.07.1995 (25.04.2001)

## **10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Месец март 2005 година.

