

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

2022578/79/80  
B6/41746-54044-6

05. 04. 2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДИРОТОН 5 mg таблетки  
ДИРОТОН 10 mg таблетки  
ДИРОТОН 20 mg таблетки

DIROTON 5 mg tablets  
DIROTON 10 mg tablets  
DIROTON 20 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Диротон 5 mg съдържа 5,44 mg лизиноприл дихидрат (*lisinopril dihydrate*) (съответстващ на 5,00 mg лизиноприл (*lisinopril*)).  
Всяка таблетка Диротон 10 mg съдържа 10,89 mg лизиноприл дихидрат (*lisinopril dihydrate*) (съответстващ на 10,00 mg лизиноприл (*lisinopril*)).  
Всяка таблетка Диротон 20 mg съдържа 21,77 mg лизиноприл дихидрат (*lisinopril dihydrate*) (съответстващ на 20,00 mg лизиноприл (*lisinopril*)).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Таблетките от 5 mg са бели, кръгли, с релефен печат 5 върху едната страна и с делителна линия върху другата. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Таблетките от 10 mg са бели, квадратни, с релефен печат 10 върху едната страна и с делителна линия върху другата. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Таблетките от 20 mg са бели, петоъгълни, с релефен печат 20 върху едната страна и с делителна линия върху другата. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Хипертония

За лечение на хипертония.

Сърдечна недостатъчност

За лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност.

Остър миокарден инфаркт

За краткосрочно (6 седмици) лечение на хемодинамично стабилни пациенти в рамките на първите 24 часа от началото на остър миокарден инфаркт.

Бъбречни усложнения при диабет



Лечение на бъбречно заболяване при хипертензивни пациенти с диабет тип 2 и начална нефропатия (вж. точка 5.1).

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Дозата трябва да се индивидуализира в зависимост от профила на пациента и повлияването на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

##### Хипертония

Диротон може да се прилага като монотерапия или в комбинация с антихипертензивно лечение от друг клас (вж. точка 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

##### Начална доза

При пациенти с хипертония обичайната препоръчвана доза е 10 mg. При пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система (по-специално с реноваскуларна хипертония, недостиг на сол и/или течности, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония) е възможно да възникне прекомерно понижаване на кръвното налягане след приема на първата доза. При такива пациенти се препоръчва начална доза от 2,5-5 mg и началото на лечението трябва да стане под лекарски контрол. Пониска начална доза е необходима при наличие на бъбречно увреждане (вж. таблица 1 по-долу).

Дозата от 2,5 mg може да бъде получена чрез разделяне на Диротон 5 mg таблетка на две половини.

##### Поддържаща доза

Обичайната ефективна поддържаща доза е 20 mg, прилагана еднократно дневно. По принцип, ако желаният терапевтичен ефект не може да се достигне в период от 2 до 4 седмици на определеното дозово ниво, дозата не трябва да се повишава допълнително. Максималната доза, използвана в продължителни контролирани клинични проучвания е била 80 mg/дневно.

##### Пациенти, лекувани с диуретици

Симптоматична хипотония може да възникне като следствие от началото на терапия с Диротон. Това е характерно главно за пациентите, които са лекувани с диуретици. По тази причина се препоръчва повишено внимание, тъй като тези пациенти могат да бъдат с хиповолемия и/или недостиг на сол. По възможност диуретикът трябва да бъде спрял 2 до 3 дни преди началото на терапията с Диротон. При хипертонични пациенти, на които диуретикът не може да бъде спрял, терапията с Диротон трябва да започне с доза от 5 mg. Бъбречната функция и серумния калий трябва да се проследяват. Последващото дозиране на Диротон трябва да се адаптира в зависимост от повлияването на кръвното налягане. При необходимост, диуретичната терапия може да бъде възстановена (вж. точка 4.4 и точка 4.5).

##### Адаптиране на дозата при бъбречно увреждане

Дозировката при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се основава на креатининовия клирънс, както е показано в таблица 1 по-долу.

Таблица 1 Адаптиране на дозата при бъбречно увреждане

| Креатининов клирънс (ml/min)                             | Начална доза (mg/ден) |
|----------------------------------------------------------|-----------------------|
| По-малко от 10 ml/min (в това число пациенти на диализа) | 2,5 mg*               |
| 10 - 30 ml/min                                           | 2,5 - 5 mg            |



31 – 80 ml/min

5 – 10 mg

\* Дозировката и/или честотата на прилагане трябва да бъдат адаптирани в зависимост от повлияване на кръвното налягане.

Дозата от 2,5 mg може да бъде получена чрез разделяне на Диротон 5 mg таблетка на две половини.

Дозата може да бъде титрирана докато се постигне контрол на кръвното налягане или до максимум 40 mg дневно.

#### Хипертензивни педиатрични пациенти на възраст между 6-16 години

Препоръчителната начална доза е 2,5 mg веднъж дневно при пациенти от 20 до <50 kg, и 5 mg веднъж дневно при пациенти  $\geq 50$  kg. Дозировката трябва да бъде индивидуално адаптирана до максимум от 20 mg дневно при пациенти с телесно тегло от 20 до <50 kg, и 40 mg при пациенти  $\geq 50$  kg. Дози над 0,61 mg/kg (или повече от 40 mg) не са проучвани при педиатрични пациенти (вж. точка 5.1).

При деца с намалена бъбречна функция трябва да се обмисли по-ниска начална доза или по-висок дозов интервал.

Дозата от 2,5 mg може да бъде получена чрез разделяне на Диротон 5 mg таблетка на две половини.

#### Сърдечна недостатъчност

При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, Диротон може да бъде приложен като допълнителна терапия към лечението с диуретици и където е подходящо към лечение с дигиталис или бета-блокери. Лечението с Диротон може да бъде започнато с начална доза 2,5 mg еднократно дневно, като трябва да се прилага под лекарско наблюдение, за да се определи началния ефект върху кръвното налягане.

Дозата на Диротон трябва да се повишава:

- със стъпки от не повече от 10 mg;
- на интервали не по-кратки от 2 седмици;
- до най-високата доза, която пациентът понася, до максимум 35 mg еднократно дневно.

Дозата от 2,5 mg може да бъде получена чрез разделяне на Диротон 5 mg таблетка на две половини.

Коригирането на дозата трябва да бъде съобразено с клиничния отговор на отделните пациенти.

При пациенти с висок риск от симптоматична хипотония, например пациенти с недостиг на соли с или без хипонатриемия, пациенти с хиповолемия, пациенти приемащи интензивно диуретично лечение, трябва да се коригират, ако е възможно, тези състояния преди лечението с Диротон. Трябва да се проследяват бъбречната функция и серумните нива на калий (вж. точка 4.4).

#### Остър миокарден инфаркт

Пациентите трябва да получават, както е подходящо, стандартна препоръчителна терапия като тромболитични агенти, аспирин и бета-блокери. Едновременно с Диротон може да се използва интравенозен или трансдермален глицеролов тринитрат.

#### Начална доза (първите 3 дни след инфаркт)

Лечението с Диротон може да започне в първите 24 часа от началото на симптомите.

Не трябва да се започва лечение, ако систолното кръвно налягане е по-ниско от 100 mmHg. Първата доза Диротон е 5 mg, приложена перорално, последвана от още

5 mg след 24 часа, 10 mg след 48 часа и след това по 10 mg еднократно дневно.

Пациентите с ниско систолно кръвно налягане (120 mmHg или по-ниско) и начална терапия или през първите 3 дни след инфаркта, трябва да бъдат лекувани с по-ниска



доза – 2,5 mg перорално (вж. точка 4.4). В случай 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). Дозата от 2,5 mg може да бъде получена чрез разделяне на Диротон 5 mg таблетка на две половини.

#### Поддържаща доза

Поддържащата доза е 10 mg еднократно дневно. Ако се появи хипотония (сistolно кръвно налягане по-ниско или равно на 100 mmHg), може да се дава поддържаща дневна доза от 5 mg и при необходимост може да се намали временно до 2,5 mg. Ако се появи продължителна хипотония (сistolно кръвно налягане по-ниско от 90 mm Hg в продължение на повече от 1 час), приложението на Диротон трябва да се преустанови. Лечението трябва да продължи 6 седмици, след което пациента трябва да бъде преоценен. Пациентите, които развият симптоми на сърдечна недостатъчност, трябва да продължат лечението с Диротон (вж. точка 4.2).

#### 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 диastолно 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).

#### Педиатрична популация

Опитът по отношение на ефикасност и безопасност при хипертензивни деца >6 годишна възраст е ограничен и липсва опит по отношение на други показания (вж. точка 5.1). Лизиноприл не се препоръчва при деца с други показания освен хипертония. Лизиноприл не се препоръчва при деца под 6-годишна възраст или при деца с тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точка 5.2).

#### Старческа възраст

В клинични проучвания не беше установена зависима от възрастта промяна в профила на безопасност и ефикасност на лекарството. Когато обаче напредналата възраст е свързана с намалена бъбречна функция, препоръките посочени в таблица 1 трябва да се използват за определяне началната доза на Диротон. След това дозата трябва да бъде адаптирана в зависимост от повлияването на кръвното налягане.

#### Пациенти с трансплантиран бъбрек

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

#### Начин на приложение

Диротон трябва да се прилага перорално еднократно дневно. Както и всички други лекарства, приемани веднъж дневно, Диротон трябва да се приема приблизително по едно и също време всеки ден. Абсорбцията на Диротон таблетки не се повлиява от храната.

### **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към други инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE инхибитори);



- Анамнеза за ангионевротичен оток, свързан с предходно лечение с АСЕ инхибитори;
- Наследствен или идиопатичен ангионевротичен оток;
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- Комбинация на Диротон с лекарства, съдържащи алискирен, при пациенти с диабет или с умерено тежко до тежко бъбречно увреждане ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Диротон не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

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

##### Симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония. При пациенти с хипертония, приемащи лизиноприл, хипотонията е по-вероятна при пациенти с хиповолемия, например при лечение с диуретици, при диета с ограничен прием на сол, диализа, диария или повръщане, или при пациенти с тежка ренин-зависима хипертония (вж. точка 4.5 и точка 4.8). Симптоматичната хипотония се наблюдава при пациенти със сърдечна недостатъчност, с или без асоциирана бъбречна недостатъчност. Това състояние е по-вероятно да се появи при пациенти с по-тежка степен сърдечна недостатъчност, като влияние оказва употребата на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемията или функционално бъбречно увреждане. При пациенти с повишен риск от симптоматична хипотония, започването на лечението и коригирането на дозата трябва да бъде строго наблюдавано. Същото важи и за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които прекомерното понижаване на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

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

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, може да се наблюдава допълнително понижаване на системното кръвно налягане при прием на Диротон. Този ефект е предвидим и обикновено не е причина за преустановяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да е необходимо понижаване на дозата или прекъсване на лечението с 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  $100 \text{ mmHg}$  или по-ниско или в кардиогенен шок. През първите 3 дни след инфаркта дозата трябва да бъде понижена, ако систоличното кръвно налягане е  $120 \text{ mmHg}$  или по-ниско. В случай, че систолното налягане е  $100 \text{ mmHg}$  или по-ниско, поддържащата доза трябва да бъде понижена до  $5 \text{ mg}$  или временно до  $2,5 \text{ mg}$ . Ако хипотонията персистира (систолично кръвно налягане по-ниско от  $90 \text{ mmHg}$  в продължение на повече от 1 час), приложението на Диротон трябва да се преустанови.

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



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

#### Нарушена бъбречна функция

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

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 съобщавана остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима.

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек, които са били лекувани с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, са наблюдавани повишаване на нивата в кръвта на уреята и серумния креатинин, което обикновено е обратимо след прекратяване на лечението. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако присъства също реноваскуларна хипертония, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти лечението трябва да започне под стриктен медицински контрол с ниски дози и внимателно титриране на дозата. Тъй като лечението с диуретици може да е допринасящ фактор за тези състояния, приемът на диуретици трябва да бъде преустановен, а бъбречната функция да се проследява през първите седмици от началото на лечението с Диротон.

Някои пациенти с хипертония без очевидно предхождащо бъбречно васкуларно заболяване са получили повишаване на нивата на урея в кръвта и серумния креатинин, обикновено минимално и преходно, особено, когато лизиноприл е прилаган едновременно с диуретик. Това е по-вероятно да се появи при пациенти с предхождащо бъбречно увреждане. Може да се наложи намаляване на дозата и/или спиране на диуретика и/или лечението с лизиноприл.

След остър миокарден инфаркт, лечение с Диротон не трябва да се започва при пациенти с доказателства за бъбречна дисфункция, дефинирана като концентрация на серумния креатинин надвишаваща  $177 \text{ micromol/l}$  и/или протеинурия над  $500 \text{ mg/24 часа}$ . Ако по време на лечение с Диротон се развие бъбречна дисфункция (концентрация на серумния креатинин надвишаваща  $265 \text{ micromol/l}$  или удвояване спрямо изходните нива), лекарят трябва да обсъди прекратяване на лечението с Диротон.

#### Свръхчувствителност/Ангioneвротичен оток

При пациенти, лекувани с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, включително и с лизиноприл, рядко се съобщава за ангиневротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса. Това може да се случи по всяко време на лечението. В такива случаи, приложението на Диротон трябва да бъде незабавно преустановено и пациентът трябва да бъде подходящо лекуван и проследяван, за да се осигури напълно изчезване на симптомите преди изписването на пациента. Дори в случаите, когато е засегнат само езика без респираторен дистрес, може да е необходимо пациентите да бъдат продължително наблюдавани, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да се окаже недостатъчно.

Много рядко са съобщавани смъртни случаи, дължащи се на ангиневротичен оток, свързан с ларингеален оток или оток на езика. Пациентите със засегнат език, глотиса или ларинкс могат да получат обструкция на въздухоносните пътища, особено при пациентите с анамнеза за хирургична операция на въздухоносните пътища. В тези



случаи трябва веднага да се приложи спешно лечение. Това лечение може да включва приложение на адреналин и/или поддържане проходимостта на дихателните пътища. Пациентите трябва да бъдат под стриктно лекарско наблюдение до пълно и постоянно отзвучаване на симптомите.

Инхибиторите на ангиотензин конвертирация ензим причиняват ангионевротичен оток с по-голяма честота при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи пациенти. Пациентите с анамнеза за ангионевротичен оток, несвързан с терапия с ACE инхибитори, може да са с повишен риск от развитие на ангионевротичен оток, докато приемат ACE инхибитори (вж. точка 4.3).

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза лизиноприл. Лечение с лизиноприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темзиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори и вилдаглиптин при пациент, който вече приема ACE инхибитор.

#### Анафилактични реакции при пациенти на хемодиализа

Има съобщения за случаи на анафилактични реакции при пациенти на диализа с високопропускливи мембрани (напр. "AN69"), лекувани едновременно с ACE инхибитор. При тези пациенти трябва да се обсъди употребата на друг тип мембрана за диализа или на антихипертензивни средства от друг клас.

#### Анафилактични реакции по време на афереза с липопротеини с ниска плътност (LDL-афереза)

При пациенти, получаващи ACE инхибитор по време на афереза с липопротеини с ниска плътност (LDL-афереза) с декстран сулфат, рядко могат да възникнат животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции могат да бъдат избегнати като лечението с ACE инхибитор временно се прекрати преди всяка афереза.

#### Десенсибилизация

При пациенти, получаващи ACE инхибитори по време на лечение за десенсибилизация (напр. *hymenoptera venom*), могат да се появят постоянни анафилактични реакции. Тези реакции могат да бъдат избегнати като лечението с ACE инхибитори временно се прекрати, но те могат да се появят отново при невнимателна повторна употреба на лекарствения продукт.

#### Чернодробна недостатъчност

Много рядко, ACE инхибиторите се асоциират със синдром, чиято първоначална изява е холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациентите, приемащи Диротон, които получат жълтеница или изразено покачване на чернодробните ензими трябва да прекратят приема на Диротон и да бъдат подходящо проследени от лекар.

#### Неутропения/Агранулоцитоза

Неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия са съобщавани при пациенти, приемащи ACE инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори, рядко се появява неутропения. Неутропенията и агранулоцитозата са обратими след прекратяване приема на ACE инхибитора Диротон.



трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с колагенно васкуларно заболяване, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид, или комбинация от тези усложняващи фактори и особено при съществуващо преди увреждане на бъбречната функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в малък брой случаи не отговарят на интензивна антибиотична терапия. Ако Диротон се използва от такива пациенти, се препоръчва периодичен мониторинг на броя на левкоцитите и на пациентите трябва да им бъде казано да съобщават за всеки признак на инфекция.

#### Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

#### Раса

Инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим причиняват по-висок риск от ангиоедем при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи пациенти.

Както при другите АСЕ инхибитори, Диротон може да окаже по-слаб ефект за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи пациенти, вероятно поради превалиране на по-нисък ренин при хипертензивна чернокожа популация.

#### Кашлица

Има съобщения за кашлица по време на лечение с АСЕ инхибитори. Характерно за кашлицата е, че тя е непродуктивна, продължителна и преминава след спиране на лечението. Кашлица, индуцирана от АСЕ инхибитори, трябва винаги да се има предвид като част от диференциалната диагноза на кашлицата.

#### Хирургия/анестезия

При пациенти, подлежащи на голяма хирургична операция или по време на анестезия със средства, предизвикващи хипотония, лизиноприл може да блокира вторичното образуване на ангиотензин II след компенсаторно освобождаване на ренин. Ако се появи хипотония и се счита, че тя се дължи на този механизъм, това може да бъде коригирано чрез вливане на течности.

#### Хиперкалиемия

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. Обаче при пациенти с нарушена бъбречна функция, захарен диабет и/или при пациенти приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), както и такива пациенти приемащи лекарства, които повишават серумния калий (напр. хепарин, триметоприм или комбинацията триметоприм/сулфаметоксазол, известен също като ко-тримоксазол и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери), може да възникне хиперкалиемия. Ако едновременното използване на по-горе посочените



средства се счита за уместно, се препоръчва редовно проследяване нивата на серумен калий и бъбречната функция (вж. точка 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. точка 4.5).

#### Литий

Като цяло комбинацията от литий и Диротон не се препоръчва (вж. точка 4.5).

#### Бременност

Не се препоръчва употребата на АСЕ инхибитори по време на бременност. В случаите, когато терапията с АСЕ инхибитори е наложителна, пациентките планиращи да забременеят трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се прекрати незабавно и ако е необходимо да се премине към алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

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

#### Антихипертензивни средства

Комбинирането на лизиноприл с други антихипертензивни средства (напр. глицеролов тринитрат, други нитрати или други вазодилататори) може да доведе до допълнително понижаване на кръвното налягане.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

#### Лекарствени продукти, които могат да повишат риска от ангиоедем

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точка 4.3 и 4.4). Съпътстващата употреба с АСЕ инхибитори: инхибитори на рапамицин (mTOR) (например темсиролимул, сиролимул, еверолимул) или инхибитори на неутрална ендопептидаза (NEP) (напр. рецекадотрил) или тъканен плазминогенен активатор, или вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

#### Диуретици

Когато се прибави диуретик към лечението на пациент, приемащ лизиноприл, антихипертензивният ефект обикновено е адитивен.

Пациентите, които вече са на терапия с диуретици и особено тези от тях, които отскоро приемат диуретици, могат понякога да получат значително понижаване на кръвното налягане при включването на лизиноприл в терапията. Вероятността от симптоматична хипотония при лечение с лизиноприл може да бъде сведена до минимум чрез преустановяване приема на диуретик преди началото на терапията с Диротон (вж. точка 4.2 и 4.4).

Калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи соли, заместители и други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на серумния калий



Въпреки че серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с лизиноприл, може да възникне хиперкалиемия. Употребата на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), хранителни добавки или съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта може да доведе до значително повишение на серумния калий, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция. Трябва също да се внимава, когато лизиноприл се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр. триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на лизиноприл с гореспоменатите лекарства. Ако е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий (вж. точка 4.4).

**Циклоспорин:** При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с циклоспорин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

**Хепарин:** При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с хепарин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

Ако Диротон се приема с калий-несъхраняващ диуретик, диуретично индуцираната хипокалиемия може да се намали.

#### Литий

Обратимо повишаване на серумните литиеви концентрации и токсичност бяха докладвани по време на едновременно прилагане на литий с АСЕ инхибитори. Успоредната употреба на тиазидни диуретици може да повиши риска от литиева токсичност и да я увеличи при употреба на АСЕ инхибитори. Употребата на Диротон с литий не се препоръчва, но ако това е наложително, серумните нива на литий трябва да бъдат внимателно проследявани (вж. точка 4.4).

#### Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) в това число ацетилсалицилова киселина $\geq 3$ g/ден

Когато АСЕ инхибитори се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (т.е. ацетилсалицилова киселина при противовъзпалителни схеми на прилагане, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВС), може да се наблюдава отслабване на антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност, и до повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Комбинацията трябва да се прилага внимателно, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да се хидратират адекватно и трябва да се помисли за проследяване на бъбречната функция след започване на едновременната терапия и периодически след това.

#### Злато

Нитритонидни реакции (симптоми на вазодилатация, включително зачервяване, гадене, замаяност и хипотония, които могат да бъдат много тежки) след инжекционно прилагане на злато (напр. натриев ауротиомалат) са докладвани по-често при пациенти приемащи АСЕ инхибитор.

#### Трициклични антидепресанти/Антипсихотици/Анестетици

Едновременната употреба на известни анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ инхибитори може да доведе до понижаване на кръвното налягане в по-висока степен (вж. точка 4.4).

#### Симпатикомиметици



Симпатикомиметиците могат да редуцират антихипертензивните ефекти на ACE инхибиторите.

#### Антидиабетни лекарствени продукти

Данните от епидемиологични проучвания предполагат, че едновременната употреба на ACE инхибитори и антидиабетни лекарствени продукти (инсулини, орални хипогликемични агенти) могат допълнително да понижат нивата на глюкоза в кръвта с риск от хипогликемия. Този феномен е по-характерен за първите седмици от комбинираното лечение и за пациенти с бъбречно увреждане.

#### Ацетилсалицилова киселина, тромболитици, бета-блокери, нитрати

Диротон може да бъде прилаган успоредно с ацетилсалицилова киселина (в кардиологични дози), тромболитици, бета-блокери и нитрати.

### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Употребата на ACE инхибитори не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ACE инхибитори е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните доказателства по отношение риска от тератогенност, в резултат от употребата на ACE инхибитори, по време на първия триместър на бременността не са убедителни; въпреки това слабо повишение на риска не може да се изключи. Освен ако продължителната терапия с ACE инхибитор не се счита за жизнено важна, пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с доказан профил на безопасност по време на бременност.

Когато се диагностицира бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да се преустанови незабавно и, ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на ACE инхибитор през второто и третото тримесечие индуцира фетотоксичност при човека (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (вж. точка 5.3).

В случай на експозиция на ACE инхибитори през второто тримесечие на бременността се препоръчва изследване с ултразвук на бъбречната функция и черепа. Кърмачетата, чиито майки са приемали ACE инхибитори, трябва да се наблюдават внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Кърмене

Тъй като няма информация относно употребата на Диротон по време на кърмене, приложението на Диротон не се препоръчва, и трябва да се използва алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено докато се кърми новородено или недоносено кърмаче.

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

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 ACE инхибитори със следната честота: *много често* ( $\geq 1/10$ ), *често* ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), *нечесто* ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), *редки* ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$ ), *много редки* ( $< 1/10\,000$ ) включително изолирани съобщения, с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| Система орган клас                            | Често                 | Нечесто                                                    | Редки                                                            | Много редки                                                                                                                                      | С неизвестна честота                   |
|-----------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i> |                       |                                                            | понижаване на хемоглобина, понижаване на хематокрита             | потискане на костния мозък, анемия, тромбоцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза (вж. точка 4.4), хемолитична анемия, лимфаденопатия |                                        |
| <i>Нарушения на имунната система</i>          |                       |                                                            |                                                                  | автоимунно заболяване                                                                                                                            | анафилактична/анафилактикоидна реакция |
| <i>Нарушения на ендокринната система</i>      |                       |                                                            | синдром на неподходяща секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) |                                                                                                                                                  |                                        |
| <i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>   |                       |                                                            |                                                                  | хипогликемия                                                                                                                                     |                                        |
| <i>Психични нарушения</i>                     |                       | промени в настроението, разстройство на съня, халюцинации  | психично объркване                                               |                                                                                                                                                  | депресивен симптом                     |
| <i>Нарушения на нервната система</i>          | замаяност, главоболие | парестезии, вертиго, нарушения във вкуса                   | паросмия (обонятелни нарушения)                                  |                                                                                                                                                  | синкоп                                 |
| <i>Сърдечни нарушения</i>                     |                       | миокарден инфаркт, вероятно вторичен на изразена хипотония |                                                                  |                                                                                                                                                  |                                        |



| Система орган клас                             | Чести                                | Нечести                                                                                                                        | Редки                                                                                                                 | Много редки                                                                                                               | С неизвестна честота |
|------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|                                                |                                      | при високо рискови пациенти (вж. точка 4.4), палпитации, тахикардия                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                                           |                      |
| Съдови нарушения                               | ортостатични ефекти (вкл. хипотония) | мозъчно-съдов инцидент, вероятно вторичен на изразена хипотония при високо рискови пациенти (вж. точка 4.4), феномен на Рейно. |                                                                                                                       |                                                                                                                           |                      |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | кашлица                              | ринит                                                                                                                          |                                                                                                                       | бронхоспазъм, синусит, алергичен алвеолит, еозинофилна пневмония                                                          |                      |
| Стомашно-чревни нарушения                      | диария, повръщане                    | гадене, коремна болка, нарушено храносмилане                                                                                   | сухота в устата                                                                                                       | панкреатит, чревен ангиоедем                                                                                              |                      |
| Хепатобилиарни нарушения                       |                                      |                                                                                                                                |                                                                                                                       | хепатит, протичащ с цитолиза или с холестаза, жълтеница, чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4).                      |                      |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан*        |                                      | обрив, прурит                                                                                                                  | уртикария, алоpecia, псориазис, свръхчувствителност/ангионевротичен оток: ангионевротичен оток на лицето, крайниците, | изпотяване, пемфигус, токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе, кожна псевдолимфома |                      |



| Система орган клас                                        | Чести               | Нечести                                                                                                          | Редки                                                  | Много редки     | С неизвестна честота |
|-----------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|
|                                                           |                     |                                                                                                                  | устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4) |                 |                      |
| <i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>          | бъбречна дисфункция |                                                                                                                  | уремия, остра бъбречна недостатъчност                  | олигурия/анурия |                      |
| <i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i> |                     | импотентност                                                                                                     | гинекомастия                                           |                 |                      |
| <i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>   |                     | умора, астения                                                                                                   |                                                        |                 |                      |
| <i>Изследвания</i>                                        |                     | повишаване на кръвната урея, повишаване на серумния креатинин, повишаване на чернодробните ензими, хиперкалиемия | повишаване на серумния билирубин, хипонатриемия        |                 |                      |

\* Съобщавани са случаи на 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.

#### Педиатрична популация

Профилът на безопасност основан на проведени клинични проучвания предполага добра поносимост на лизиноприл от хипертензивни педиатрични пациенти и е съпоставим с профила на безопасност при възрастни.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1008 София, тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)



#### 4.9. Предозиране

Има ограничени данни относно предозирането при хора. Симптомите, свързани с предозиране с АСЕ инхибитори, могат да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентиляция, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяност, безпокойство и кашлица.

Препоръчителното лечение при предозиране е интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. При възникване на хипотония, пациентът трябва да се постави в шоково положение. Ако е възможно, може да също да се обмисли лечение с инфузия на ангиотензин II и/или интравенозни катехоламини. Ако лекарството е погълнато наскоро, вземете мерки за елиминиране на лизиноприл (напр. повръщане, стомашна промивка, прилагане на абсорбенти и натриев сулфат). Лизиноприл може да се елиминира от общата циркулация чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). Поставяне на пейсмейкър е показано при брадикардия, резистентна към лечението. Трябва често да се проследяват жизнените показатели, серумните електролити и концентрацията на креатинин.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи на системата ренин-ангиотензин, АСЕ инхибитори, самостоятелно, АТС код: C09AA03

##### Механизъм на действие

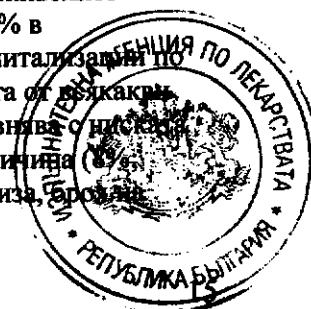
Лизиноприл е пептидил дипептидазен инхибитор. Той инхибира ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ), който катализира превръщането на ангиотензин I във вазоконстрикторен пептид ангиотензин II. Ангиотензин II също стимулира секрецията на алдостерон от надбъбречната кора. Инхибирането на АСЕ води до намаляване 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.

##### Фармакодинамични ефекти

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.

##### Клинична ефикасност и безопасност

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 всякаква причина и сърдечно-съдовите хоспитализации ( $p=0,036$ ) когато се сравнява с ниска доза. Наблюдавани са намаление на риска за смъртност по всякаква причина ( $p=0,128$ ) и сърдечно-съдова смъртност (10%;  $p=0,073$ ). В post-hoc анализа, броят 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 потискането на ACE, 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 вазодилатор, повишената честота на хипотония и бъбречна дисфункция се наблюдават при лечение с лизиноприл, но това не е свързано със съответно покачване на смъртността.

В двойно сляпо, рандомизирано, многоцентрово проучване, което сравнява лизиноприл с блокер на калциевите канали, 335 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 ( $HbA_{1c}$ ).

*Ренин-ангиотензиновата система (RAS) – активни вещества*

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.



ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи.

VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия. Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията.

Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсулът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

#### Педиатрична популация

В клинично проучване, включващо 115 педиатрични пациенти с хипертония на възраст 6-16 години, от които пациенти с телесно тегло по-ниско от 50 kg са получавали 0,625 mg, 2,5 mg или 20 mg лизиноприл веднъж дневно, а пациентите с телесно тегло 50 kg или повече са получавали 1,25 mg, 5 mg или 40 mg лизиноприл веднъж дневно. В края на 2-рата седмица, лизиноприл приложен веднъж дневно е понижил кръвното налягане по дозозависим начин с последователна антихипертензивна ефикасност демонстрирана при дози по-високи от 1,25 mg.

Този ефект е потвърден при фазата на оттегляне, където диастоличното налягане се е повишило с около 9 mm Hg повече при пациенти рандомизирани на плацебо в сравнение с тези рандомизирани на средни и високи дози лизиноприл. Дозозависимият антихипертензивен ефект на лизиноприл показва последователност при различни демографски подгрупи: възраст, Tanner-етап, пол и раса.

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

Лизиноприл е орално активен несулфхидрил-съдържащ ACE инхибитор.

#### Абсорбция

При орално приложение на лизиноприл, максималната плазмена концентрация достига максимум след около 7 часа, въпреки че се наблюдава тенденция за малко закъснение на времето за достигане на максимална плазмена концентрация при пациенти с остър миокарден инфаркт. Оценката на уринната екскреция показва, че средната абсорбционна фракция на лизиноприл е приблизително 25% с вариация между пациентите от 6-60% при всички тествани дози (5-80 mg). Абсолютната бионаличност е редуцирана приблизително 16% при пациенти със сърдечна недостатъчност. Абсорбцията на лизиноприл не се повлиява от приема на храна.

#### Разпределение



Лизиноприл не се свързва с плазмените протеини, различни от циркулиращия ангиотензин конвертиращ ензим (АСЕ). Проучвания върху плъхове са показали, че лизиноприл преминава кръвно-мозъчната бариера.

#### Елиминиране

Лизиноприл не се метаболизира и се екскретира напълно непроменен с урината. При многократно дозиране ефективният плазмен полуживот на лизиноприл е 12,6 часа. Клирънсът на лизиноприл при здрави пациенти е около 50 ml/min. Плазмената концентрация показва удължена терминална фаза, което не влияе върху кумулацията на лекарството. Тази терминална фаза вероятно показва насищане при свързване с АСЕ и не е дозозависима.

#### 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 гломерулна филтрация спадне под 30 ml/min. При лека до средна степен на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-80 ml/min) средната AUC се повишава само с 13%. Докато 4,5-кратното 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 (повишение на AUC средно с 125%), но имат намалена абсорбция с около 16% в сравнение със здравите.

#### Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на лизиноприл е проучван при 29 педиатрични антихипертензивни пациенти на възраст между 6 и 16 години, с GFR над 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. След дози от 0,1 до 0,2 mg/kg, пикът на *steady state* плазмената концентрация на лизиноприл се установи в рамките на 6 часа, а увеличената абсорбция базирана на уринарното възстановяване е около 28%.

Тези стойности са подобни на онези получени вече при възрастни пациенти. Стойностите на AUC и C<sub>max</sub> при деца в това проучване са съпоставими с онези наблюдавани при възрастни.

#### Старческа възраст

По-възрастните пациенти имат по-високи нива и по-високи стойности за площта под кривата (увеличение около 60%) в сравнение с по-млади.

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

Предклиничните данни не предоставят по-специална информация при хора въз основа на конвенционални проучвания върху общата фармакология, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал. Изпитванията на ангиотензин-конвертиращия ензим показват нежелани ефекти върху късните стадии на развитие на плода, което води до смърт на плода и конгенитални ефекти, в частност



засягащи черепа. Докладвани са случаи на фетотоксичност, интраутеринна растежна ретардация и отворен дуктус артериозус. Тези аномалии в развитието са в резултат на директното въздействие на АСЕ инхибиторите върху феталната ренин-ангиотензинова система и в резултат на исхемия при майчина хипотония и намален приток на кръв, кислород/хранителни вещества през плацентата към плода.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Магнезиев стеарат,  
талк,  
манитол,  
царевично нишесте,  
калциев хидрогенфосфат дихидрат.

### **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3. Срок на годност**

3 години.

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

Няма специални условия на съхранение.

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

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

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

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

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

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest, Унгария

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Диротон таблетки 5 mg per. №: 20020478  
Диротон таблетки 10 mg per. №: 20020479  
Диротон таблетки 20 mg per. №: 20020480



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

Дата на първо разрешаване: 14.06.2002 (в България)

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 29.08.2007

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

