

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. TIBBİ FARMASÖTİK ÜRÜNÜN ADI

Sinopryl 20 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF TERKİBİ

Her tablette 20 mg lisinopril bulunur.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Tablet.

4. KLİNİK BİLGİLER

4.1 Terapötik endikasyonu

- **Hipertansiyon:** Sinopryl, esansiyel ve renovasküler hipertansiyonun her evresinde endikedir. Tek başına ya da diğer antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanılabilir.
- **Kalp yetmezliği:** Sinopryl, diüretik ve dijitale yeterli yanıt alınamayan hastalarda ek tedavi olarak endikedir.
- **Akut miyokard enfarktüsü:** Sinopryl, akut miyokard enfarktüsü geçiren ve hemodinamik açıdan stabil olan hastalarda, sol ventrikül disfonksiyonunun ya da kalp yetmezliğinin gelişmesini önlemek ve sürviyi yaşam süresini uzatmak için kullanılır. Tedaviye ilk 24 saat içinde başlanmalı ve diğer standart tedavilerle (trombolitik ilaçlar, asetilsalisilik asit ve beta-blokerler gibi) birlikte yürütülmelidir.

4.2 Pozoloji ve kullanım şekli

Mide muhtevası, lisinoprilin emilimini etkilemediğinden, yemeklerden önce, yemek arasında ya da yemeklerden sonra alınabilir. Günde tek doz olarak verilmelidir.

Hipertansiyon

Diüretik tedavisi görmeyen hastalar: Komplikasyonsuz esansiyel hipertansiyonu olan ve diüretik kullanmayan hastalarda, genellikle önerilen başlangıç dozu, günde bir kerede alınmak üzere 10 mg'dır. Alınan yanıtı göre doz ayarlaması yapılmalıdır. Sinopryl'in antihipertansif etkisi, özellikle 10 mg kullanıldığında, doz alındıktan sonraki 24 saatin sonuna doğru azalabilir. Bu durum, 24 saatin sonuna doğru kan basıncı ölçülerek saptanmalı ve gerekirse doz arttırılmalıdır. Ortalama doz bir defada alınmak üzere günde 20-40 mg arasındadır. Kan basıncında yeterli yanıt alınmazsa, Sinopryl tedavisine düşük dozda bir diüretik ilave edilebilir. 12.5 mg hidroklorotiyazidin aditif etki sağladığı gösterilmiştir. Tedaviye diüretik eklendikten sonra Sinopryl dozunu azaltmak mümkün olabilir.

Uzun süreli ve kontrollü klinik çalışmalarda kullanılan en yüksek doz 80 mg'dır.

Diüretik tedavisi gören hastalar: Özellikle diüretik alan hastaların tedavisine Sinopryl eklendiğinde, semptomatik hipotansiyon ortaya çıkabilir. Bu hasta grubunda, hipovolemi ve hiponatremi söz konusu olabileceğinden, tedaviye Sinopryl eklenirken dikkatli olunmalıdır. Mümkünse, Sinopryl tedavisine başlamadan 2-3 gün önce, diüretik tedavisine son verilmelidir. Sinopryl dozu, kan basıncında alınan yanıtı göre ayarlanmalıdır. Kan basıncında yeterli düşme sağlanamazsa, diüretik tedavisi yukarıda belirtildiği şekilde yeniden uygulanabilir.

Diüretik tedavisinin kesilemeyeceği hastalarda, Sinopryl'e 2.5-5 mg dozunda başlanmalı; ilaç verildikten sonra hasta en az iki saat gözetim altında tutulmalı ve kan basıncı sabit bir değere ulaştıktan sonra, bir saat daha gözetim sürdürülmelidir. İdame dozu ise alınan yanıtı göre saptanmalıdır. Gerekli durumlarda, diüretik tedavisi yeniden düzenlenmelidir.

Böbrek yetmezliğinde doz düzenlemesi: Böbrek yetmezliği olan hastalarda Sinopryl tedavisine aşağıdaki tabloda belirtilen dozlarla başlanmalı ve kan basıncında yeterli kontrol sağlanan kadar doz dereceli olarak günde en fazla 40 mg'a kadar arttırılmalıdır.

Böbreklerin durumu	Kreatinin klerensi (ml/dakika)	Başlangıç dozu (mg/gün)
Normal ya da hafif yetmezlik	>30 (ya da serum kreatinin < 3 mg/dl)	5-10 mg
Orta-ağır yetmezlik	≥10≤30 (ya da serum kreatinin ≥3 mg/dl)	2.5-5
Diyaliz hastaları*	<10	2.5*

*Doz ve/veya uygulama sıklığı, tedavide alınan yanıtı göre ayarlanır.

Konjestif Kalp Yetmezliği

Diüretik ve/veya dijital tedavisiyle kontrol altına alınamayan hastaların tedavisine, Sinopryl (başlangıç dozu günde 2.5 mg) eklenebilir. Genellikle Sinopryl'in etkili dozu, günde bir defada verilmek üzere 5-20 mg'dır.

Özellikle kan basıncı düşük (sistolik kan basıncı <100 mmHg) konjestif kalp yetmezlikli hastalarda ilk doz tıbbi gözetim altında verilmelidir. Kan basıncındaki en yüksek azalma, dozun verilmesinden 6-8 saat kadar sonra görülür. Kan basıncı stabil hale gelene kadar gözetim sürdürülmelidir. Hipotansiyona katkısı bulunabileceğinden, mümkünse diüretik dozu azaltılmalıdır. İlk Sinopryl dozunda hipotansiyon ortaya çıkması, hipotansiyonun düzeltilmesinden sonra doz ayarlamasının dikkatle yapılmasına engel değildir.

Kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği ya da hiponatremili hastalarda doz ayarlaması:

Hiponatremisi ($\text{Na}^+ < 130 \text{ mEq/l}$) ya da orta-ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi $\leq 30 \text{ ml/dakika}$ ya da serum kreatinini $> 3 \text{ mg/dl}$) olan kalp yetmezlikli hastalarda, Sinopryl tedavisine günde 2.5 mg ile yakın kontrol altında başlanmalıdır.

Akut Miyokard Enfarktüsü

Hemodinamik açıdan stabil olan hastalarda, akut miyokard enfarktüsü semptomlarının başlamasından sonraki ilk 24 saat içinde ilk doz olarak 5 mg 24 saat sonra tekrar 5 mg, 48 saat sonra 10 mg verilir ve daha sonra günde 10 mg ile tedaviye devam edilir.

Sistolik kan basıncı 120 mmHg ya da daha düşük olan hastalarda tedaviye başlanırken ya da enfarktüsten sonraki ilk 3 gün içinde günde 2.5 mg kullanılmalıdır. Günde 5 mg ile idame

tedavisi sürdürülürken hipotansiyon (sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg) görülen hastalarda, doz geçici olarak günde 2.5 mg'a düşürülür. Sistolik kan basıncının bir saatten daha uzun bir süre 90 mmHg'nin altında kalması durumunda Sinopryl tedavisi kesilmelidir.

Böbrek yetmezliği bulunan miyokard enfarktüsü hastalarda doz ayarlaması: Ağır böbrek yetmezliği olan akut miyokard enfarktüsü hastalarda doz önerisi yapabilmek için yeterli bilgi yoktur. Serum kreatinin konsantrasyonu 2 mg/dl'nin üzerinde olduğu böbrek yetmezliği bulunan akut miyokard enfarktüsü hastalarda Sinopryl tedavisine başlarken dikkatli olunmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Sinopryl, preparatın bileşimindeki herhangi bir maddeye aşırı duyarlılığı olan ya da daha önce bir ADCE inhibitörüyle tedavi sırasında anjiyörotik ödem görülen hastalarda ve gebe kadınlarda kontrendikedir.

4.4 Özel uyarılar ve özel kullanım tedbirleri

Aşırı duyarlılık/Anjiyörotik ödem: Lisinoprilin de içinde bulunduğu ADCE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda çok ender olarak, yüz, dudak, dil, glottis, larinks ya da ekstremitelerde ödem görülmüştür. Ödem görülen hastalarda, Sinopryl tedavisi hemen kesilmeli ve hasta, ödem tümüyle çözülene kadar gözetim altında tutulmalıdır. Yüz ve dudaklarda oluşan ödemler, herhangi bir tedavi gerektirmeden çözülsün de, antihistaminiklerin semptomların hafifletilmesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Larinks ödemi ve/veya şokla birlikte görülen anjiyoödem, yaşamsal bir tehlike oluşturabilir. Dil, glottis ya da larinksde de ödem varsa, solunum yollarında obstrüksiyon ortaya çıkabileceğinden, hemen subkutan olarak 0.3-0.5 ml 1/1000'lik adrenalin verilir ve diğer gerekli tedavi yöntemlerine başvurulur.

ADCE inhibitörü kullanan böbrek yetmezlikli hastalarda, diyaliz sırasında yüksek geçirgenlikli membran (AN69 gibi) kullanıldığında, anafilaktoid reaksiyonların görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. Bu tür hastalarda farklı bir membran ya da ADCE inhibitörü dışındaki başka bir gruptan antihipertansif kullanılmalıdır.

Hipotansiyon: Komplikasyonsuz hipertansiyonu olan hastaların tedavisinde semptomatik hipotansiyon ender olarak görülebilir. Diüretik tedavisi, tuz kısıtlaması, diyaliz, ishal ya da kusmaya bağlı olarak hipovolemi gelişmiş hastalara lisinopril verildiğinde hipotansiyon daha sık görülür.

Kalp yetmezliğinin ağırlığı, dolayısıyla da yüksek doz diüretik kullanımı, tuz kaybı (hiponatremi) ya da fonksiyonel böbrek hastalıkları, hipotansiyon görülme olasılığını artırır.

Bu hastalarda Sinopryl tedavisine hekim gözetiminde başlanmalı ve her Sinopryl ve/veya diüretik dozu ayarlanırken hasta gözetim altında tutulmalıdır. Aynı önlemler, kardiyomiyopatisi ya da iskemik serebropatisi olan hastalarda da, ani bir kan basıncı düşmesi miyokard enfarktüsüne ya da serebrovasküler bir olaya neden olabileceğinden, dikkate alınmalıdır.

Hipotansiyon görüldüğünde, hasta yatırılmalı ve gerekiyorsa intravenöz sıvı perfüzyonu yapılmalıdır. Geçici bir hipotansiyonun görülmesi, tedavinin sürdürülmesi açısından bir kontrendikasyon oluşturmaz; damar içi sıvı perfüzyonu yapıldıktan sonra tedavi yeniden sürdürülür.

Normal ya da düşük arteriyel kan basıncı ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalara Sinopryl verildiğinde, sistemik arteriyel kan basıncında bir miktar daha düşme görülebilir. Bu beklenen bir sonuçtur ve semptomatik hipotansiyon ortaya çıkmadıkça, tedavinin kesilmesini gerektirmez.

Hipotansiyon kronikleşirse, Sinopryl'in dozunu azaltmak ya da tedaviyi kesmek gerekebilir.

Sistolik kan basıncı 100 mmHg ya da daha düşük olan veya kardiyojenik şokta olan akut miyokard enfarktüsü hastalarda, vazodilatör ilaçlar hemodinamik durumun daha fazla bozulmasına yol açabileceğinden, bu durumdaki akut miyokard enfarktüsü hastalarda Sinopryl tedavisine başlanmamalıdır.

Lökopeni/Nötropeni/Agranülositoz: ADCE inhibitörlerinin, başta, özellikle kollajenazın eşlik ettiği, böbrek yetmezliği olan hastalar olmak üzere, bazı hastalarda agranülositoz ve diğer kan tablosu bozukluklarına neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, böbrek ve kolajen damar hastalığı olan hastalarda, düzenli olarak lökosit sayımı yapılması önerilir.

Karaciğer yetmezliği: Mekanizması bilinmemekle birlikte, ADCE inhibitörlerinin nadiren kolestatik sarılık ile başlayan ve fulminan hepatik nekroza ilerleyen bir sendroma yol açabilecekleri bildirildiğinden, sarılık ya da karaciğer enzimlerinde belirgin bir yükselme görülen hastalarda ADCE inhibitörü tedavisi kesilmelidir.

Böbrek fonksiyonlarının bozulması: Böbrek fonksiyonları renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesine bağlı olan ağır konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda, ADCE inhibitörleri, oligüri ve/veya progresif azotemi ve nadiren akut böbrek yetmezliğine neden olabilir.

Tek ya da çift taraflı böbrek arterlerinde stenoz olan hastaların bazılarında, ADCE inhibitörleriyle tedavi sırasında, tedavinin kesilmesiyle düzelen, üre ve serum kreatininde artış saptanmıştır. Bu tabloya, böbrek yetmezliği olan hastalarda daha sık rastlanır. Bu tür hastalarda, tedavinin ilk haftalarında böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir.

Saptanabilen bir renovasküler bozukluğu olmayan hipertansiyonlu ya da kalp yetmezlikli hastaların bazılarında da, lisinopril özellikle bir diüretik ile birlikte kullanıldığında, kan üre ve serum kreatinin düzeyinde hafif ve geçici bir yükselme görülebilir. Ancak, bu durum daha çok, önceden böbrek bozukluğu olan hastalarda ortaya çıkar. Bu durumda, diüretik ve/veya Sinopryl'in dozu azaltılır ya da tedavi kesilir.

Böbrek disfonksiyonu (serum kreatinini düzeyi >2 mg/dl) bulunan akut miyokard enfarktüsü hastalarda Sinopryl tedavisine başlanmamalıdır. Sinopryl tedavisi sırasında böbrek disfonksiyonu ortaya çıkarsa (serum kreatininin düzeyinin 3 mg/dl'nin üzerine ya da tedavi öncesi değerinin iki katına çıkması), Sinopryl tedavisi kesilmelidir.

Serum potasyum düzeyi: Klinik araştırmalarda serum potasyum düzeyi genellikle normal sınırlar içinde kalmışsa da, hipertansif hastaların %2.2'sinde, konjestif kalp yetmezliği olan hastaların ise %4.8'inde hiperkalemi ($K^+ > 5.7$ mEq/l) görülmüş, hipertansif hastaların %0.1'inde, kalp yetmezlikli hastaların %0.6'sında, miyokard enfarktüsü hastaların %0.1'inde tedavinin kesilmesine neden olmuştur. Hiperkalemi gelişmesine neden olan risk faktörlerinin başında, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, spironolakton, triamteren, amilorit gibi potasyum tutan diüretiklerin, potasyum preparatlarının ya da potasyum içeren tuz bileşiklerinin tedavide birlikte kullanılması gelir. Bu sözü edilen preparatlarla birlikte Sinopryl kullanılması gerekiyorsa, hastanın serum potasyum düzeyi sık sık kontrol

edilmelidir. Potasyum kaybına neden olan bir diüretik ile birlikte Sinopryl kullanıldığında, diüretiğe bağlı hipokalemi düzelme görülebilir.

Öksürük: Endojen bradikininin yıkımının inhibisyonuna bağlı olarak, tüm ADCE inhibitörlerinin tedavinin kesilmesiyle düzelen, kuru bir öksürüğe neden olduğu bildirilmiştir. Bu durum, öksürüğün ayırıcı tanısında göz önüne alınmalıdır.

Ameliyat ve anestezi: Büyük bir ameliyata alınan ya da ameliyat sırasında hipotansiyona yol açan bir anestezi kullanılan hastalarda, lisinopril anjiyotensin II yapımını engelleyerek hipotansiyona neden olabilir. İntravenöz sıvı infüzyonu ile bu hipotansiyon önenebilir.

Yaşlılarda kullanım: Klinik araştırmalarda, Sinopryl'in etkinlik ve güvenilirlik profilinde, yaşa bağlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak, böbrek fonksiyonlarında azalma görülen yaşlı hastalarda, "Böbrek yetmezliğinde doz düzenlemesi" başlıklı bölüme bakılarak, Sinopryl'in başlangıç dozunun saptanması önerilir. Daha sonra kan basıncında alınan sonuçlara göre en uygun doz saptanabilir.

Çocuklarda kullanım: Sinopryl'in çocuklarda güvenilirliği araştırılmamıştır.

4.5 Diğer ilaçlarla etkileşim ve diğer etkileşim türleri

Beta-blokerler ve diüretikler gibi diğer antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanıldığında, antihipertansif etki güçlenebilir. Sinopryl, tiazid grubu diüretiklere bağlı hipokalemi ve hiperürisemi riskini en alt düzeye indirir.

İndometazin, Sinopryl'in antihipertansif etkisini azaltabilir. Lisinopril, böbrek fonksiyonları kısıtlanmış ve nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanan hastalarda böbrek fonksiyonlarının daha da kısıtlanmasına neden olabilir.

ADCE inhibitörleri, insülin ve oral yoldan kullanılan antidiyabetik ilaçların hipoglisemik etkisini güçlendirebilir.

Lisinopril, lityumun atılımını azaltabileceğinden, lityum preparatı kullanan hastalarda serum lityum düzeyinin izlenmesi önerilir.

Lisinopril, nitrat preparatları ve/veya digoksin ile birlikte kullanıldığında, klinik açıdan anlamlı bir etkileşim görülmemiştir. Propranolol ya da hidroklorotiyazid ile birlikte kullanıldığında, klinik olarak önemli herhangi bir farmakokinetik etkileşim saptanmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyonda kullanım

Gebelik kategorisi: D

Gebelikte ADE inhibitörlerinin kullanımının fetal ve neonatal morbidite ve ölüme yol açabileceğine ilişkin literatürde onlarca vaka bildirilmiştir.

Gebeliğin ilk trimesterinde kullanılması doğum anomalilerinin oluşmasını arttıran bir risk faktörüdür. Bu nedenle, gebelik saptandıktan sonra, en kısa zamanda ADE inhibitörü tedavisi kesilmeli ve fetüsün gelişimi takip edilmelidir. Hamile kalmayı planlayan hastalara ADE inhibitörleri verilmemelidir. Doğurganlık çağındaki kadın hastalar ADE inhibitörlerinin riskleri konusunda uyarılmalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterde ADE inhibitörü kullanan annelerin yenidoğan bebeklerinde hipotansiyon, böbrek yetmezliği, hiperkalemi ve/veya kafatası kemikleşmesinde bozukluklar bildirilmiştir. Muhtemelen fetüste böbrek fonksiyonlarının azalması sonucu annede

oligohidramnios, buna bağlı olarak ekstremelerde kontraktürler, kraniyofasiyal deformasyonlar, ve hipoplastik akciğer gelişmesi görülebilir .ve hatta fetüsün ölümüne yol açabilir.

Lisinoprilin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlarda anne sütüne geçtiği bilinmektedir bu nedenle emziren annelerde kullanılması önerilmez. Birçok ilaç anne sütüne geçtiğinden, ilacın anne açısından yararları göz önüne alınarak emzirmeye ya da Sinopryl tedavisine son verilmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanmaya etkisi

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Sinopryl tedavisi sırasında, özellikle riskli hastalarda hipotansiyon görülebilir (“Uyarılar/Önlemler” bölümüne bakınız).

Çok ender olarak anjiyonörotik ödem ve diğer aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir.

Baş dönmesi, başağrısı, diyare, öksürük, bulantı ve halsizlik en sık görülen yan etkilerdir. Deri döküntüsü ve asteni daha seyrek görülür.

Ender görülen yan etkiler:

Kardiyovasküler sistem: Yüksek riskli hastalarda, muhtemelen şiddetli hipotansiyona bağlı olarak miyokard enfarktüsü, ya da serebrovasküler olaylar (Uyarılar/önlemler bölümüne bakınız), çarpıntı, taşikardi. Kardiyak arrest, aritmi, çarpıntı, geçici iskemik atak, paroksizmal noktürnal dispne, ortostatik hipotansiyon, periferik ödem, vaskülit nadiren bildirilmiştir.

Sindirim sistemi: Karın ağrısı, hazımsızlık, ağız kuruluğu, hepatit, sarılık, pankreatit, kusma.

Sinir sistemi: Konfüzyon, parestezi, vertigo, diğer ADCE inhibitörlerinde olduğu gibi tat duyusu bozuklukları ve uyku düzensizliği görülebilir. İnme, ataksi, hafıza kaybı, tremor, parestezi, periferik nöropati, insomni, somnolans, hipersomnia, iritabilite ve sinirlilik bildirilmiştir.

Solunum sistemi: Bronkospazm, rinit, sinüzit. hemoptizi, eozinofilik pnömoni, plevral efüzyon, ortopne, epistaksis, larenjit ve farengiyal ağrı bildirilmiştir.

Deri: Alopesi, terleme, kaşınma, ürtiker, psoriasis, pemfigus, toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu ve eritema multiforme.

Ürogenital sistem: Empotans, oligüri/anüri, akut böbrek yetmezliği, böbrek disfonksiyonu, üremi.

Ateş, vaskülit, miyalji, artralji/artrit, ANA pozitifliği, sedimentasyon hızlanması, eozinofili ve lökositozun eşlik edebildiği bir semptom kompleksi bildirilmiştir.

Laboratuvar test sonuçları: Standart laboratuvar testlerinde değişme ender olarak görülebilir. Üre, serum kreatinin, karaciğer enzimleri ve serum bilirubin düzeyindeki yükselmeler genellikle lisinopril tedavisinin kesilmesiyle düzelir.

Anemi ve/veya trombositopeni ve/veya lökopeni, ender olarak agranülositoz bildirilmiştir. Aneminin altında yatan başka bir neden yoksa, hemoglobin ve hematokrit düzeyindeki küçük azalmalar klinik açıdan önemli değildir.

Hiperkalemi ve hiponatremi görülebilir.

4.9 Doz aşımı

Doz aşımı durumunda hipotansiyon, elektrolit dengesizliği ve böbrek yetmezliği görülebilir. Doz aşımından sonra hasta yakından gözlenmelidir. Doz aşımı semptomlarının cinsine ve şiddetine uygun terapötik önlemler alınmalıdır. Emilimini azaltacak ve atılımını hızlandıracak yöntemler uygulanmalıdır. Şiddetli hipotansiyon görülürse hasta yatırılmalı ve intravenöz yoldan serum fizyolojik infüzyonu yapılmalıdır. Lisinoprilin kandan hemodiyaliz ile uzaklaştırılması mümkündür.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ATC kodu: C09A A03

Lisinopril, oral yoldan kullanılan, uzun etkili bir angiotensin dönüştürücü enzim (ADCE) inhibitörüdür.

Bir peptidil dipeptidaz olan ADCE, angiotensin I'in angiotensin II'ye dönüşmesini katalize eder. Angiotensin II, güçlü bir vazokonstriktör olmanın yanında, adrenal korteksten aldosteron salgılanmasını da sağlar. ADCE'nin inhibe edilmesi, angiotensin II'nin plazma düzeyinin düşmesine neden olur. Böylece angiotensin II'ye bağlı vazopresör aktivite ve aldosteron salgılanması azalır.

Lisinoprilin arter basıncını, en önemli rolü kan basıncının düzenlenmesi olan renin-angiotensin-aldosteron sistemini baskılayarak düşürdüğü sanılmaktadır. Lisinopril, renin düzeyi düşük hipertansiyonlu hastalarda da kan basıncını düşürür.

Hipertansif hastalara lisinopril verildiğinde, taşikardiye neden olmadan kan basıncında düşüş sağlanır. Özellikle hipovolemisi ve/veya sodyum kaybı olan hastalarda beklenmesine rağmen, semptomatik postural hipotansiyon genellikle görülmez.

Oral olarak verilen tek bir doz lisinopril, antihipertansif etkisini hastaların çoğunda ilk bir saat içinde gösterir. Kan basıncının en düşük değerine ise 6 saat sonra ulaşılır.

Bazı hastalarda kan basıncının optimum değerlere düşmesi 2-4 hafta sürebilir. Önerilen dozda ve günde bir kez alınan lisinoprilin antihipertansif etkisi 24 saat sürer. Lisinopril tedavisi aniden kesildiğinde, kan basıncında ani bir artış ya da tedavi öncesi değerlerin üzerine yükselme göstermez.

Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda yapılan hemodinamik çalışmalar, kan basıncı düşmesinin, periferik arter direncinin azalmasıyla birlikte seyrettiğini ve bundan kalp hızı ve debisinin etkilenmediğini göstermiştir.

Konjestif kalp yetmezliği olan ve dijital ve/veya diüretik tedavisi gören hastalara lisinopril verildiğinde, pulmoner kapiler kama (wedge) basıncı, sistemik vasküler direnç ve kan basıncı düşmekte, kalp hızında herhangi bir artış görülmeden kalp debisinde artış meydana gelmektedir. Yapılan araştırmalarda, dijital ve/veya diüretik tedavisine ilave edilen lisinoprilin, konjestif kalp yetmezliğine bağlı ödem, raller, paroksizmal noktürnal dispne ve juguler dolgunluk, ortopne, üçüncü kalp sesi belirtilerinde azalma, egzersiz toleransında düzelme sağladığı görülmüştür. New York Sağlık Birliği (NYHA) sınıflandırmasına göre III ve IV'üncü gruba giren hasta sayısında da azalma sağlanmıştır. Bu sonuçlar, uzun süreli tedaviler sırasında da görülür.

Akut miyokard enfarktüsü geçiren hemodinamik açıdan stabil hastaların standart tedavilerine ilk 24 saat içinde lisinopril eklendiğinde, lisinopril kullanılmayan hastalara göre ölüm riskinde azalma olduğu saptanmıştır.

Lisinopril, yaşlı hastalarda ve diğer konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, günlük 5-20 mg olarak uygulandığında aynı oranda etkilidir ve iyi tolere edilir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Lisinopril, oral olarak alındıktan yaklaşık 6-8 saat sonra en yüksek serum konsantrasyonlarına ulaşır. Serum konsantrasyonunun düşmesi sırasında, ilaç birikimine neden olmayan uzun bir son aşama görülür. Bu uzun süreli son aşama doza bağlı değildir ve muhtemelen ADCE'ye bağlanmanın doymuş olmasından kaynaklanmaktadır. Lisinopril, diğer plazma proteinlerine bağlanmaz ve metabolize olmadan tümüyle idrarla atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, glomerül filtrasyon hızı dakikada 30 ml'nin altına düşmediği sürece, lisinoprilin yarılanma süresi fazla değişikliğe uğramaz. Böbrek yetmezliği bu sınırı aştığı zaman, lisinoprilin düzeyi yükselir, en yüksek ve sabit serum düzeylerine ulaşmak için gerekli süre uzar.

İdrarla atılan lisinopril miktarının yardımıyla, ilacın yaklaşık %25'inin emildiği saptanmıştır. Lisinoprilin aç ya da tok karnına alınması, emilimini etkilemez. Yinelenen dozlardan sonra efektif birikim yarılanma süresi 12 saattir.

Sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalar, lisinoprilin kan-beyin bariyerini çok az aşabildiğini ve uzun süreli kullanımda herhangi bir dokuda birikim yapmadığını göstermiştir. Radyoaktif ¹⁴C ile işaretlenmiş lisinoprilin sıçanlarda süte ve plasentaya geçtiği, ancak fetüse geçmediği saptanmıştır.

5.3 Preklinik emniyet verileri

Lisinopril, 105 hafta boyunca erkek ve dişi sıçanlara 90 mg/kg/gün'e varan dozlarda uygulanmış, hiçbir tümörojenik etki belirtisi görülmemiştir.

Dişi ve erkek farelere 135 mg/kg/gün dozunda lisinoprilin uygulandığı 92 haftalık çalışmada, karsinojenik etki belirtisi görülmemiştir.

Yapılan çeşitli mutajenite testlerinde mutajenik etki belirtisi saptanmamıştır.

Üreme araştırmalarında, dişi ve erkek sıçanlarda üreme performansını etkilememiştir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı maddelerin kalitatif ve kantitatif terkihi

Her Tablette:

Mannitol	41.20 mg
Kırmızı demir oksit	0.056 mg
Sarı demir oksit	0.145 mg
Mısır nişastası	31.00 mg
Prejelatinize nişasta	4.00 mg
Magnezyum stearat	1.70 mg

6.2 Üretimdeki temel proseslerin tanımı

- Tartım
- Toz karıştırma
- Yaş granülasyon
- Kurutma
- Kuru granülasyon
- Tablet baskısı
- Blisterleme



6.3 Bitmiş ürün spesifikasyonları

Görünüş	: Oranj renkte, kokusuz, tatsız, yuvarlak, bir yüzü ortadan çentikli tablet.
Ortalama tablet ağırlığı,mg	: 224 mg/tablet Std: 207.2 - 240.8 mg
Dağılma süresi, (37 ± 1 °C suda)	: En fazla 15 dakika
Nem	: En fazla % 3
Çözünme hızı, (USP 23, cihaz 2, 30 dakika)	: En az % 85
Tanım	
Lisinopril (HPLC)	: Pozitif
Demir oksit	: Pozitif
Miktar Belirleme	
Lisinopril	
Yeni üründe (HPLC)	: 19 - 21 mg/tablet
Raf ömrü boyunca (HPLC)	: 18 - 22 mg/tablet

6.4 Geçimsizlik

Geçerli değildir.

6.5 Raf ömrü, rekonstitüsyon ve/veya ilk açılıştan sonraki saklama şartları ve süresi

Raf ömrü 36 aydır.

6.6 Özel muhafaza şartları

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.7 Ambalajın türü ve yapısı

PVC-Aluminyum Blister

6.8 Kullanma talimatı

Özel bir kullanma talimatı gerekli değildir.

7. REÇETELİ-REÇETESİZ SATIŞ ŞEKLİ

Reçete ile satılır.

8. RUHSAT SAHİBİNİN ADI, ADRESİ, TEL VE FAKS NO

Eczacıbaşı-Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cd. Ali Kaya Sk. No: 7
Levent 34394 İstanbul
Tel: (0 212) 350 80 00
Faks: (0 212) 350 86 17

9. RUHSAT TARİHİ-NO

Ruhsat tarihi: 10.09.2007
Ruhsat no: 212/39

10. ÜRETİCİNİN ADI, ADRESİ, TEL VE FAKS NO

Eczacıbaşı-Zentiva Sağlık Ürünleri San.ve Tic. A.Ş.
Küçükkarıştıran 39780 Lüleburgaz
Tel: (0 288) 427 10 00
Faks: (0 288) 427 14 55

