

1

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
LINIPRIL
ЛИНИПРИЛ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LINIPRIL 2,5 mg tablets

ЛИНИПРИЛ 2,5 mg таблетки

LINIPRIL 5 mg tablets

ЛИНИПРИЛ 5 mg таблетки

LINIPRIL 10 mg tablets

ЛИНИПРИЛ 10 mg таблетки

LINIPRIL 20 mg tablets

ЛИНИПРИЛ 20 mg таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>1-2694, 04.08.08.</u>
Одобрено: <u>20/08.07.08</u>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в 1 таблетка:

Една таблетка Linipril 2,5 mg съдържа лизиноприл дихидрат (*lisinopril dihydrate*), еквивалентен на 2,5 mg лизиноприл.

Една таблетка Linipril 5 mg съдържа лизиноприл дихидрат (*lisinopril dihydrate*), еквивалентен на 5,0 mg лизиноприл.

Една таблетка Linipril 10 mg съдържа лизиноприл дихидрат (*lisinopril dihydrate*), еквивалентен на 10,0 mg лизиноприл.

Една таблетка Linipril 20 mg съдържа лизиноприл дихидрат (*lisinopril dihydrate*), еквивалентен на 20,0 mg лизиноприл.

Помощни вещества: за пълния списък на помощните вещества вж. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Linipril 2,5 mg – бели, кръгли, биконвексни, 6 mm.

Linipril 5,0 mg - бели, кръгли, плоски, 8 mm, с делителна черта от двете страни.

Linipril 10,0 mg – бледо розови, кръгли, биконвексни, 7 mm, с делителна черта от едната страна.

Linipril 20,0 mg – розови, кръгли, биконвексни, 9 mm, с делителна черта от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Артериална хипертония.
- В комплексната терапия на сърдечната недостатъчност.
- Краткотрайно (6 седмично) лечение на остър миокарден инфаркт. Като допълнение към стандартната терапия при лечение на острия инфаркт на миокарда в първите 24 часа от началото му, при хемодинамично стабилни пациенти.
- Бъбречни усложнения при захарен диабет. Лечение на бъбречно заболяване при хипертоници с диабет тип 2 и начална нефропатия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

По лекарско предписание. Таблетките Линиприл са за перорално приложение и могат да се приемат независимо от приема на храна с достатъчно количество течност. Таблетките



трябва да се приемат еднократно дневно, за предпочитане по едно и също време, всеки ден.

Дозата трябва да се индивидуализира в зависимост от профила на пациента и отговора на артериалното налягане (вж. 4.4).

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

- **Артериална хипертония:**

Линиприл може да се използва като монотерапия или в комбинация с други класове антихипертензивни продукти.

Начална доза

Препоръчителната начална доза при пациенти с хипертония е 10 mg веднъж дневно. Възможно е развитието на високостепенна хипотония след приема на първата доза при пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система (реновазална хипертония, недостиг на сол и/или течности, сърдечна декомпенсация, тежка хипертония). Началната доза при тези пациенти трябва да бъде 2,5-5 mg, еднократно сутрин и да се увеличава постепенно на всеки 3-4 седмици. Лечението при тях трябва да започва под лекарски контрол. По-ниска начална доза се препоръчва при пациенти с увредена бъбречна функция (вж. таблицата).

Поддържаща доза

Обичайната поддържаща доза е 20 mg еднократно дневно. Ако за период от 2 до 4 седмици не се постигне желаните ефект, дозата може да бъде повишена до 40 mg, еднократно дневно. Използвани са и дози до 80 mg, но без да е установено повишаване на ефективността.

Пациенти, лекувани с диуретици:

В случаи на предхождащо лечение с диуретици, то трябва да бъде преустановено 2-3 дни преди началното приложение на Линиприл, за да се избегне симптоматична хипотония. При пациенти, при които диуретичната терапия не може да бъде прекратена, началната дневна доза не бива да надвишава 5 mg, като е желателно медицинско наблюдение в хода на терапията до постигане на трайно стабилизиране на артериалното налягане.

Дозировка при бъбречна недостатъчност:

Дозировката при пациенти с нарушена бъбречна функция се определя съобразно креатининовия клирънс.

Таблица 1

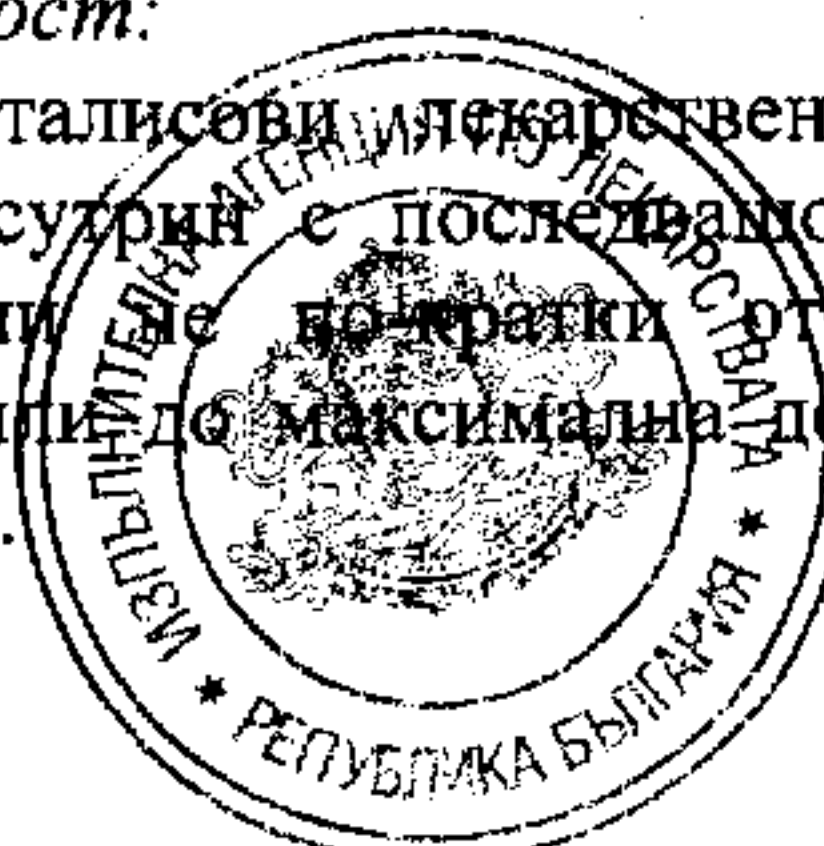
Креатининов клирънс (ml/min)	Начална доза (mg/дневно)
≤80 >30 ml/min	5-10 mg
≤30 ≥10 ml/min	2,5-5 mg
<10 ml/min (вкл. пациенти на диализа)	2,5 mg*

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

Дозировката може да бъде титрирана над тази, но не бива да надвишава максимума от 40 mg дневно.

- **В комплексната терапия на сърдечна недостатъчност:**

Прилага се едновременно с диуретици или дигиталисови лекарствени продукти. Началната терапевтична доза е 2,5 mg еднократно сутрин и последвано постепенно увеличаване с не повече от 10 mg, за интервали от 2 до 4 седмици (препоръчително 4 седмици) до достигане на ефект или до максимална доза от 35 mg дневно. Обичайната поддържаща доза е 5-20 mg дневно.



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

- *Остър инфаркт на миокарда при хемодинамично стабилни пациенти:*

За лечение на острия миокарден инфаркт Линиприл трябва да се прилага, като допълнение към стандартната терапия с тромболитици, аспирин и бета-блокери, включително заедно със симптоматично прилагани нитрати.

Начална доза (в първите 3 дни след инфаркта)

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

Пациентите с ниско систолно артериално налягане (по-ниско от 100 mmHg) в началото на лечението или през първите 3 дни след началото на инфаркта, трябва да бъдат третирани с по-ниска доза – 2,5 mg.

Поддържаща доза

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

Лечението трябва да продължи 6 седмици, след което състоянието на пациента трябва да бъде преоценено. Пациентите с прояви на сърдечна недостатъчност трябва да продължат лечението.

- *Бъбречни усложнения при захарен диабет:*

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

В случаите на увредена бъбречна функция (креатининов клирънс <80 ml/min), началната доза на Линиприл трябва да се коригира в зависимост от креатининовия клирънс на пациента.

Дозировка при пациенти с чернодробна дисфункция:

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

Деца:

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

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

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

Дозировка при пациенти с трансплантиран бъбрек:

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



4.3. Противопоказания

- свръхчувствителност към активното и/или към някое от помощните вещества на продукта или към други ACE-инхибитори.
- анамнеза за ангионевротичен едем, получен при предхождаща терапия с ACE-инхибитори.
- вроден или идиопатичен ангиоедем.
- втория и третия триместър на бременността.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при неусложнени пациенти с хипертония. При пациенти с хипертония, лекувани с лизиноприл, хипотония настъпва при обемен дефицит - терапия с мощни диуретици, диета с ограничение на солта, пациенти на хемодиализа, при диария и повръщане или при ренин-зависима хипертония.

Симптоматична хипотония е наблюдавана при пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност с или без придружаваща бъбречна недостатъчност. Тя е по-вероятно да се прояви при пациенти с висока степен на сърдечна недостатъчност, поради ролята на високите дози бримкови диуретици, хипонатриемията или функционално бъбречно увреждане. При пациенти с висок риск от симптоматична хипотония, началото на терапията и приспособяването на дозата трябва да се наблюдава. Това се прилага и при пациенти с исхемия или мозъчно-съдова болест, при които ексцесивно спадане на кръвното налягане може да причини миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

Ако настъпи хипотония пациентът трябва да се постави в хоризонтално положение и при нужда да се приложи интравенозно физиологичен разтвор. Преходна хипотонична реакция не е противопоказание за продължаване на лечението с Линиприл в адекватна доза след като кръвното налягане веднъж се е повишило при увеличаване на обема течности.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, то може да спадне допълнително при лечението с лизиноприл. Този ефект е очакван и не винаги е причина за спиране на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична е необходимо намаляване на дозата или прекратяване на приема на продукта.

Хипотония при остър миокарден инфаркт

Не трябва да се започва лечение с лизиноприл при пациенти с остър миокарден инфаркт ако съществува риск за възникване на допълнителни сериозни хемодинамични усложнения след лечението с вазодилататор. Това са пациенти със систолно артериално налягане 100 mmHg или по-ниско или в кардиогенен шок. През първите 3 дни след инфаркта дозата трябва да се намали ако систолното налягане е 120 mmHg или по-ниско. Поддържащата доза трябва да бъде редуцирана до 5 mg или временно до 2,5 mg ако систолното налягане е 100 mmHg или по-ниско. Ако хипотонията персистира (сistolно артериално налягане <90 mmHg в продължение на повече от 1 час), приемът на Линиприл трябва да бъде преустановен.

Стеноза на аортната и митралната клапа и хипертрофична кардиомиопатия

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



Нарушена бъбречна функция

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

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

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

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

Реновазална хипертония/ стеноза на бъбречна артерия

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

Ангиоедем:

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

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

Расова принадлежност:

Чернокожите пациенти са с повишен риск от развитие на ангиоедем при лечение с АСЕ-инхибитори в сравнение с тези от бялата раса.

Хемодиализа:

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

LDL-афереза:

При LDL (low density lipoprotein – липопротеини с ниска плътност) афереза с декстран сулфат, съчетана с приложението на АСЕ-инхибитор, могат да възникнат животозастрашаващи анафилактични реакции (напр. рязко спадане на артериалното



налягане, задух, повръщане, кожни алергични реакции). Ако е наложително провеждане на LDL афереза, Линиприл трябва временно да бъде заменен с антихипертензивен лекарствен продукт от друг клас.

Десензибилизация:

При пациенти получаващи АСЕ-инхибитори по време на десензибилизираща терапия могат да се появят постоянни анафилактични реакции. Тези реакции могат да бъдат избегнати, като терапията с АСЕ-инхибитори временно се прекрати.

Чернодробна недостатъчност:

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

Неутропения и агранулоцитоза:

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

Кашлица:

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

Хирургия и анестезия:

Възможна е появата на хипотония при пациенти, подлежащи на хирургични интервенции и лекувани с Линиприл. Това се дължи на блокиране на вторичното образуване на ангиотензин II в отговор на компенсаторното освобождаване на ренин по време на големи хирургични операции и/или провеждането на анестезия с медикаменти които могат да предизвикат хипотония. При настъпила хипотония по този механизъм тя може да се коригира с увеличаване на обема.

Хиперкалиемия:

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

Първичен хипералдостеронизъм:

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

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.

Литий :

Едновременното приложение на литий и лизиноприл не се препоръчва (вж. т. 4.5.)

Бременност :

Употребата на Линиприл по време на бременност е противопоказана (виж.т.4.6). Ако се установи бременност , лечението с лизиноприл трябва да се преустанови възможно най-скоро.

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

Диуретици

Приложението на диуретици засилва антихипертензивния ефект на Линиприл. Възможен е рязък спад на артериалното налягане в началото на лечението с Линиприл при пациенти, лекувани с диуретици.

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

Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки

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

Литий:

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

Нестероидни противовъзпалителни средства (НПВС), вкл. ацетил салицилова киселина ≥ 3 g/ден:

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

Други антихипертензивни средства могат да повишат антихипертензивния ефект на Линиприл, особено при едновременно приложение с диуретик.

Трициклически антидепресанти/анестетици/мускулни релаксанти могат да предизвикат по-голямо понижение на артериалното налягане при едновременно приложение с АСЕ-инхибитори.

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.



Перорални противодиабетни медикаменти и инсулин: епидемиологични проучвания установяват, че едновременната употреба на АСЕ-инхибитори и антидиабетни продукти (инсулин, перорални хипогликемизиращи средства) може да предизвика понижаване на кръвната захар и риск от хипогликемия. Този ефект е по-вероятно да се развие през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

Алкохохълът засилва е антихипертензивният ефект на АСЕ-инхибиторите.

Линиприл може да се използва едновременно с ацетил салицилова киселина, тромболитици, бета-блокери и/или нитрати.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Употребата на Линиприл по време на бременност е противопоказана. Ако се установи бременност, лечението с лизиноприл трябва да се преустанови възможно най-скоро.

Липсват подходящи и добре контролирани клинични проучвания при хора. АСЕ-инхибиторите могат да предизвикат увреждане и смърт на плода, ако се прилагат при бременни жени. При установяване на бременност в хода на лечението с Линиприл е необходимо незабавно прекратяване приема на продукта.

Приложението на АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е свързана с увреждане на плода и новороденото, включващо хипотония, хипоплазия на черепа, анурия, обратима или необратима бъбречна недостатъчност и смърт. Съобщава се и за олигохидрамнион, вероятно вследствие на понижена бъбречна функция на плода. В такива случаи олигохидрамнион се съчетава с контрактури на крайниците на плода, лицево-челюстни деформации и развитие на хипоплазия на белия дроб.

Новородени с анамнеза за интраутеринно излагане под действието на Линиприл трябва стриктно да бъдат проследявани за поява на хипотония, олигурия и хиперкалиемия.

Лизиноприл, който преминава през плацентата може да бъде отстранен от циркулацията на новороденото чрез перитонеална диализа или обменно кръвопреливане.

Употреба по време на кърмене

АСЕ-инхибиторите преминават в майчиното мляко, поради което е препоръчително кърмачките да не приемат Линиприл. Ако приложението му е наложително, пациентката трябва да преустанови кърменето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В началото на лечението с Линиприл може да се наблюдава временно поява на отпадналост и световъртеж, което да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани и описани в хода на лечение с лизиноприл и други АСЕ-инхибитори със съответната честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), включително единични съобщения.)

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Редки: намаление на хематокрита и хемоглобина.



Много редки: потискане на костния мозък, анемия, тромбоцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза, хемолитична анемия, лимфаденопатия, автоимунни нарушения.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Много редки: хипогликемия.

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност, главоболие.

Нечести: промени в настроението, парестезии, световъртеж, нарушения във вкуса, разстройство на съня.

Редки: обърканост.

С неизвестна честота: депресивни симптоми, синкоп.

Сърдечно-съдови нарушения:

Чести: ортостатични ефекти (вкл. хипотония).

Нечести: миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент, вероятно вторично, поради изразена хипотония при високо рискови пациенти, палпитации, тахикардия. Феномен на Рейно.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Чести: кашлица.

Нечести: ринит.

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

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

Редки: уртикария, алопеция, псориазис.

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

Има докладвани случаи за симптомокомплекс, включващ треска, васкулит, миалгия, артралгия или артрит, позитивни антинуклеарни антитела, ускорена СУЕ, левкоцитоза, еозинофилия, фотосенсибилизация, обрив и други дерматологични прояви.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Чести: нарушена бъбречна функция.

Редки: уремия, остра бъбречна недостатъчност.

Много редки: олигурия/анурия.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: импотентност.

Редки: гинекомастия.

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

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Нечести: умора, астения.

Изследвания:



Нечести: повишение на кръвната урея и серумния креатинин, покачване на чернодробните ензими, хиперкалиемия.

Редки: повишение на серумния билирубин, хипонатриемия.

4.9. Предозиране

Симптомите на предозиране могат да бъдат тежка хипотония, шок, брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код 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 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 серумния калий.

Счита се, че основният механизъм, по който лизиноприл понижава артериалното налягане е потискане на 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 пациента 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%; $p=0,002$) 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 потискането на АСЕ, като хипотония или нарушена бъбречна функция се поддават на лечение и рядко водят до преустановяване на терапията. Кашлица се среща по-рядко при пациентите лекувани с високи, отколкото при тези с ниски дози лизиноприл.



В проучването GISSI-3, което използва 2x2 факториален дизайн за сравняване на ефектите на лизиноприл и глицерил тринитрат, прилагани самостоятелно или в комбинация за 6 седмици, спрямо контрола при 19 394 пациенти, които са получили лечението в рамките на 24 часа след началото на остър миокарден инфаркт, лизиноприл води до статистически значимо намаляване на риска за смърт с 11%, 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 (>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 отделяне 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 (HbA1c).

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Разпределение

Лизиноприл не се свързва с плазмените протеини.

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

Елиминиране

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



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

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

Увреждането на бъбречната функция намалява елиминирането на лизиноприл, който се екскретира през бъбреците, но това намаляване става клинично значимо, само когато степента на гломерулната филтрация спадне под 30 ml/min. При лека до средна степен на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-80 ml/min), средната AUC се повишава с 13%, докато 4.5-кратно покачване на средната AUC се установява при тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 5-30 ml/min).

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

Сърдечна недостатъчност

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

Пациенти в напреднала възраст:

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

5.3. Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на лизиноприл е ниска при плъхове и мишки, като еднократна перорална доза от 6000 mg/kg не причинява смърт или промени в патологоанатомичната картина. Пероралната LD₅₀ на лизиноприл при мишки и плъхове е по-висока от 20 g/kg.

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Linipril 2,5 mg и 5 mg:

Манитол



Калциев хидрогенфосфат дихидрат
Царевично нишесте, прежелатинизирано
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Linipril 10 mg
Манитол
Калциев хидрогенфосфат дихидрат
Царевично нишесте, прежелатинизирано
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Оцветител РВ-24823 Розов (Е 172)

Linipril 20 mg
Манитол
Калциев хидрогенфосфат дихидрат
Царевично нишесте, прежелатинизирано
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Оцветител РВ-24824 Розов (Е 172)

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

3 (три) години от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25 °С.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. Данни за опаковката

Таблетки в блистери от PVC алуминиево фолио.

Таблетки 2,5 mg, по 10 в блистер; по 3 блистера в една опаковка.

Таблетки 5,0 mg, по 10 в блистер; по 3 блистера в една опаковка.

Таблетки 10 mg, по 10 в блистер; по 3 блистера в една опаковка.

Таблетки 20 mg, по 10 в блистер; по 3 блистера в една опаковка.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Активис“ ЕАД

ул. „Атанас Дуков“ № 29

1407, София, България

Тел. ++359 2 9321762; ++359 2 9321771

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030466/27.06.2003

20030467/27.06.2003



20030468/27.06.2003
20030469/27.06.2003

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
27.06.2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
Юни, 2008 г.

