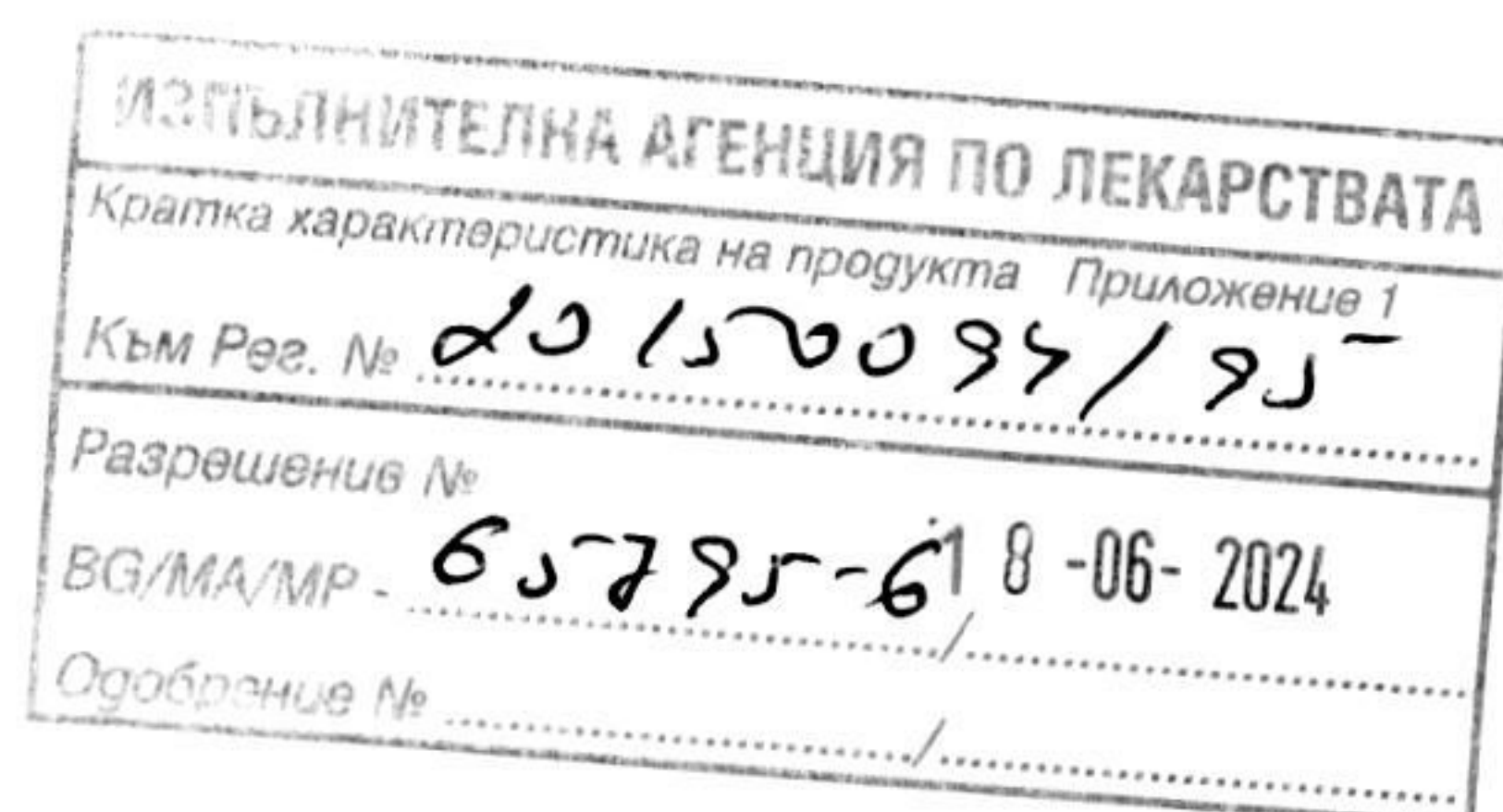


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кордакер Плюс 10 mg/12,5 mg таблетки
Cordacare Plus 10 mg/12.5 mg tablets

Кордакер Плюс 20 mg/12,5 mg таблетки
Cordacare Plus 20 mg/12.5 mg tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Кордакер Плюс 10 mg/12,5 mg съдържа лизиноприл дихидрат (lisinopril dihydrate), еквивалентен на 10 mg лизиноприл (lisinopril) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).
Всяка таблетка Кордакер Плюс 20 mg/12,5 mg съдържа лизиноприл дихидрат (lisinopril dihydrate), еквивалентен на 20 mg лизиноприл (lisinopril) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Кордакер Плюс 10 mg/12,5 mg са сини, кръгли, плоски таблетки, с фасета и делителна черта от едната страна.

Кордакер Плюс 20 mg/12,5 mg са жълти, кръгли, двойно изпъкнали таблетки, с фасета и делителна черта от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Фиксираната дозова комбинация Кордакер Плюс (10 mg или 20 mg лизиноприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид) е показана при лечение на лека до умерена хипертония при пациенти, които са стабилизирани с терапия с отделните съставки, дадени в същите дози.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Първична хипертония:

Обичайната доза е една таблетка, приложена веднъж дневно.

Таблетките Кордакер Плюс трябва да се приемат по едно и също време всеки ден.

Ако желаният ефект не бъде постигнат в период от 2 до 4 седмици при съответното ниво на дозата, тя може да бъде повишена до две таблетки, прилагани веднъж дневно.

Не трябва да се превишава максималната дневна доза от 40 mg лизиноприл/25 mg хидрохлоротиазид.

Пациенти с бъбречна недостатъчност:

Тиазидните диуретици не са подходящи за употреба при пациенти с бъбречно увреждане и не са ефективни при стойности на креатининовия клирънс 30 ml/min или по-ниски (т.е. умерена или тежка бъбречна недостатъчност).

Кордакер Плюс не трябва да се използва като начална терапия при пациенти с бъбречна недостатъчност. При пациенти със стойности на креатининовия клирънс >30 и <80 ml/min Кордакер Плюс може да се използва, но само след титриране на дозата на отделните съставки. Препоръчителната начална доза на лизиноприл като монотерапия при тези пациенти е 10 mg.



Предхождаща терапия с диуретици

Симптоматична хипотония може да настъпи след първата доза на Кордакер Плюс; това е по-вероятно при пациенти с недостатъчен обем и / или загуба на соли, в резултат на предходно лечение с диуретици. Лечението с диуретици трябва да бъде спряно два-три дни преди започване на лечението с Кордакер Плюс. Ако това не е възможно, лечението трябва да започне с монотерапия с лизиноприл от 5 mg.

Пациенти в старческа възраст:

Не се налага промяна на дозата при пациенти в старческа възраст.

В клинични проучвания с използване на комбинацията лизиноприл/хидрохлоротиазид не са установени промени в ефикасността и толерантността при пациенти в старческа възраст и при по-млади пациенти с хипертония.

Приемът на еднократна дневна доза от 20 до 80 mg лизиноприл, е еднакво ефективен при пациенти в напреднала възраст (над 65 години) и по-млади пациенти с хипертония, монотерапията с лизиноприл е също толкова ефективна за понижаване на диастолното кръвно налягане, като монотерапия или с хидрохлоротиазид или атенолол. В клинични проучвания, възрастта не оказва влияние върху поносимостта на лизиноприл.

Педиатрична популация

Този продукт не се препоръчва за деца. При тях безопасността и ефективността на продукта не е доказана.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните съставки или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Свръхчувствителност към други АСЕ инхибитори;
- Свръхчувствителност към други сулфонамид-производни;
- Анамнеза за ангионевротичен едем, получен при предхождаща терапия с АСЕ инхибитор;
- Вроден или идиопатичен ангиоедем;
- Втори и трети триместър на бремеността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $<30 \text{ ml/min}$);
- Анурия;
- Тежко чернодробно увреждане;
- Едновременното прилагане на Кордакер Плюс с алискирен-съдържащи лекарствени продукти при пациенти със захарен диабет или с умерено до тежко бъбречно увреждане ($\text{GFR} <60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) (вж. точка 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на



биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарства, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват намаляване на зрителната острота или болка в очите, които обикновено настъпват няколко часа или седмици след приема на лекарството. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Ако вътреочното налягане не може да бъде контролирано, може да се наложи спешно медикаментозно или оперативно лечение. Рисковите фактори за появата на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алегория към сулфонамиди или пеницилин.

Симптоматична хипотония

Симптоматичната хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония, но е вероятно да се наблюдава ако пациентите са със загуба на течности, напр предхождащата диуретична терапия, диета с ограничение на солта, диализа, продължителна диария и повръщане или при тежка ренин-зависима хипертония (вж. точки 4.5 и 4.8). При такива пациенти е необходимо регулярно определяне на серумните електролити. При пациенти с повишен риск от развитие на симптоматична хипотония, началото на терапията и коригирането на дозата, трябва да се извършват внимателно под лекарско наблюдение. Особено внимание се изисква при пациенти с мозъчно-съдова болест или с исхемична болест на сърцето (ИБС), защото ексцесивно понижаване на артериалното налягане може да предизвика исхемични мозъчни инциденти или миокарден инфаркт.

Ако се появят симптоми на хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение при нужда да се направят вливания на физиологичен серум. Предходна хипотонична реакция не е противопоказание за по-нататъшно лечение и адекватна доза. След възстановяване на ефективните кръвен обмен и налягане, лечението може да продължи с намаляване на дозата или отделно приложение на съставките в подходящата доза.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, допълнителното понижаване на системното кръвно налягане, може да се появи при прием на лизиноприл. Този ефект е очакван и обикновено не е причина за прекратяване на лечението. Ако обаче се появи симптоматична хипотония, трябва да се намали дозата или лечението с лизиноприл/хидрохлоротиазид да бъде преустановено.

Аортна и митрална клапна стеноза / хипертрофична кардиомиопатия

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

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостерон системата (РААС)

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. точка 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, ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Нарушена бъбречна функция

Тиазидите не са подходящи за диуретично лечение при пациенти с увредена бъбречна функция и не са ефективни при стойности на креатининовия клирънс 30 ml/ min или по-ниски (средна и тежка бъбречна недостатъчност).



Лизиноприл/ хидрохлоротиазид не трябва да се прилага на пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 80 ml/ min), докато титрирането на отделните съставки не покаже необходимостта от прилагането на дози, налични в съответните комбинирани таблетки.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, хипотония след започване на терапия с АСЕ-инхибитори, може да доведе до някое по-силно увреждане на бъбречната функция. В тази ситуация се съобщава за остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима.

При някои пациенти с налична билатерална стеноза на бъбречните артерии или артериална стеноза на единствен бъбрек, при лечение с АСЕ инхибитори, може да се наблюдава повишаване на стойностите на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено обратимо след прекратяване на терапията. Това е по-често при пациенти с бъбречна недостатъчност. При наличие на реновазална хипертония съществува повишен риск от развитие на тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При такива пациенти, лечението трябва да започне под строг лекарски контрол с ниски дози и последващо титриране на дозата. Тъй като лечението с диуретици може да бъде допълнителен допринасящ фактор за тези прояви, необходимо е мониториране на бъбречната функция през първите няколко седмици на лечението с лизиноприл/ хидрохлоротиазид.

При някои хипертоници без установено предшестващо нарушение на бъбречната функция, може да се наблюдава леко и преходно повишение на серумните урея и креатинин, когато лизиноприл се дава едновременно с диуретик.

По-вероятно е това да се наблюдава при пациенти с предхождащо бъбречно увреждане. Необходимо е понижаване на дозата и/или прекратяване на лечението с диуретика и/или лизиноприл.

Предхождаща диуретична терапия

Предхождащата диуретична терапия трябва да се спре 2-3 дни преди започване на лечението с лизиноприл/хидрохлоротиазид. Ако това е невъзможно, лечението започва само с лизиноприл в доза от 5 mg.

Бъбречна трансплантация

Не трябва да се използва, тъй като няма опит с приложението при пациенти, които скоро са били подложени на бъбречна трансплантация.

Анафилактични реакции при пациенти на хемодиализа

Използването на комбинацията лизиноприл/ хидрохлоротиазид е противопоказана при пациенти, подлежащи на хемодиализа поради бъбречна недостатъчност. Анафилактични реакции са наблюдавани при пациенти, подложени на хемодиализа (напр. с високопропускливи мембрани AN69 и по време на липопротеинова афереза с ниска плътност (LDL) с декстрат сулфат) и лекувани същевременно с АСЕ инхибитори. При тези пациенти би трябвало да се обсъди използването на друг вид диализни мембрани или на друг клас антихипертензивни средства.

Анафилактични реакции, свързани с липопротеинова афереза с ниска плътност (LDL)

Рядко, пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, получават животозастрашаващи анафилактични реакции по време на липопротеинова афереза с ниска плътност (LDL) с декстран сулфат. Тези реакции се избягват чрез временно прекъсване на терапията с АСЕ инхибитори преди всяка афереза.

Чернодробни заболявания

Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като минимални промени във водно-електролитното равновесие могат да провокират развитието на хепатална кома (вж. точка 4.3).

Много рядко АСЕ инхибиторите могат да бъдат асоциирани със синдром, при който се развива холестатична жълтеница или хепатит и прогресираща до фулминантна чернодробна некроза (понякога) до смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Ако пациенти, които приемат лизиноприл/ хидрохлоротиазид, развият жълтеница или се повишат стойностите на чернодробните



им ензими, трябва да се прекрати приема на лизиноприл/ хидрохлоротиазид и те да получат необходимото лечение.

Хирургия/Анестезия

Лизиноприл може да блокира вторично образуването на ангиотензин II в отговор на компенсаторното освобождаване на ренин при пациенти, подлежащи на големи хирургични интервенции или по време на анестезия с медикаменти, предизвикващи хипотония. Ако настъпи хипотония и се подозира, че тя се дължи на този механизъм, може да бъде коригирана с увеличение на обема.

Метаболитни и ендокринни промени

Необходим е редовен гликемичен контрол през първия месец на лечение на диабетици с АСЕ-инхибитор при пациенти, които приемат перорални антидиабетни средства или инсулин. Терапията с тиазидни диуретици може да влоши глюкозния толеранс. Това може да наложи корекция в дозата на хипогликемичните лекарствени продукти, в това число и на инсулина. Латентен диабет може да се прояви по време на терапията с диуретици.

Терапията с тиазидни диуретици може да предизвика покачване нивата на холестерола и триглицеридите. При някои пациенти тиазидната терапия може да причини хиперурикемия и/или подагра.

Обратно на това, лизиноприл е възможно да увеличи уринната екскреция на пикочната киселина и така да намали хиперурикемичният ефект на хидрохлоротиазид.

Електролитен дисбаланс

Както при всички пациенти получаващи диуретична терапия и тук е необходим периодичен контрол на серумните електролити.

Тиазидите, в това число и хидрохлоротиазид е възможно да предизвикат електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Признаци на нарушен воден или електролитен баланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, мускулни болки или крампи, мускулна умора, хипотензия, олигоурия, тахикардия, гастро-интерстинални нарушения като гадене и повръщане. При горещо време може да се наблюдава дилуционна хипонатриемия при пациенти с отоци. Хлорният дефицит е умерен и не е необходимо лечение. Доказано е, че тиазидните диуретици повишават екскрецията на магнезий в урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Тиазидните диуретици могат да понижат уринната калциева екскреция и да предизвикат леко, преходно покачване на серумния калций. Установяване на хиперкалциемия може да бъде белег за скрит хиперпаратиреоидизъм. Преди изследване на функцията на паратиреоидните жлези, приемът на тиазиди трябва да бъде преустановен.

Хиперкалиемия

Повишаване на серумния калий са наблюдавани при някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително лизиноприл. Пациенти с повишен риск за развитие на хиперкалиемия включват тези с бъбречна недостатъчност, захарен диабет, или тези, които използват едновременно калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта, или онези пациенти, приемащи други лекарства, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин, комбинация от триметоприм/сулфаметоксазол, известна още като ко-тримоксазол). Ако едновременната употреба на гореспоменатите средства се счита за подходяща, препоръчва се редовно проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).

Пациенти с диабет

При пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, гликемичният контрол трябва да бъде внимателно наблюдаван по време на първия месец от лечението с АСЕ-инхибитор (вж. точка 4.5).

Свърхчувствителност/ангионевротичен едем

Ангиедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса рядко са наблюдавани при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, в това число лизиноприл. Това може да се случи по всяко време на лечението. В такъв случай, приложението на лизиноприл трябва незабавно да се прекрати, и



да се осигури подходяща терапия и наблюдение на пациента до пълното и трайно изчезване на симптомите. Дори в случай на ограничен оток само на езика, без респираторен дистрес, може да се наложи продължително наблюдение на пациентите, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно.

Много рядко се съобщава за смъртни случаи, дължащи се на ангиоедем, свързан с оток на ларинкса или езика. Пациенти, при които са засегнати езика, глотиса или ларинкса е възможно да възникне обструкция на дихателните пътища, особено при тези с анамнеза за хирургична намеса на дихателните пътища. При такива случаи трябва незабавно да се проведе подходяща терапия. Това може да включва подкожно прилагане на адреналин и/или поддържане на проходими дихателни пътища. Пациентът трябва да остане под строг лекарски контрол, докато не настъпи пълно отзвучаване на симптомите.

АСЕ инхибиторите предизвикват ангиоедем с по-висока честота при чернокожи пациенти, в сравнение с тези от бялата раса.

Пациенти с анамнестични данни за ангиоедем, несвързан с терапия с АСЕ инхибитори, могат да бъдат с повишен риск от развитие на ангиоедем при терапия с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.3).

mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)

Пациенти със съпътстващо лечение с mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) може да са изложени на повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без респираторно нарушение) (вж. точка 4.5).

При лечение с тиазидни диуретици, пациенти с налична или липсваща анамнеза за алергия или бронхиална астма могат да проявят реакции на свръхчувствителност. Обостряне или поява на системен лупус еритематодес (SLE) може да се наблюдава при лечение с тиазиди.

Десенсибилизация

Пациенти, получаващи АСЕ инхибитори по време на десенсибилизираща терапия (например с отрова от ципокрили), могат да развият продължителни анафилактични реакции. При същите пациенти, тези реакции могат да бъдат избегнати, като терапията с АСЕ инхибитори временно се прекрати, но тези реакции може да се появят отново при непреднамерено подновяване на лечението.

Неутропения/Агранулоцитоза

Неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия са докладвани при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и липса на други утежняващи фактори, неутропения се наблюдава рядко. Неутропенията и агранулоцитозата са обратими след прекратяване на приема на АСЕ инхибитора. Лизиноприл трябва да се използва с много голямо внимание при пациенти със съдови колагенози, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол и прокаинамид или комбинация от тези утежняващи фактори, особено ако бъбречната функция е нарушена. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, неподдаващи се на интензивна антибиотична терапия. Ако лизиноприл се прилага при такива пациенти, препоръчителен е периодичен контрол на левкоцитите, като пациентите се инструктират да съобщават за признаци на инфекция.

Расова принадлежност

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

Както и останалите АСЕ инхибитори, лизиноприл може да бъде по-слабо ефективен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи, най-вероятно поради високата честота на разпространение на ниско рениново ниво при чернокожите хипертоници.

Кашлица

При лечение с АСЕ-инхибитори може да се наблюдава появата на кашлица. Характерно за нея е, че тя е непродуктивна, продължителна и отзвучава след преустановяване на лечението. Индуцираната



от ACE-инхибитори кашлица да се има предвид като част от диференциалната диагноза на кашлицата.

Литий

Не се препоръчва едновременното приложение на литий и ACE инхибитори (вж. точка 4.5).

Анти-допинг тест

Присъствието на хидрохлоротиазид в тази комбинация може да предизвика позитивиране на резултата в анти-допинговия тест.

Бременност и кърмене

Лечение с ACE инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Ако все пак терапията с ACE инхибитори се смята за наложителна, пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с ACE инхибитор трябва да се преустанови незабавно и ако е необходимо да се започва алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Не е препоръчителна употребата на лизиноприл/ хидрохлоротиазид по време на кърмене.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антихипертензивни средства

Когато се комбинира с други антихипертензивни средства, може да настъпи адитивен ефект- рязко понижаване на кръвното налягане. Едновременното приложение на нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.

Трябва да се избягва комбинацията на лизиноприл с алискирен - съдържащи лекарства (вж. точки 4.3 и 4.4).

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE 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).

Лекарства, които могат да повишат риска от ангиоедем

Пациенти със съпътстващо лечение с mTOR инхибитори (напр. темсиролимус, сиролимус, еверолимус) или инхибитори на неутралната ендопептидаза (NEP) (напр. рацекадотрил) или тъканен плазминогенен активатор, може да са изложени на повишен риск от ангиоедем.

Литий

Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност се наблюдава по време на едновременния му прием с ACE инхибитори. ACE инхибиторите и диуретичните средства намаляват бъбречния клирънс на литий и увеличават риска от литиева интоксикация. Не се препоръчва комбинирането на лизиноприл и хидрохлоротиазид с литий, но ако такава терапия е необходима, се провежда често мониториране на серумното ниво на лития (вж. точка 4.4).

Калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол и други лекарствени продукти, които могат да повишат серумните нива на калий

Калий губещият ефект на тиазидните диуретици обикновено е компенсиран от калий-съхраняващия ефект на лизиноприл. Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен, амилорид), или калий-съдържащи заместители на готварската сол и други лекарствени продукти, които могат да повишат серумните нива на калий, особено при пациенти с увредена бъбречна функция или захарен диабет, може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Ако заедно с тези продукти е назначена едновременно и терапия с лизиноприл/хидрохлоротиазид, те се прилагат внимателно и се изисква чест контрол на серумния калий (вж. точка 4.4).

Лекарства, асоциирани с появата на torsades de pointes:



Поради риск от хипокалиемия се изисква повишено внимание при използването на хидрохлоротиазид едновременно с лекарства, чието приложение се асоциира с *torsades de pointes*, като някои антиаритмици, антипсихотици и други лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват *torsades de pointes*.

Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици:

Едновременната употреба на анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици заедно с АСЕ инхибитори може да има като резултат допълнително понижаване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително ацетилсалицилова киселина:

Редовният прием на НСПВС (селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина > 3 g/дневно и неселективни НСПВС) може да намали антихипертензивния и диуретичен ефект на АСЕ инхибиторите и тиазидните диуретици. НСПВС и АСЕ инхибитори могат да окажат адитивен ефект, спрямо повишаване на серумния калий, което би могло да влоши бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко би могло да се развие остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция, както и при възрастни и дехидратирани пациенти.

Злато

Нитритоидни реакции (симптоми на вазодилатация, като зачервяване, гадене, замайване и хипотония, които понякога могат да бъдат тежки) са докладвани по-често при пациенти на лечение със злато в инжекционна форма (напр. натриев ауротиомалат) и съпътстваща терапия с АСЕ инхибитори.

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да редуцират антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите. Тиазидните диуретици могат да доведат до понижен отговор към норадреналин, но не достатъчно, за да се изключи ефективността на пресорния агент за терапевтична употреба.

Антидиабетични средства:

Лечението с тиазидни диуретици може да доведе до нарушения в глюкозния толеранс. Този ефект е по-изразен през първите седмици от комбинираната терапия и при пациенти с увредена бъбречна функция. Необходимостта от корекция на антидиабетичните лекарства, включително инсулин при пациенти с диабет може да бъде увеличена, намалена или да остане непроменена. Хипергликемичният ефект на диазоксида може да се усили от тиазиди.

Амфотерицин В (парентерален), карбеноксолон, кортикостероиди, кортикотропин (АСТН), стимулиращи лаксативи:

Може да се очаква, че ефектът на изчерване на калий, в резултат от употребата на хидрохлоротиазид може да се потенцира от лекарства, които водят до загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калиуретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, салицилова киселина и найните производни).

Рискът от развитие на хипокалиемия е по-голям при пациенти, които едновременно се лекуват със стероиди или адренокортикотропен хормон (АСТН).

Калциеви соли:

Повишават серумните калциеви нива, като екскрецията може да се намали при използването им едновременно с тиазидни диуретици. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки или витамин D, е необходимо редовно да се проследяват серумните нива на калция и съответно да се коригира дозата.

Сърдечни гликозиди:

Повишеният риск от дигиталисова токсичност се асоциира с тиазид-индуцирана хипокалиемия.

Холестирамин и колестипол

Може да се забави и да се намали абсорбцията на хидрохлоротиазида. Сулфонамидните диуретици трябва да се приемат един час преди или четири до шест часа след тези медикаменти.



Недеполяризиращи мускулни релаксанти (като тубокурарин хлорид)
Ефектът на тези медикаменти се потенцира от хидрохлоротиазида.

Триметоприм

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и тиазиди, заедно с триметоприм повишава риска от хиперкалиемия.

Соталол

Предизвиканата от тиазида хипокалиемия повишава риска от соталол индуцирана аритмия.

Алопуринол

Едновременната употреба на АСЕ инхибитор и алопуринол повишава риска от бъбречно увреждане и може да доведе до нарастване на риска от левкопения.

Циклоспорин

Комбинацията АСЕ инхибитор и циклоспорин повишава риска от развитие на бъбречна недостатъчност и хиперкалиемия.

Едновременното лечение с циклоспорин може да увеличи риска от хиперурикемия и усложнения от подагра.

Ловастатин

Едновременната употреба на ловастатин и АСЕ инхибитори повишава риска от хиперкалиемия.

Цитостатици, имуносупресивни лекарствени продукти и прокаинамид,:

Едновременната им употреба е възможно да доведе до повишаване на риска от левкопения (вж. точка 4.4).

Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)

Пациенти, получаващи съпътстващо ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), може да бъдат изложени на повишен риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.4)

Тиазидните диуретици могат да увеличат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.

Постуралната хипотония може да се влоши от едновременния прием на алкохол, барбитурати или анестетици.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

АСЕ –инхибитори

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

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск вследствие приложението на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни, но все пак не може да се изключи известно повишение на този риск. При пациентките, при които продължаване на започнатото лечение с АСЕ инхибитор се смята за наложително е необходимо, при планиране на бременност да се смени антихипертензивната терапия с алтернативна, с установен профил на безопасност по време на бременност. Ако се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитор трябва да се преустанови незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативно лечение.

Приложението на АСЕ инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е свързано с фетотоксичност (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, хипоплазия на череп и



неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също точка 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Ако се установи експозиция на АСЕ инхибитори от началото на втория триместър на бременността, е препоръчително ултразвуково изследване за проследяване на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори трябва стриктно да бъдат проследявани за поява на хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Опитът с приложение на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър е ограничен. Изследванията върху животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Предвид фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, неговата употреба по време на 2-ри и 3-ти триместър на бременността може да причини фето-плацентарна исхемия и да предизвика фетални и неонатални ефекти, като иктер, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на гестационен едем, гестационна хипертония, без да има положителен ефект по отношение на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редките случаи, когато не може да се приложи друго лечение.

Кърмене

АСЕ -инхибитори

Тъй като няма информация относно употребата на лизиноприл/хидрохлоротиазид в периода на кърмене, Кордакер Плюс не се препоръчва за употреба в този период, като се предпочита използването на алтернативна терапия с по-добре установен профил на безопасност, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Тиазидите във високи дози, предизвикващи интензивна диуреза може да инхибират производството на мляко. Не се препоръчва употребата на лизиноприл / хидрохлоротиазид по време на кърмене. Ако се използва по време на кърмене, дозите трябва да се държат възможно най-ниски.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както и при други антихипертензивни лекарствени продукти, комбинацията лизиноприл/хидрохлоротиазид може да има лек до умерен ефект по отношение на способността за шофиране и работа с машини. Това е по-вероятно при започване на терапията, при промяна на дозата или при едновременна употреба на алкохол, като зависи от индивидуалната чувствителност.

При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога могат да се наблюдават замайване или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани и описани в хода на лечение с лизиноприл/хидрохлоротиазид със съответната честота:

много чести ($\geq 1/10$);

чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$);

редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$);

много редки ($< 1/10000$);



с неизвестна честота(от наличните данни не може да се направи оценка).

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са кашлица, замайване, хипотензия и главоболие, които могат да се наблюдават при 1 до 10 % от пациентите. В клинични изпитвания, наблюдаваните нежелани ефекти, обикновено са били леки и преходни, като в повечето случаи не изискват прекратяване на лечението.

Лизиноприл:

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Редки: понижение на хемоглобина и хематокрита.

Много редки: потискане на костно-мозъчната функция, анемия, тромбоцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза (вж. точка 4.4), хемолитична анемия, лимфаденопатия, автоимунни заболявания.

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: анафилактична/анафилactoидна реакция.

Нарушения на ендокринната система

Редки: синдром на необичайна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH).

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: хипогликемия.

Психични нарушения и нарушения на нервната система

Чести: замайване, главоболие, синкоп.

Нечести: парестезия, вертиго, нарушения на съня, нарушения във вкуса, симптоми на депресия, промени на настроението.

Редки: нарушение на обонянието, обърканост.

С неизвестна честота: халюцинации.

Сърдечни и съдови нарушения

Чести: ортостатични ефекти (включително ортостатична хипотония).

Нечести: миокарден инфаркт или мозъчно-съдови инциденти, вероятно вторични, поради елсцесивна хипотония при високо рискови пациенти (вж. точка 4.4), палпитации, тахикардия, синдром на Raynaud.

С неизвестна честота: зачервяване.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: кашлица (вж. точка 4.4).

Нечести: ринит.

Много редки: бронхоспазм, синусит, алергичен алвеолит / еозинофилна пневмония.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: диария, повръщане.

Нечести: гадене, абдоминална болка, нарушения на храносмилането.

Редки: сухота в устата.

Много редки: панкреатит, интерстинален ангиоедем.

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: повишение на чернодробните ензими и билирубина.

Много редки: хепатит (хепатоцелуларен или холестатичен), жълтеница, чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4).*

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив, сърбеж.



Редки: свръхчувствителност/ангионевротичен едем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж.точка 4.4), уртикария, алоpecia, псориазис.

Много редки: диафореза, пемфигус, токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Jonson, еритема мултиформе, кожна псевдолимфома.**

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: бъбречна дисфункция.

Редки: уремия, остра бъбречна недостатъчност.

Много редки: олигоурия/анурия.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: импотентност.

Редки: гинекомастия.

Общи нарушения

Нечести: умора, астения.

Изследвания

Нечести: повишаване стойностите на кръвната урея, повишаване стойностите на серумния креатинин, хиперкалиемия.

Редки: хипонатриемия.

*Има съобщения за много редки случаи, при които лекарствено индуцираният хепатит е прогресирал до чернодробна недостатъчност. Пациентите, получаващи комбинацията лизиноприл/хидрохлоротиазид, при които се е появила жълтеница или изразено повишаване на чернодробните ензими, трябва да прекратят лечението и да бъдат под медицинско наблюдение.

**Наблюдаване е появата на синдром, който може да включва следните симптоми: треска, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положителни ANA, ускорена утайка (СУЕ), еозинофилия, левкоцитоза, обрив, фотосенсибилизация, други кожни прояви.

Хидрохлоротиазид (неизвестна честота):

Инфекции и инфестации

Сиалоаденит.

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Левкопения, неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, хемолитична анемия, костно-мозъчна депресия.

Нарушения на метаболизма и храненето

Анорексия, хипергликемия, глюкозурия, хиперурикемия, електролитни нарушения (включващи хипонатриемия, хипокалиемия, хипохлоремична алкалоза и хипомагнезиемия), повишаване на холестерола и триглицеридите, подагра.

Психични нарушения

Безпокойство, депресия, нарушения на съня.

Нарушения на нервната система

Загуба на апетит, парестезии, замаяност.

Нарушения на очите

Ксантопсия, преходно замъглено виждане, хороидален излив, остра тесногълна глаукома и катаракт, миопия.



Нарушения на ухото и лабиринта
Вертиго.

Сърдечни нарушения
Постурална хипотония.

Съдови нарушения
Некротизиращ ангиит (васкулит).

Респираторни, гръдни и медиастенални нарушения
Респираторен дистрес (включващ пневмонит и белодробен едем).

Стомашно-чревни нарушения
Стомашно възпаление, диария, констипация, панкреатит.

Хепато-билиарни нарушения
Жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан
Реакции на фоточувствителност, обрив, системен лупус еритематодес, кожни лупус еритематодес подобни реакции, активизиране на кожен лупус еритематодес, уртикария, анафилактични реакции, токсична епидермална некролиза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан
Мускулни спазми, мускулна слабост.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища
Нарушения на бъбречната функция, интерстициален нефрит.

Общи нарушения
Треска, слабост.

Описание на избрани нежелани реакции
Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

За случаи на хороидален излив с дефект на зрителното поле се съобщава след употреба на тиазиди и тиазид-подобни диуретици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени 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 на Изпълнителна агенция по лекарствата.

Контакти:

Изпълнителна агенция по лекарствата.
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми



Има ограничено количество данни за предозиране при хора. Симптомите при предозиране с АСЕ инхибитори може да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитен дисбаланс, бъбречна недостатъчност, хипервентиляция, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяност, безпокойство, кашлица.

Допълнителни симптоми от предозиране с хирохлоротиазид са усилване на диурезата, потискане на съзнанието до кома, конвулсии, пареза, сърдечна аритмия и бъбречна недостатъчност.

При едновременен прием на дигиталис, хипокалиемията може да бъде придружена от ритъмни нарушения.

Лечение

Препоръчително лечение при предозиране е интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. Ако настъпи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение. При наличност се използва ангиотензин II инфузия, и/или интравенозно се прилагат катехоламини. Ако са налице гастроинтестинални нарушения се прилагат мерки за елиминиране на лизиноприл (предизвиква се повръщане, лаваж на стомаха, абсорбенти, натриев сулфат). Лизиноприл може да бъде отстранен от циркулацията посредством хемодиализа (вж. точка 4.4). Пейсмейкър терапия се налага при резистентна брадикардия. Виталните белези, серумните електролити и концентрацията на креатинина се мониторират често.

Брадикардия или силно изразени вагусови реакции трябва да се третират с приложението на атропин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори и диуретици, АТС код: C09BA03

Кордакер Плюс е комбиниран антихипертензивен продукт съдържащ лизиноприл, инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ) и хидрохлоротиазид, тиазиден диуретик. Двете съставки имат самостоятелно действие, а в комбинация проявяват взаимно потенциращ се антихипертензивен ефект.

Лизиноприл

Механизъм на действие

Лизиноприл е пептидил дипептидазен инхибитор. Той блокира конвертиращия ензим (АСЕ), който катализира превръщането на ангиотензин I във вазоконстрикторния пептид ангиотензин II. Ангиотензин II стимулира също и отделянето на алдостерон от надбъбречната кора. Инхибирането на АСЕ води до намаляване на концентрацията на ангиотензин II в плазмата, което от своя страна води до понижаване на вазопресорната активност и редукция на алдостероновата секреция. Последното може да причини повишаване на серумната концентрация на калия.

Фармакодинамичен ефект

Въпреки убеждението, че механизмът на понижаване на артериалното налягане от лизиноприл се дължи главно на блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, лизиноприл има хипотензивен ефект и при ниско ренинови хипертоници, АСЕ е идентичен на киназа II ензим който разгражда брадикинина. Ролята на повишените нива на брадикинина, който е мощен вазопресорен пептид, в терапевтичните ефекти на лизиноприл не е напълно проучена и изисква допълнителни изследвания.

Клинична безопасност и ефикасност

Агенти, действащи чрез ренин-ангиотензин системата (РАС)

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 смъртността, 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 стандартната 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 инсултът 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.

Хидрохлоротиазид

Механизъм на действие

Хидрохлоротиазид е сулфонамиден диуретик с антихипертензивен ефект. Той действа на ниво дистални бъбречни тубули, като участва в реабсорбцията на електролити и повишава екскрецията на натриеви и хлорни йони в почти еквивалентни количества. Загубата на натрий се последва от загуба на калий и бикарбонати. Механизмът на антихипертензивно действие на тиазидните диуретици не е уточнен.

Фармакодинамичен ефект

Те обикайно не повлияват нормалното артериално налягане.

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависимост от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случаи на БКК и 8 629 случаи на СКК, и популация съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулативно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случаи на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба ($\sim 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000$ mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на лизиноприл и хидрохлоротиазид има малък или никакъв ефект върху бионаличността на отделните съставки. Установена е биеквивалентност между комбинираната таблетка и двете съставки, приемани едновременно.

Лизиноприл:



Абсорбция:

След перорален прием на лизиноприл, пикови серумни концентрации се наблюдават в рамките на 7 часа, въпреки че се наблюдава тенденция на малко забавяне в необходимото време за достигане на пикови серумни концентрации при пациенти с остър миокарден инфаркт.

Въз основа на определянето на уринната екскреция, средната степен на абсорбция на лизиноприл е около 25 % с интериндивидуални вариации (6-60%) при всички тествани дози (5-80 mg).

Абсолютната бионаличност се понижава с около 16 % при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Абсорбцията на лизиноприл не се повлиява от наличието на храна в гастроинтестиналния тракт.

Разпределение:

Лизиноприл не се свързва с другите серумни протеини, освен с циркулиращия ангиотензин-конвертиращ ензим (ACE).

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

Елиминиране:

Лизиноприл не се метаболизира и се екскретира напълно непроменен в урината.

При многократен прием лизиноприл има ефективен плазмен полуживот от около 12,6 часа.

Клирънсът на лизиноприл при здрави индивиди е приблизително 50 ml/min.

Намаляващите серумни концентрации показват продължителна крайна фаза, което обаче не води до кумулация. Тази фаза е резултат на здравето свързване с ACE и не е дозово зависима.

Чернодробно увреждане:

Нарушената чернодробна функция при пациенти с цироза се изразява в намаляване на абсорбцията на лизиноприл (с около 30 %, което е определено при уринна екскреция) и с повишаване на експозицията (с около 50 %) в сравнение със здрави индивиди поради понижен клирънс.

Бъбречно увреждане:

Нарушената бъбречна функция води до понижаване на елиминирането на лизиноприл, който се екскретира чрез бъбреците, като това понижаване става клинично значимо, когато степента на гломерулна филтрация стане под 30 ml/min.

Таблица 1: Фармакокинетични параметри на лизиноприл при различни групи пациенти с бъбречно увреждане след многократен прием на доза от 5 mg					
Бъбречна функция, измерена чрез креатининов клирънс	n	C max (ng/ml)	Tmax (hours)	AUC (0-24 h) (ng/h/ml)	T_{1/2} (h)
>80 ml/min	6	40,3	6	492 +/-172	6,0+/-1,1
30-80 ml/min	6	36,6	8	555+/-364	11,8+/-1,9
5-30 ml/min	6	106,7	8	2228+/-938	19,5+/-5,2

При креатининов клирънс между 30-80 ml/min, средната стойност на AUC се увеличава само с 13%, докато 4-5 кратно увеличение в средната стойност на AUC е наблюдавана при креатининов клирънс между 5-30 ml/min.

Лизиноприл се елиминира чрез диализа. По време на четири часова хемодиализа, плазмените концентрации на лизиноприл намаляват средно с 60%, с диализен клирънс между 40 и 55 ml/min.

Сърдечна недостатъчност:

Пациенти със сърдечна недостатъчност са с по-висока експозиция на лизиноприл, в сравнение со здрави индивиди (повишение в AUC със средно 125%), но само въз основа на екскрецията на лизиноприл в урината. При такива пациенти абсорбцията е понижена с около 16 %, в сравнение со здрави индивиди.



Пациенти в старческа възраст:

Пациенти в старческа възраст имат по-високи нива в кръвта и по-високи стойности на площта под кривата (AUC) (с около 60 % по-високи), отколкото по-младите пациенти.

Хидрохлоротиазид

Плазменият полуживот на хидрохлоротиазид варира между 5,6 и 14,8 часа при наблюдавани плазмени нива за поне 24 часа.

Приблизително 61 % от дозата се елиминира непроменена за 24 часа.

След перорално приложение началото на диуретичното действие се регистрира на втория час, а максималната плазмена концентрация се постига на 4 час и продължителността на действие е 6-12 часа.

Хидрохлоротиазид преминава плацентарната, но не и кръвно-мозъчната бариера.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лизиноприл и хидрохлоротиазид са лекарствени продукти с добре установен клиничен профил, като поотделно, така и в комбинация. Цялата необходима информация за лекуващия лекар е представена в кратката характеристика на продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Кордакер Плюс 10 mg/12,5 mg съдържа: манитол, калциев хидроген фосфат дихидрат, царевично нишесте, прежелатинизирано нишесте, магнезиев стеарат, FD & C Blue No.2 алуминиев лак.

Кордакер Плюс 20 mg/12,5 mg съдържа: манитол, калциев хидроген фосфат дихидрат, царевично нишесте, прежелатинизирано нишесте, магнезиев стеарат, жълт железен оксид.

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерни опаковки от PVC/PVDC алуминиево фолио, поставени в картонени кутии.

Картонени кутии от по 30 и 60 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.



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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
бул. „Г.М.Димитров” №1, гр. София 1172, България
тел. : 02/ 962 54 54
факс: 02/ 960 37 03
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №: 20150094 (10 mg/12.5 mg)
Регистрационен №: 20150095 (20 mg/12.5 mg)

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 25.03.2015
Дата на последно подновяване: 09.02.2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2024

