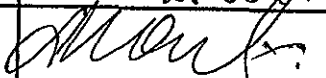


## 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DIROTON tablets 2.5 mg  
ДИРОТОН таблетки 2,5 mg  
DIROTON tablets 5 mg  
ДИРОТОН таблетки 5 mg  
DIROTON tablets 10 mg  
ДИРОТОН таблетки 10 mg  
DIROTON tablets 20 mg  
ДИРОТОН таблетки 20 mg

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Приложение към разрешение за употреба	
№/Дата на КЛП	11-0510-11-0513 Подпис: 29.08.07
4/7.08.07	

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 2,5 / 5 / 10 / 20 mg lisinopril под формата на 2,72 / 5,44 / 10,89 / 21,77 mg lisinopril dihydrate.

За помощните вещества, виж 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Таблетките от 2,5 mg са бели, кръгли, с релефен печат 2.5 върху едната страна и с делителна линия върху другата

Таблетките от 5 mg са бели, кръгли, с релефен печат 5 върху едната страна и с делителна линия върху другата

Таблетките от 10 mg са бели, квадратни, с релефен печат 10 върху едната страна и с делителна линия върху другата

Таблетките от 20 mg са бели, петогълни, с релефен печат 20 върху едната страна и с делителна линия върху другата

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

- За лечение на есенциална и реноваскуларна артериална хипертония.
- Лечение на сърдечната недостатъчност като съпътстваща терапия към калий несъхраняващи диуретици и при показания към дигиталис.
- Остър миокарден инфаркт:  
Диротон трябва да бъде приложен в рамките на първите 24 часа от началото на остър миокарден инфаркт при хемодинамично стабилни пациенти. Диротон може да бъде прилаган в допълнение към обичайната стандартна терапия при МИ, включваща ацетилсалицилова киселина, тромболитични средства, бета-блокери и симптоматично лечение с нитрати.
- Бъбречни усложнения при диабет  
Лечение на бъбречно заболяване при хипертензивни пациенти с диабет тип 2 и начална нефропатия (вж. раздел 5.1).



#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Таблетките Диротон са за перорално приложение и могат да бъдат приемани независимо от приема на храна, но с достатъчно количество течност. Таблетките трябва да се приемат еднократно дневно, за предпочитане по едно и също време всеки ден.

##### Забележка:

Високостепенна хипотония при приема на първата доза е възможно да възникне при високорискови пациенти; т. е. пациенти с недостиг на сол и/или течности (например след диализа, повръщане, диария или със съпътстваща диуретична терапия), пациенти на възраст над 70 години, такива със сърдечна недостатъчност или с тежка или бъбречна хипертония. Преди началото на терапията трябва да бъдат коригирани дефицита на соли и течности и по възможност да бъде преустановена или редуцирана наличната диуретична терапия поне три дни преди първоначалния прием на Диротон.

Първата доза при тези пациенти трябва да бъде 2.5 mg, приета сутрин и да бъде увеличавана постепенно на всеки 3-4 седмици.

Пациентите с висок риск за развитие на тежка хипотонична криза трябва да бъдат подложени на стриктен медицински контрол, за предпочитане в болнични условия, до постигане на максималния очакван ефект (обикновено за период от поне 8 часа след приемането на първата доза) или до повишаване на дозата на Диротон или на диуретика. Това се отнася също и за пациентите с ангина пекторис или с мозъчно-съдова болест, при които тежката хипотония може да предизвика миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

При развитие на хипотония може да се наложи редуциране на дозата или преустановяване на лечението с Диротон. Възникването на хипотония след употребата на Диротон не изключва възможността за последващото му приложение, но в такъв случай е наложително по-плавно увеличаване на дозата.

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

Препоръчва се следният дозов режим (освен при наличието на други съображения):

##### Артериална хипертония

Лечението трябва да започне с доза от 10 mg, приета сутрин.

Дозата може да бъде титрирана на интервали от 3 седмици до постигане на оптимален контрол на кръвното налягане. Обичайната поддържаща доза е 20 mg лизиноприл еднократно дневно, но могат да се достигнат и дози до 40 mg един път дневно.

Използвани са и дози до 80 mg, но не се наблюдава повишаване на ефективността.

По-ниска начална доза (2,5 mg лизиноприл сутрин) е необходима при бъбречна дисфункция, сърдечна недостатъчност, при



невъзможност за преустановяване на лечението с диуретици, при пациенти с тежка или реновазална хипертония, както и при възрастни пациенти.

#### Сърдечна недостатъчност

Диротон може да бъде приложен в допълнение към наличната терапия с диуретици, с или без дигиталис.

Началната доза е 2,5 mg лизиноприл сутрин. Дозата може да се титрира стъпаловидно с покачване от не повече от 10 mg, за интервали не по-кратки от 2 седмици, препоръчително - 4 седмици, до максимум 35 mg дневно. Дозировката трябва да бъде съобразена с индивидуалния отговор на пациента към терапията. Обичайната поддържаща доза е 5-20 mg дневно.

Терапията с лизиноприл трябва да стартира в болнично заведение под стриктно медицинско наблюдение при пациентите с тежка или нестабилна сърдечна недостатъчност или при тези, получаващи високи дози вазодилататори или бримкови диуретици (еквивалентни на > 80 mg фуросемид), или при такива със систолно артериално налягане < 90 mmHg.

#### Остър миокарден инфаркт при хемодинамично стабилни пациенти

Диротон може да бъде добавен към стандартната терапия за МИ, включваща ацетилсалицилова киселина, тромболитични агенти, бета-блокери и симптоматично лечение с нитрати. Лечението с Диротон може да започне в първите 24 часа от началото на симптомите, при условие, че пациентите са хемодинамично стабилни (сistolно артериално налягане > 100 mmHg, концентрация на серумен креатинин < 177 micromol/l (2.0 mg/dl) и протеинурия < 500 mg/24 часа). Началната доза е 5 mg лизиноприл, последвана от още 5 mg след 24 часа, 10 mg след 48 часа и впоследствие по 10 mg еднократно дневно.

Пациентите с ниско систолно кръвно налягане (120 mmHg или по-ниско) в началото на терапията или през първите 3 дни след инфаркта, трябва да бъдат лекувани с по-ниска доза – 2,5 mg ( вж. „Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба” ). В случаите на увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс < 80 ml/min), началната доза на Диротон трябва да се коригира в зависимост от креатининовия клирънс на пациента (вж. таблица 1).

При възникване на хипотония (сistolно кръвно налягане по-ниско от 100 mmHg), дневната поддържаща доза от 5 mg не трябва да се надвишава, с понижение при нужда до 2,5 mg. При продължително персистираща хипотония ( систолно кръвно налягане по-ниско от 90 mmHg за повече от 1 час) независимо от понижението на дозата до 2,5 mg лизиноприл дневно, приложението на Диротон трябва да бъде преустановено.

Лечението с Диротон трябва да продължи 6 седмици, след което пациента трябва да бъде преоценен. Пациентите със симптоми на сърдечна недостатъчност би трябвало да продължат лечението с Диротон ( Дозировка и начин на приложение, Сърдечна недостатъчност ).

#### Дозировка при пациенти с бъбречно увреждане:



**Таблица 1. Кориждане на дозата при нарушена бъбречна функция.**

Креатининов клирънс (ml/min)	Начална доза (mg/ден)
Под 10 ml/min (вкл. пациентите на диализа)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5-5 mg
31-80 ml/min	5-10 mg

\* Дозата и/или броя на приемите трябва да се коригира в зависимост от отговора на артериалното налягане.

Лизиноприл преминава през диализните филтри (вж. Раздел 4.4). Пациентите на диализа могат да получават обичайната доза лизиноприл в дните на диализа. В дните без диализа дозата на лизиноприл трябва да бъде внимателно титрирана с цел получаване на оптимален контрол на кръвното налягане.

#### Бъбречни усложнения при диабет

При хипертензивни пациенти с диабет тип 2 и начална нефропатия дозата е 10 mg Диротон 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 mm Hg.

В случаите на нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс <80 ml/min), началната доза на Диротон трябва да се коригира в зависимост от креатининовия клирънс на пациента (вж. таблица 1).

#### Приложение при пациенти в напреднала възраст над 65 години:

Първоначалната доза е 2,5 mg лизиноприл сутрин, поддържащата доза обикновено е 5-10 mg лизиноприл дневно съобразно контрола на кръвното налягане. Максималната доза от 20 mg лизиноприл дневно не трябва да бъде превишавана.

Преди началото на терапията с Диротон се препоръчва преустановяване на приложението на диуретици за 2 или 3 дни. Опасността от проява на хипотензивния ефект на Диротон може да бъде минимизирана или чрез преустановяване приложението на диуретиците или чрез повишаване приема на сол преди началото на лечението с Диротон. За пациенти над 70 години (вж. Раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

#### Приложение при пациенти с чернодробна дисфункция:

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

#### Деца

Тъй като ефикасността и безопасността на приложение на Диротон при деца не са установени, неговото приложение при деца на възраст < 16 години не се препоръчва.



### Приложение при пациенти с трансплантиран бъбрек

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

#### **4.3. Противопоказания**

- свръхчувствителност към активната съставка или към някои от помощните вещества, или към други АСЕ-инхибитори
- анамнеза за ангионевротичен оток, свързан с предходно лечение с АСЕ-инхибитори, наследствен / идиопатичен ангионевротичен оток (вж. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).
- при хемодинамично нестабилни пациенти след остър миокарден инфаркт
- систолно артериално налягане  $\leq 100$  mmHg преди началото на лечението с лизиноприл
- кърмене
- бременност (вж. Бременност и кърмене)
- съвместното приложение на лизиноприл и поли (акрилнитрил натриев 2-метилаллилсулфонат) високопропускливи мембрани (напр. AN69) при спешна диализа е свързано с риск от развитие на реакции на свръхчувствителност, включително и на анафилактичен шок. По тази причина посочената комбинация трябва да се избягва или чрез прилагане на други лекарствени средства (но не и АСЕ-инхибитори) за лечение на хипертония и/или на сърдечна недостатъчност или чрез прилагане на други мембрани за диализа. (вж. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

#### **4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

За пациентите, приемащи разнообразни или високи дози диуретици ( $> 80$  mg фуросемид) с хиповолемия, хипонатриемия (серумен натрий  $< 130$  mmol/l), предхождаща хипотония, нестабилна сърдечна недостатъчност, бъбречно увреждане (серумен креатинин  $> 159$  micromol/l (1.8 mg/dl), на терапия с високи дози вазодилататори, както и за пациентите на 70 и повече години, е препоръчително въвеждането на Диротон в терапията да започне в болнични условия.

#### Хипотония:

Диротон може да предизвика рязко понижаване на кръвното налягане, особено след приема на първата доза. Симптоматичната хипотония при пациенти с неусложнена хипертония е рядко срещана. Тя е по-вероятна при пациенти с декомпенсирани електролитни нарушения и дехидратирани вследствие на терапия с диуретици, ограничение на солта в храната, диализа, диария или повръщане. Среща се основно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност с или без асоциирана бъбречна недостатъчност. Това състояние се наблюдава по-често при пациенти, приемащи високи дози бримкови диуретици или при такива с хипонатриемия или с функционално бъбречно нарушение. При тези пациенти лечението трябва да започне под строго медицинско наблюдение, за предпочитане в болнични условия, първоначално с ниски дози и последващо внимателно титриране на дозата при същевременно контролиране на бъбречната функция и на нивата на серумния



калий. При възможност, приемът на диуретици трябва да бъде временно преустановен. Тези съображения се отнасят също и за пациенти с ангина пекторис или мозъчно-съдова болест, при които тежката хипотония може да предизвика миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

При възникване на хипотония пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и при нужда да се извърши перорално или интравенозно обемно заместване с течности. При наличие на съпътстваща брадикардия може да се приложи атропин. Появата на хипотония след първата доза не изключва нуждата от последващо внимателно титриране на дозата с лекарства след ефективно проведено лечение. При симптоматична изява на персистираща хипотония при пациенти със сърдечна недостатъчност може да се наложи редуциране на дозата и/или преустановяване приема на диуретици и/или лизиноприл.

При възможност, терапията с диуретици трябва да бъде преустановена 2-3 дни преди включването на Диротон.

#### Хипотония при остър миокарден инфаркт

Диротон не трябва да се включва в терапията на пациенти с остър миокарден инфаркт ако съществува риск за възникване на допълнителни сериозни хемодинамични усложнения след лечението с вазодилатор. Това са пациенти със систолно артериално налягане 100 mmHg или по-ниско или в кардиогенен шок. В случай, че систолното налягане е 100 mmHg или по-ниско, поддържащата доза трябва да бъде редуцирана до 5 mg или временно до 2,5 mg. Лечението с Диротон при пациенти с остър миокарден инфаркт може да предизвика тежка хипотония. При персистираща хипотония (сistolно артериално налягане < 90 mmHg в продължение на повече от 1 час), приемът на Диротон трябва да бъде преустановен.

При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност вследствие на остър миокарден инфаркт Диротон трябва да се прилага само при хемодинамично стабилни пациенти.

Лечението с Диротон трябва да бъде преустановено, ако по време на лечението настъпи влошаване на бъбречната функция (повече от двукратно повишение на серумния креатинин в сравнение с изходната стойност).

#### Реновазална хипертония / Стеноза на бъбречната артерия:

Съществува повишен риск за възникване на тежка хипотонична реакция и на бъбречна недостатъчност в случаите, когато пациенти с реновазална хипертония и съществуваща билатерална стеноза на бъбречните артерии или на стеноза на артерията на единствен бъбрек се лекуват с лизиноприл. Лечението с диуретици може да бъде допълнителен утежняващ фактор. Загуба на бъбречната функция може да настъпи при едва забележими промени в серумния креатинин, дори при пациенти с едностранна стеноза на бъбречна артерия. При тези пациенти лечението трябва да започне в болнични условия под стриктен медицински контрол с ниски дози и внимателно титриране на дозата. Приемът на диуретици трябва да бъде преустановен, а бъбречната функция да се мониторира през първата седмица от началото на лечението.



#### Нарушена бъбречна функция:

В случаите на нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс <80 ml/min), началната доза на Duroton трябва да се коригира в зависимост от креатининовия клирънс на пациента (вж. таблица 1 в раздел 4.2) и в зависимост от отговора на пациента спрямо лечението. Рутинното проследяване на стойностите на калий и креатинин е част от стандартното медицинско обслужване на тези пациенти.

Има съобщения за асоциирана с приложението на Диротон бъбречна недостатъчност основно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително и стеноза на бъбречна артерия. При навременно разпознаване и при коректно лечение, свързаната с приложението на Диротон бъбречна недостатъчност обикновено е обратима. При някои пациенти с хипертония без очевидно предхождащо бъбречно заболяване успоредното приложение на Диротон с диуретик е било свързано с повишаване на серумните нива на уреята и креатинина. В такива случаи се налага редуциране на дозата или преустановяване приема на лизиноприл или на диуретика и обмисляне възможността за наличие на подлежаща стеноза на бъбречната артерия.

След остър миокарден инфаркт лечение с Диротон не трябва да се предприема при пациенти с признаци на бъбречна дисфункция, дефинирана като концентрация на серумния креатинин  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  (2.0 mg/dl) и/или протеинурия над 500 mg/ден. Ако по време на лечение с Диротон се развие бъбречна дисфункция (концентрация на серумния креатинин надвишаваща 265  $\mu\text{mol/l}$  или удвояване спрямо изходните нива), лекарят трябва да обсъди прекратяване на лечението с Диротон.

Налице е ограничен опит с прилагането на Диротон при пациенти, реципиенти след бъбречна трансплантация. Поради това, най-общо лечението с Диротон в такива случаи не е препоръчително.

#### Хемодиализа

Съпътстващото приложение на Диротон и поли (акрилнитрил, натриев 2-метилаллилсулфонат) високопропускливи мембрани (напр. "AN69") при спешна диализа или хемофилтрация е свързано с риск от анафилактични реакции (реакции на свръхчувствителност, достигащи до анафилактичен шок). Първият признак на този тип анафилактични реакции са оток на лицето, зачервяване, хипотония и задух, развиващи се в рамките на няколко минути след началото на диализата. Препоръчителна е употребата на други мембрани за диализа или на други антихипертензивни средства за лечение на хипертония или на сърдечната недостатъчност (вж. също 4.3 Противопоказания).

#### Хиперкалиемия:

По време на лечението с лизиноприл може да се появи хиперкалиемия, особено при наличие на бъбречна недостатъчност и/или на сърдечна недостатъчност. Калиевите добавки или калий-съхраняващите диуретици най-общо не се препоръчват, тъй като могат да причинят значително повишение



на серумния калий. Ако едновременното използване на по-горе посочените средства се счита за уместно, те трябва да бъдат прилагани с често повтарящо се проследяване на серумния калий.

Първичен хипералдостеронизъм:

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не отговарят на антихипертензивни средства, на инхибиращи ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Затова употребата на Диротон не се препоръчва.

Протеинурия:

В редки случаи може да възникне протеинурия, най-вече при пациенти с наличие на бъбречно увреждане или при пациенти, приемащи относително високи дози лизиноприл. При пациенти с клинично значима протеинурия (повече от 1 g/ден) Диротон трябва да бъде прилаган след стриктна преценка на клиничното състояние и на съотношението полза/риск и при постоянно мониториране на клиничните и лабораторни параметри.

Пациенти в напреднала възраст:

Някои пациенти в напреднала възраст са по-чувствителни на действието на ACE-инхибиторите в сравнение с по-младите. При пациенти на възраст над 65 години в началните фази на терапията е препоръчително прилагането на ниски дози (2,5 mg лизиноприл), както и мониториране на кръвното налягане и/или на лабораторните параметри. При пациенти на 70 и повече години се препоръчва лечението с Диротон да започне в болнични условия.

Деца:

Тъй като ефикасността и безопасността на приложението на Диротон при тази възрастова група не са установени, лечението на деца с Диротон не се препоръчва.

LDL-афереза / Десенситизираща терапия:

При LDL (low density lipoprotein – липопротеини с ниска плътност) афереза с декстран сулфат, съчетана с приложението на ACE-инхибитор, могат да възникнат животозастрашаващи анафилактични реакции (напр. рязко спадане на кръвното налягане, недостиг на въздух, повръщане, кожни алергични прояви). Те могат да се развият и при десенситизираща терапия срещу отрова на насекоми (напр. пчели, стършели) и съпътстваща терапия с Диротон.

Ако е наложително провеждане на LDL афереза или десенситизираща терапия срещу отрова на насекоми, Диротон трябва временно да бъде заменен от други лекарствени средства (с изключение на други ACE-инхибитори) за лечение на хипертония или на сърдечна недостатъчност.

Ангионевротичен оток (вж. 4.3 Противопоказания)

При пациенти, лекувани с ACE-инхибитори, включително и с Диротон, рядко се съобщават данни за развитие на ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса. Те могат да възникнат по всяко време на лечението. В такива случаи, приложението на Диротон трябва да бъде незабавно преустановено, а състоянието на пациента да бъде адекватно проследено.





В случаите, когато отокът е ограничен в областта на лицето и устните, симптомите обикновено отзвучават спонтанно без лечение, въпреки че прилагането на определени лекарства е от полза за облекчаването им. Пациентите с анамнеза за ангиоедем, несвързан с терапия с АСЕ-инхибитори, имат повишен риск от развитие на такъв при прием на лекарствени средства от този клас. Ангиоедемът, обхващащ езика, глотиса и/или ларинкса може да бъде фатален. Трябва да се предприеме спешно лечение, включващо следните мерки: Незабавно подкожно приложение на 0,3-0,5 mg адреналин или бавно венозно приложение на 0,1 mg адреналин (да се съблюдават указанията за разреждане) под ЕКГ контрол и мониториране на кръвното налягане. Пациентите трябва да се хоспитализират. Трябва да се осигури проследяване за период от минимум 12 до 24 часа, за да се постигне пълно затихване на симптомите преди дехоспитализацията.

Честотата на ангиоедем е по-висока при чернокожи пациенти.

#### Стеноза на аортната и митрална клапи/ хипертрофична кардиомиопатия:

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

#### Чернодробна недостатъчност

Много рядко, АСЕ инхибиторите се асоциират със синдром, чиято първоначална изява е холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром е неясен. Пациентите, които приемат Диротон и при които настъпва жълтеница или изразено покачване на чернодробните ензими трябва да прекратят приема на Диротон и да бъдат проследени.

#### Неутропения/Агранулоцитоза:

Неутропения и агранулоцитоза се наблюдават рядко при пациенти с хипертония, лекувани с АСЕ-инхибитори. Тяхната честота при пациенти с неусложнена хипертония е ниска, но се наблюдават по-често при пациенти с бъбречно увреждане, особено при съчетание с колагенози (напр. системен лупус еритематозес или склеродермия) или при съвместна терапия с имunosупресивни средства. При тези пациенти броят на левкоцитите трябва да се проследява редовно.

Неутропенията и агранулоцитозата са обратими след преустановяване приема на АСЕ-инхибитора.

Кашлица: Има данни за възникване на кашлица при лечение с АСЕ-инхибитори. Тя обикновено е непродуктивна, упорита и обратима след преустановяване на лечението. Терапията с АСЕ-инхибитори трябва винаги да се има предвид в диференциалната диагноза на кашлицата.

#### Хирургически процедури / Анестезия

Лизиноприл блокира вторичното образуване на ангиотензин II, отговор на компенсаторното освобождаване на ренин при пациенти, подлежащи на големи хирургични интервенции или по време на анестезия със средства,



които могат да доведат до хипотония. Последващата хипотония може да бъде коригирана с увеличаване на обема. Вж. 4.5.

#### Диабетици

При пациенти, които провеждат 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. 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

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

#### Диуретици

Съвместното приложение на диуретик и Диротон най-често има адитивен ефект по отношение на антихипертензивното действие.

Пациентите, които вече са на терапия с диуретици и особено тези от тях, които отскоро приемат диуретици, могат понякога да развият хипотонична реакция при включването на Диротон в терапията. Рискът от симптоматична хипотония при лечение с Диротон може да бъде редуциран чрез преустановяване приема на диуретик преди началото на терапията с Диротон (вж. „Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба” и „Дозировка и начин на употреба”).

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

При прилагането на калий-съхраняващи диуретици може да се появи хиперкалиемия, особено при пациенти с бъбречна дисфункция.

АСЕ-инхибиторите отслабват индуцираната от диуретиците загуба на калий. Калий-съхраняващите диуретици, напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид, калиевите добавки или калий-съдържащите заместители на солта могат да предизвикат значително повишение на серумния калий. Ако е наложително съчетаването им поради установена хипокалиемия, те трябва да се прилагат внимателно и при често мониториране на серумния калий.

Натриев хлорид: редуцира понижението на кръвното налягане и подобриенето на симптомите на сърдечна недостатъчност, предизвикано от Диротон.

Антихипертензивни средства: повишават антихипертензивния ефект на Диротон, особено с диуретици.

#### Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) вкл. ацетилсалицилова киселина $\geq$ 3g/ден

Хроничното приложение на НСПВС може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ инхибитора. НСПВС и АСЕ инхибиторите упражняват адитивен ефект по отношение покачването на нивата на серумен калий и могат да доведат до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обичайно са обратими. Рядко, особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция, напр. пациенти в напреднала възраст или с дехидратация, може да настъпи остра бъбречна недостатъчност.



Аналгетици и противовъзпалителни средства (напр. ацетилсалицилова киселина, индометацин): могат да редуцират антихипертензивния ефект на Диротон.

Литиеви препарати: Както и при терапия, включваща други лекарства, отделящи натрий, клирънсът на лития също може да бъде понижен. Поради това, при прилагане на литиеви соли е необходимо стриктно мониториране на серумните нива на лития.

Алкохол: АСЕ-инхибиторите засилват ефекта на алкохола. Алкохолът повишава хипотензивните ефекти на АСЕ-инхибиторите.

Анестетици / наркотици / хипнотици/ трициклични антидепресанти/ антипсихотици: по-голямо понижение на кръвното налягане ( по тази причина анестезиолозите трябва да бъдат информирани за приема на Диротон).

Симпатикомиметици: могат да отслабят антихипертензивните ефекти на АСЕ-инхибиторите.

Повишен риск за левкопения възниква при съпътстващо приложение на алопуринол, цитостатични или имunosупресивни средства, системно приложение на кортикостероиди или прокаинамид.

Перорални противодиабетни медикаменти (напр. сулфонилурейни препарати / бигваниди), инсулин: АСЕ-инхибиторите могат да засилят хипогликемичните ефекти на антидиабетните препарати, особено през първите седмици на комбинираното лечение.

Антиацидните препарати могат да редуцират бионаличността на АСЕ-инхибиторите.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### Бременност

Употребата на Диротон по време на бременност е противопоказана (вж. 4.3)

Липсват подходящи и добре контролирани клинични проучвания при хора. АСЕ-инхибиторите преминават през плацентата и могат да повишат феталната и неонатална заболеваемост и смъртност при приложението им при бременни жени.

Излагането на плода на действието на АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър е свързано с възникване на неонатална хипотония, бъбречна недостатъчност, малформации на лицето и черепа и/или смърт. Има съобщения за възникване на олигохидрамнион при бременната, който оказва влияние върху понижената бъбречна функция на фетуса. Освен за възникването на олигохидрамнион, има данни за развитие на контрактури на крайниците, лицево-челюстни деформации, развитие на хипоплазия на белите дробове и интраутеринна ретардация в развитието. Децата, ~~родени~~ <sup>породени</sup> in utero на действието на АСЕ-инхибитори трябва да бъдат стриктно проследявани за изява на хипотония, олигурия и хиперкалиемия. Лечението на олигурията



трябва да се основава на повишаване на кръвното налягане и подобряване на бъбречната перфузия.

Има съобщения и за интраутеринна ретардация в развитието, прематуритет, персистиращ дуктус артериозус и смърт на плода, но няма категорични доказателства дали те са свързани с АСЕ-инхибицията или с подлежащо заболяване на майката.

Не е известно дали експозицията, ограничена само до първия триместър, може да има нежелан ефект върху плода. Жените, забременели по време на терапия с Диротон трябва да бъдат информирани за потенциалната опасност за плода.

#### Кърмене:

АСЕ-инхибиторите се екскретират с кърмата, а техният ефект върху кърмачетата не е установен. Препоръчително е майките да не кърмят през периода на прием на Диротон.

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

Не са провеждани проучвания върху ефекта на това лекарство върху способността за шофиране. По време на шофиране или управление на машини трябва да се имат предвид редките случаи на замаяност и умора, които могат да възникнат.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Следващите нежелани реакции са наблюдавани и описани в хода на лечение с лизиноприл и други АСЕ инхибитори със следната честота: *много често* ( $\geq 10\%$ ), *често* ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ), *нечесто* ( $\geq 0,1\%$ ,  $< 1\%$ ), *редки* ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ), *много редки* ( $< 0,01\%$ ) включително изолирани съобщения.

#### Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:

*редки:* намаление стойностите на хемоглобин, намаление на хематокрит.

*много редки:* подтискане на костния мозък, анемия, тромбоцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза (вж. раздел 4.4), хемолитична анемия, лимфаденопатия, аутоимунно заболяване.

#### Нарушения на метаболизма и храненето:

*много редки:* хипогликемия.

#### Нарушения на нервната система и психични нарушения:

*чести:* замаяност, главоболие

*нечести:* промени на настроението, парестезии, световъртеж, нарушения във вкуса, разстройство на съня.

*редки:* обърканост.

#### Сърдечни и съдови нарушения:

*чести:* ортостатични ефекти (вкл. хипотония)

*нечести:* миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент, вероятно вторичен на изразена хипотония при високо рискови пациенти (вж. раздел 4.4), палпитации, тахикардия. Феномен на Рейно.

#### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

*чести:* кашлица



*нечести:* ринит

*много редки:* бронхоспазъм, синусит. Алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония.

Стомашно-чревни нарушения:

*чести:* диария, повръщане

*нечести:* гадене, коремна болка и нарушено храносмилане

*редки:* сухота в устата

*много редки:* панкреатит, чревен ангиоедем, хепатит –протичащ с цитолиза или с холестаза, жълтеница и чернодробна недостатъчност (вж. раздел 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

*нечести:* обрив, сърбеж

*редки:* свръхчувствителност/ангионевротичен оток: ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса, и/или ларинкса (вж. раздел 4.4) уртикария, алоpecia, псориазис.

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

Има случаи протичащи със симптомокомплекс, който може да включва един или повече от следващите симптоми: повишена температура, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, позитивни антинуклеарни антитела (ANA), ускорена СУЕ, еозинофилия и левкоцитоза, обрив, фотосензитивност или други кожни прояви.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

*чести:* нарушена бъбречна функция

*редки:* уремия, остра бъбречна недостатъчност

*много редки:* олигурия/анурия.

Нарушения на репродуктивната система и гърдите:

*нечести:* импотентност

*редки:* гинекомастия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

*нечести:* умора, астения.

Изследвания:

*нечести:* покачване на кръвната урея, покачване на серумния креатинин, покачване на чернодробните ензими, хиперкалиемия.

*редки:* покачване на серумния билирубин, хипонатриемия.

#### **4.9. Предозиране**

Няма налични данни относно предозирането при хора. Най-вероятната изява на предозиране би била тежка хипотония, шок, брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност, като нормалното лечение на тези състояния е инфузия на стандартни солеви разтвори. Диротон може да бъде елиминиран от кръвта чрез хемодиализа.

След прием на свръхдоза, пациентът трябва да бъде поставен под постоянен медицински контрол, за предпочитане в интензивно отделение. Серумните електролити и креатинин трябва да се проследяват редовно. Необходимо е да бъдат приложени мерки, предотвратяващи абсорбцията, като стомашен лаваж, прилагане на абсорбенти и натриев сулфат в първите 30 минути след приема, а



ако той е бил наскоро – и методи, ускоряващи елиминацията. При възникване на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в положение, съдействащо за облекчаване на последствията от шока и спешно да бъдат приложени интравенозно соли и обемзаместващи разтвори. Може да се обсъди лечение с ангиотензин II. Брадикардията трябва да бъде овладяна с атропин. Да се има предвид поставяне на пейсмейкър. АСЕ-инхибиторите могат да бъдат елиминирани от циркулацията чрез хемодиализа. Трябва да се избягва употребата на високопропускливи полиакрилонитрилни мембрани.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: С 09 АА 03

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

Счита се, че основният механизъм, по който лизиноприл понижава артериалното налягане е подтискане активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, въпреки това, лизиноприл има антихипертензивен 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 болестността при сърдечна недостатъчност е изследван като са сравнявани висока доза (32,5 mg или 35 mg еднократно дневно) с ниска доза (2,5 mg или 5 mg еднократно дневно). В проучване с 3164 пациенти, със среден период на проследяване от 46 месеца за преживелите пациенти, високата доза лизиноприл води до намаляване на риска с 12% в комбинираната крайна точка на смъртност по всякаква причина и хоспитализации по всякаква причина ( $p = 0,002$ ) и намаление на риска с 8% при смъртността от всякакви причини и сърдечно-съдовите хоспитализации ( $p = 0,036$ ) когато се сравнява с ниската доза. Наблюдавани са намаление на риска за смъртност по всякаква причина (8%;  $p = 0,128$ ) и сърдечно-съдова смъртност (10%;  $p = 0,073$ ). В post-hoc анализа, броя на хоспитализациите по повод сърдечна недостатъчност е намалял с 24% ( $p=0,002$ ) при пациентите лекувани с висока доза лизиноприл в сравнение с ниската доза. 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 произлизат от подтискането 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 от остър миокарден инфаркт, лизиноприл води до статистически значимо намаляване на риска за смърт с 11% спрямо контролите ( $2p=0,03$ ). Намаляването на риска с глицерил тринитрат не е значимо, но комбинацията на лизиноприл и глицерил тринитрат води до значимо намаляване на риска за смърт със 17% спрямо контролите ( $2p=0,02$ ). В подгрупите на пациентите в напреднала възраст (възраст > 70 години) и жените, определени като пациенти с висок риск за смърт, се наблюдава значима полза за комбинираната крайна точка за смъртност и сърдечна функция. Комбинираната крайна точка за всички пациенти, както и за високо рисковите подгрупи, след 6 месеца също показва значима полза за лекуваните с лизиноприл или лизиноприл плюс глицерил тринитрат за 6 седмици, оказващо превантивния ефект на лизиноприл. Както би се очаквало за всяко лечение с вазодилататор, 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 пациенти с диабет тип 2 и начална нефропатия характеризираща се с микроалбуминурия, лизиноприл 10 mg до 20 mg приложен еднократно дневно за 12 месеца, намалява систолното/диастолно 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 отделянето на албумин с урината, което е доказателство, че ACE инхибиращото 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 ( $HbA_{1c}$ ).

## 5.2. Фармакокинетични свойства

В клиничните проучвания, максимална плазмена концентрация е постигната в рамките на около 7 часа след перорален прием. При пациентите след остър миокарден инфаркт е отчетена тенденция за леко удължаване на времето до достигане на пиковата плазмена концентрация. След многократни дозировки, ефективният полуживот на лизиноприл е 12.6 часа.

По-голямата част от медикамента се елиминира през ранната фаза, която при ниски концентрации е последвана от продължителна крайна фаза, която не допринася за акумулиране на лекарството. Тази терминална фаза вероятно представлява наситеното свързване на ACE и не е пропорционална на дозата. Няма данни лизиноприл да се свързва с други плазмени протеини.



Нарушената бъбречна функция понижава екскрецията на лизиноприл през бъбреците. Този факт придобива клинична значимост при състояния, при които скоростта на гломерулна филтрация спада под 60 ml/min. При пациенти в напреднала възраст кръвните нива и размера на площта под кривата (AUC) са по-високи в сравнение с по-младите пациенти. Лизиноприл може да бъде отстранен чрез диализа.

Оценката на уринната екскреция при клиничните проучвания 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).

Лизиноприл не се метаболизира, а абсорбираната част се екскретира напълно и непроменена с урината. Абсорбцията на лизиноприл не се влияе от наличието на храна в гастро-интестиналния тракт.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Лизиноприл дихидрат е безопасен по отношение на генотоксичността. Двугодишните проучвания върху карциногенезата при плъхове и мишки не доказват наличието на карциногенни ефекти.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Magnesium stearate, talc, mannitol, maize starch, calcium hydrogen phosphate dihydrate.

### **6.2. Несъвместимости**

Не са известни

### **6.3. Срок на годност**

3 години

### **6.4. Специални препоръки за съхранение**

Няма специални условия за съхранение.

### **6.5. Данни за опаковката**

Лакирано, напечатано твърдо алуминиево фолио и твърдо PVC фолио за блистер. Блистерът съдържа 14 таблетки. Две блистерни ленти са опаковани в сгъваема картонена кутия.

### **6.6. Препоръки при употреба/манипулиране**

Няма специални изисквания.

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

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest, Hungary





**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

Diroton tablets 2.5 mg: 20020477

Diroton tablets 5 mg: 20020478

Diroton tablets 10 mg: 20020479

Diroton tablets 20 mg: 20020480

**9. ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

14.06.2002 (в България)

**10. Дата на (частична) обработка на текста:**

16 октомври 2006

