

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
КЕМ Рег. № 20090490/91
Разрешение № BG/ММ МБ-60611-2
18-10-2022
Датум на издана №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Диротон 10 mg/12,5 mg таблетки
Ко-Диротон 20 mg /12,5 mg таблетки

Co-Diroton 10 mg/12,5 mg tablets
Co-Diroton 20 mg/12,5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ко-Диротон 10 mg/12,5 mg таблетки: Всяка таблетка съдържа 10 mg лизиноприл (*lisinopril*) (като 10,88 mg лизиноприл дихидрат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Ко-Диротон 20 mg/12,5 mg таблетки: Всяка таблетка съдържа 20 mg лизиноприл (*lisinopril*) (като 21,76 mg лизиноприл дихидрат) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Ко-Диротон 10 mg/12,5 mg таблетки:

Кръгли, плоски, светло сини с оскъдни оцветявания от по-тъмен цвят таблетки, с диаметър около 8 mm и скосени ръбове, с гравирани надпис "C43" от едната страна.

Ко-Диротон 20 mg/12,5 mg таблетки:

Кръгли, плоски, светло зелени с оскъдни оцветявания от по-тъмен цвят таблетки, с диаметър около 8 mm и скосени ръбове, с гравирани надпис "C44" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на лека до умерена хипертония при пациенти, които са стабилизирани с отделните активни вещества, прилагани в същите дози.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Есенциална хипертония

Комбинацията с фиксирана доза не е подходяща за начална терапия. Фиксираната доза може да замени комбинацията от 10 mg или 20 mg лизиноприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид при пациенти, при които е постигнато стабилизиране с отделните активни вещества, давани в същите дози като отделни лекарствени продукти.

Обичайната доза е една таблетка, приемана веднъж дневно. Като всички продукти, приемани веднъж дневно, Ко-Диротон трябва да се приема приблизително по едно и също време всеки ден.

По принцип, ако желаният терапевтичен ефект не се достигне в период от 2 до 4 седмици при това ниво на дозата, дозата може да бъде повишена на две таблетки, приемани веднъж дневно.



Бъбречно увреждане

Тиазидите може да не са подходящи диуретици за употреба при пациенти с бъбречни увреждания и са неефективни при стойности на креатининовия клирънс 30 mL/min или по-ниски (т.е. умерена или тежка бъбречна недостатъчност).

Ко-Диротон не трябва да се употребява като начална терапия при пациенти с бъбречна недостатъчност.

При пациенти с креатининов клирънс >30 и $<80 \text{ mL/min}$, Ко-Диротон може да се използва, но само след титриране на отделните компоненти. Препоръчваната доза лизиноприл, когато се използва самостоятелно при лека бъбречна недостатъчност, е 5 до 10 mg .

Предхождаща терапия с диуретици

След прилагането на началната доза Ко-Диротон може да настъпи симптоматична хипотония; това е по-характерно за пациенти, при които има намаление на водно-електролитния баланс като резултат от предишно лечение с диуретици. Лечението с диуретици трябва да се прекрати 2-3 дни преди началото на лечението с Ко-Диротон. Ако това не е възможно, лечението трябва да се започне само с лизиноприл - 5 mg доза.

Старческа възраст

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

При клинични изпитвания ефикасността и поносимостта на лизиноприл и хидрохлоротиазид, прилагани едновременно, са подобни и при по-възрастни, и при по-млади пациенти с хипертония.

В границите на дозата $20\text{-}80 \text{ mg}$ лизиноприл е ефективен в еднаква степен при пациенти в старческа възраст (на 65 години или повече) и при по-млади пациенти с хипертония, монотерапията с лизиноприл е толкова ефективна при намаляване на диастоличното кръвно налягане, колкото и монотерапията с хидрохлоротиазид или с атенолол. В клинични изпитвания е установено, че възрастта не оказва влияние върху поносимостта на лизиноприл.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при деца не е установена.

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към друг инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ).
- Свръхчувствителност към някакви сулфонамид-производни.
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с предхождаща терапия с АСЕ инхибитор.
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $<30 \text{ mL/min}$).
- Анурия.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Едновременната употреба на Ко-Диротон с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или 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. Цилазаприл 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, но е вероятно да се наблюдава ако пациентите са със загуба на течности, напр. вследствие на диуретична терапия, диета с ограничение на солта, диализа, диария или повръщане или тежка ренин-зависима хипертония (вж. точки 4.5 и 4.8). При такива пациенти серумните електролити трябва да се определят редовно, на подходящи интервали. При пациенти с повишен риск от развитие на симптоматична хипотония, началото на терапията и коригирането на дозата, трябва да се извършват внимателно под медицинско наблюдение. Особено внимание се изисква при пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, тъй като рязкото спадане на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

Ако се появи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и, ако е необходимо, да се направи интравенозно вливане на нормален физиологичен разтвор. Преходна хипотонична реакция не е противопоказание за по-нататъшно приложение. След като се възстановят ефективният кръвен обем и налягане е възможно повторно започване на терапията с намалена доза; също е възможно някой от компонентите да се използва самостоятелно.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско артериално налягане може да се наблюдава допълнително понижаване на системното артериално налягане с лизиноприл. Този ефект е очакван и обикновено не е причина за прекратяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична може да се наложи понижаване на дозата или прекратяване на лечението с лизиноприл-хидрохлоротиазид.

Стеноза на аортната и митралната клапа/хипертрофична кардиомиопатия

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

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на ACE 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 ACE 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.

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

Бъбречно увреждане

Тиазидите може да не са подходящи за употреба диуретици при пациенти с бъбречно увреждане и са неефективни при стойности на креатининов клирънс 30 mL/min или по-малко (съответстващи на умерена или тежка бъбречна недостатъчност).

Лизиноприл/хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс по-малко или равно на <80 mL/min), докато титрирането на отделните компоненти не покаже нужда от дозите, налични в комбинираната таблетка.



При пациенти със сърдечна недостатъчност, хипотония, наблюдаваща се след започване на лечението с АСЕ-инхибитори може да доведе до по-нататъшното влошаване на бъбречната функция. В такива случаи има съобщения за остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима.

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерията към единствен бъбрек, които са били лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, са наблюдавани повишение на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено обратими при прекъсване на терапията. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако също така е налице и бъбречносъдова хипертония, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При такива пациенти, лечението трябва да се провежда под непосредствено медицинско наблюдение с ниски дози и внимателно титриране на дозата. Тъй като лечението с диуретици може да е фактор, който допринася за гореспоменатото, бъбречната функция трябва да се наблюдава по време на първите няколко седмици на лечението с лизиноприл/хидрохлоротиазид.

При някои пациенти с хипертония, без изявено преди това бъбречно заболяване, се развива обикновено незначително и преходно повишаване на кръвната урея и серумния креатинин, когато лизиноприл се прилага заедно с диуретик.

Това е по-вероятно да се появи при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане. Необходимо е понижаване на дозата и/или прекратяване на лечението с диуретика и/или лизиноприл.

Преди лечение с диуретик

Терапията с диуретици трябва да бъде преустановена 2-3 дни преди започване на лечението с лизиноприл/хидрохлоротиазид. Ако това не е възможно, лечението трябва да започне само с лизиноприл в доза от 5 mg.

Бъбречна трансплантация

Не трябва да се използва, тъй като няма опит с пациенти, при които наскоро е трансплантиран бъбрек.

Анафилактични реакции при пациенти на хемодиализа

Употребата на лизиноприл/хидрохлоротиазид не е показана при пациенти, които се нуждаят от диализа поради бъбречна недостатъчност.

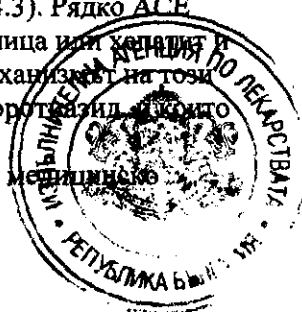
Анафилактични реакции са наблюдавани при пациенти, провеждащи хемодиализа (напр. с високо пропускливи мембрани AN 69) и по време на липопротеинова афереза с ниска плътност (LDL) с декстран сулфат и лекувани едновременно с АСЕ-инхибитор. При такива пациенти трябва да се обърне внимание на използването на друг вид диализни мембрани или на друг клас антихипертензивни средства.

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

В редки случаи пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, получават животозастрашаващи анафилактични реакции по време на липопротеинова афереза с ниска плътност (LDL) с декстран сулфат. Тези реакции могат да се избегнат чрез временно прекъсване на терапията с АСЕ инхибитори преди всяка афереза.

Чернодробно заболяване

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-електролитния баланс могат да доведат до хепатална кома (вж. точка 4.3). Рядко АСЕ инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница или хепатит и прогресира до внезапно и бързоразвиваща се некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. При пациентите, които приемат лизиноприл/хидрохлоротиазид, които развиват жълтеница или изразено повишаване на чернодробните ензими, лизиноприл/хидрохлоротиазид трябва да се спре и да се проведе подходящо медицинско проследяване.



Хирургия/анестезия

По време на големи хирургични интервенции или по време на анестезия с лекарства, които предизвикват хипотония, лизиноприл може да блокира вторичното образуване на ангиотензин II в отговор на компенсаторното освобождаване на ренин. Хипотония, за която се счита, че е настъпила по този механизъм, може да се коригира с увеличаване на обема.

Метаболитни и ендокринни реакции

Терапията с АСЕ-инхибитори и тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. Може да е необходима корекция на дозата на антидиабетните лекарства, включително и на инсулина. При пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, нивата на кръвната захар по време на първия месец от лечението с АСЕ-инхибитор трябва да бъдат мониториран внимателно.

По време на терапията с тиазиди може да се прояви латентен захарен диабет.

Повишаването на нивата на холестерола и триглицеридите може да се свърже с диуретичната терапия с тиазиди.

Терапията с тиазиди може да засили хиперурикемията и/или подагратата при някои пациенти. Въпреки това, лизиноприл може да увеличи пикочната киселина в урината и по този начин може да намали хиперурикемичния ефект на хидрохлоротиазид.

Електролитен дисбаланс

Както при всички пациенти получаващи диуретична терапия, така и тук трябва да се провежда периодичен контрол на серумните електролити на подходящи интервали.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да предизвикат воден или електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупреждаващи признаци на водния или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, мускулни болки или крампи, мускулна умора, хипотензия, олигурия, тахикардия и гастро-интестинални нарушения, като гадене или повръщане. При горещо време може да се наблюдава дилуционна хипонатриемия при пациенти с отоци. Хлорният дефицит като цяло е умерен и не е необходимо лечение. Доказано е, че тиазидите повишават магнезиевата екскреция през бъбреците, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Тиазидните диуретици могат да понижат уринната калциева екскреция и да предизвикат периодично и слабо повишаване на серумния калций. Значителната хиперкалциемия може да е доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Преди изследване на функцията на паратиреоидните жлези, приемът на тиазиди трябва да бъде преустановен.

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, или такива пациенти, които употребяват други лекарства, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин, триметоприм или комбинацията триметоприм/сулфаметоксазол известна също като ко-тримоксазол) и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. Ако прилагането на описаните по-горе продукти се счита за подходящо се препоръчва редовно проследяване на серумния калий и бъбречната функция (вж. точка 4.5).

Диабетици

При диабетици, 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).

Свърхчувствителност/ангиоедем

- АСЕ-инхибитори



При пациенти, лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, в това число и лизиноприл са съобщавани ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса, които не са чести. Това може да се случи по всяко време на лечението. В такива случаи, лечението с лизиноприл се преустановява веднага и се предприема подходящо лечение и наблюдение, за да се осигури пълно отзвучаване на симптомите, преди да се изпише пациентът. Дори и в случаи на ограничен оток само на езика, без респираторен дистрес, може да е необходимо продължително наблюдение на пациентите, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно.

Много рядко се съобщава за фатален изход, поради 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 операция на дихателните пътища. При такива случаи трябва да се проведе незабавно спешна терапия. Това включва прилагане на адреналин и/или поддържане на проходимостта на дихателните пътища на пациента. Пациентът трябва да бъде под внимателно медицинско наблюдение до пълно и трайно изчезване на симптомите.

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим предизвикват ангиоедем с по-висока честота при чернокожи пациенти, отколкото при пациенти, които не са чернокожи.

При пациенти с анамнеза за ангиоедем, несвързан с терапия с АСЕ-инхибитори, може да има увеличен риск от ангиоедем, докато приемат АСЕ-инхибитор (вж. точка 4.3).

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска 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 АСЕ 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 АСЕ инхибитор.

Тиазиди

При пациенти, които приемат тиазиди, могат да се появят реакции на свръхчувствителност със или без анамнеза за алергия и бронхиална астма. При употреба на тиазиди се съобщава за обостряне или активиране на системен лупус еритематозус.

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ARDS трябва да бъде спрян приемът на Ко-Диротон и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Десензибилизация

Пациенти, получаващи АСЕ инхибитори по време на десензибилизираща терапия (напр. вунепортег venom) могат да получат анафилактични реакции. При същите пациенти тези реакции са изобилни.



при временно прекратяване на терапията с АСЕ инхибитори, но се появяват отново при непреднамерено подновяване на лечението.

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 производните на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват в началото остро понижаване на зрителната острота или очна болка, и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната, остра, закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение.

Първичното лечение е, да се спре приема на лекарството, колкото е възможно по-скоро. Навременно лечение или хирургична интервенция може да се наложи да се обмислят, ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развиване на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

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 приема на АСЕ инхибитора. Лизиноприл трябва да се използва с много голямо внимание при пациенти със съдови колагенози, имуносупресивна терапия, лечение с алопуринол и прокаинамид или комбинация от тези утежняващи фактори, особено при наличие на нарушена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които не се поддават 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.

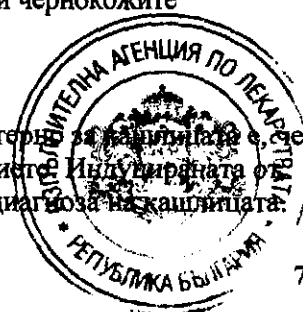
Раса

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

Както и другите АСЕ-инхибитори, лизиноприл може да е по-малко ефективен при понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи пациенти, което вероятно се дължи на по-голямата честота на разпространение на ниско рениново ниво при чернокожите хипертоници.

Кашлица

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



Литий

Обикновено комбинацията на АСЕ-инхибитори и литий не е препоръчителна (вж. точка 4.5).

Анти-допинг тест

Хидрохлоротиазид, който се съдържа в това лекарство може да даде позитивен резултат при провеждане на анти-допинг тест.

Бременност

Не трябва да се започва употребата на АСЕ-инхибитори по време на бременност. Освен ако непрекъснатата терапия с АСЕ-инхибитори не се счита за изключително важна, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативна антихипертонична терапия с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При диагностициране на бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва незабавно да бъде спряно и, ако е уместно, трябва да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антихипертензивни средства

Когато се комбинира с други антихипертензивни средства може да се наблюдава допълнителен спад в кръвното налягане. Едновременното приложение на глицерилтринитрат и други нитрати или други вазодилатори може допълнително да намали кръвното налягане. Комбинирането на лизиноприл с лекарства, съдържащи алискирен трябва да се избягва (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 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).

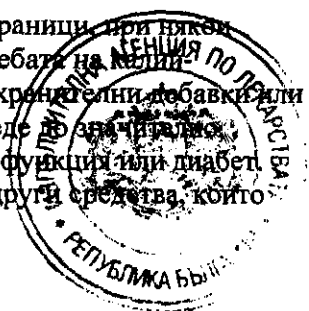
Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с инхибитори на mTOR (напр. темсиролимус, сиролимус, еверолимус) или инхибитори на неутралната ендопептидаза (NEP инхибитори) (напр. рацекадотрил), или тъканни активатори на плазминоген, или вилдаглиптин може да доведе до повишен риска от ангиоедем.

Литий

При едновременно приложение на литий с АСЕ инхибитори има съобщения за обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност. Диуретиците и АСЕ инхибиторите намаляват бъбречния клирънс на литий и са предпоставка за висок риск от литиева токсичност. Поради това не се препоръчва комбинацията от лизиноприл и хидрохлоротиазид с литий, но ако приложението на тази комбинация е необходимо се провежда внимателно проследяване на серумните концентрации на литий (вж. точка 4.4).

Калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на солта и други лекарства, които биха могли да повишат нивата на 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 или диабет. 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).

Хепарин

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

Лекарствени продукти, предизвикващи torsades de pointes

Поради риск от хипокалиемия се изисква повишено внимание при използването на хидрохлоротиазид едновременно с лекарствени продукти, които предизвикват torsades de pointes и чието приложение се асоциира с torsades de pointes, като някои антиаритмици, антипсихотици и др.

Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици

Едновременната употреба на някои анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици заедно с АСЕ инхибитори може да доведе до допълнително понижаване на артериалното налягане (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително ацетилсалицилова киселина
Редовната употреба на НСПВС (включително на селективни инхибитори на циклооксигеназа-2, ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/ден и неселективни НСПВС) може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите и тиазидни диуретици. НСПВС и АСЕ инхибитори могат да окажат адитивен ефект за влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко може да настъпи остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, като например пациенти в старческа възраст или дехидратирани пациенти.

Злато

Нитритоидни 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.

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите. Тиазидите могат да понижат отговора на артериалното налягане към норадреналин, но не достатъчно, за да се изключи ефективността на понижавашото средство за терапевтична употреба.

Антидиабетични лекарства

Лечението с тиазидни диуретици може да наруши глюкозния толеранс. По-вероятно е този ефект да се наблюдава през първите седмици на комбинирано лечение и при пациенти с увредена бъбречна функция. Необходимата доза на други антидиабетни лекарствени средства, включително инсулин, при пациенти с диабет, може да се повиши, понижи или да не се промени.

Хипогликемичният ефект на диазоксид може да се повиши вследствие на тиазиди.

Амфотерицин В (парентерално), карбеноксолон, кортикостероиди, кортикотропин (АСТН) или стимулиращи лаксативи

Може да се очаква, че ефектът на понижаване на съдържанието на калий на хидрохлоротиазид може да се усили от лекарства, свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. калийуретични диуретици, лаксативи, амфотерицин, карбеноксолон, производни на салициловата киселина). Хипокалиемия може да се развие по време на едновременна употреба със стероиди или адренотропни хормони (АСТН).

Калциеви соли



Тиазидните диуретици може да повишат нивата на серумния калций поради понижена екскреция. Ако трябва да се назначи прием на калциеви добавки или витамин D, е необходимо проследяване нивата на серумния калций и дозата им трябва да се коригира съответно.

Сърдечни гликозиди

Хипокалиемията може да повиши чувствителността или засили отговора от страна на сърцето към дигиталисовата токсичност (напр. вентрикуларна раздразнителност).

Холестирамин и колестипол

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се намалява вследствие на колестипол и холестирамин. Следователно сулфонамидните диуретици трябва да се вземат поне 1 час преди или 4-6 часа след прием на тези средства.

Недеполяризиращи мускулни релаксанти

Тиазидите може да повишат отговора към недеполяризиращи мускулни релаксанти (напр. тубокурарин).

Соталол

Индуцираната от тиазид хипокалиемия може да увеличи риска от соталол индуцирана аритмия.

Алопуринол

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

Циклоспорин

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и циклоспорин повишава риска от бъбречно увреждане и хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий. Едновременното лечение с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и усложнения от подагра.

Ловастатин

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

Цитостатици, имunosупресанти и прокаинамид

Тиазидите може да понижат бъбречната екскреция на цитотоксични лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да усилят техния миелосупресивен ефект (вж. точка 4.4).

Едновременно лечение с други лекарства

Тиазидите може да повишат риска от нежелани лекарствени реакции, причинени от амантадин. Постуралната (ортостатична) хипотония може да се засили от едновременен прием на алкохол, барбитурати или анестетици.

Способност за шофиране и работа с машини

Комбинирани продукти, съдържащи лизиноприл/хидрохлоротиазид, може да повлияят в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.7).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

АСЕ инхибитори

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



Няма заключение за епидемиологични доказателства относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ-инхибитори по време на първия триместър на бременността; въпреки това, не може да се изключи слабо увеличение на риска. Освен ако непрекъснатата терапия с АСЕ-инхибитори не се счита за изключително важна, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При диагностициране на бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва веднага да бъде спряно и, ако е уместно, трябва да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с АСЕ инхибитори през втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хората (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне в осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също точка 5.3). Ако експозицията на АСЕ-инхибитор е започнала от втория триместър на бременността, препоръчва се ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Децата, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори трябва внимателно да се наблюдават за хипотония (вж. също точка 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Има ограничен опит с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Експерименталните проучвания при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлортиазид употребата му по време на втория и третия триместър може да компрометира фето-плацентарната перфузия и може да причини на плода и новороденото ефекти като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при отоци при бременни, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риск от намаляване на плазмения обем и плацентата хипоперфузия, без да има благотворен ефект върху хода на заболяването.

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

Кърмене

АСЕ инхибитори

Няма достатъчно информация по отношение на използването на лизиноприл/хидрохлоротиазид по време на кърмене, затова лизиноприл/хидрохлоротиазид не се препоръчва и за предпочитане е алтернативно лечение с по-добър профил на безопасност, установен по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Тиазидите, приемани във високи дози, причиняващи интензивна диуреза, могат да потиснат лактацията. Употребата на лизиноприл/хидрохлоротиазид не се препоръчва през периода на кърмене. Ако лизиноприл/хидрохлоротиазид се прилага през периода на кърмене, употребата му трябва да се извършва в минималните възможни дози.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както и при други антихипертензивни лекарствени продукти, комбинираният продукт лизиноприл/хидрохлоротиазид може да има леко до умерено влияние по отношение на способността за шофиране и работа с машини, особено в началото на лечението или при промяна на дозата и също когато се употребява с алкохол, но тези ефекти зависят от индивидуалната чувствителност.



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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани и съобщавани по време на лечение с лизиноприл и/или хидрохлоротиазид със съответната честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (не може да се оцени от наличните данни).

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са кашлица, замаяване, хипотензия и главоболие, които могат да се наблюдават при 1 до 10% от лекуваните пациенти. В клинични изпитвания, наблюдаваните нежелани ефекти, обикновено са слабо изразени и преходни, като в повечето случаи не се налага прекратяване на лечението.

Лизиноприл

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Понижаване на хемоглобина, понижаване на хематокрита.
Много редки	Потискане на костния мозък, анемия, тромбоцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза (вж. точка 4.4), хемолитична анемия, лимфаденопатия, автоимунно заболяване.
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Анафилактични/анафлактоидни реакции.
Нарушения на ендокринната система	
Редки	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH).
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много редки	Хипогликемия.
Психични нарушения	
Нечести	Промени в настроението, депресивни симптоми.
Редки	Умствено объркване.
С неизвестна честота	Халюцинации.
Нарушения на нервната система	
Чести	Замаяване, главоболие, синкоп.
Нечести	Парестезия, вертиго, нарушения на вкуса, нарушения на съня.
Редки	Нарушения на обонянието.
Сърдечни нарушения	
Нечести	Миокарден инфаркт или мозъчно-съдови инциденти, вероятно вторично на есцесивна хипотония при високо рискови пациенти (вж. точка 4.4), палпитации, тахикардия.
Съдови нарушения	
Чести	Ортостатични ефекти (включително ортостатична хипотония).
Нечести	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, коремна болка и нарушено храносмилане.
Редки	Сухота в устата.
Много редки	Панкреатит, интестинален ангиоедем.
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	Повишени чернодробни ензими и билирубин.
Много редки	Хепатит-хепатоцелуларен или холестатичен, жълтеница, чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4)*.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Обрив, пруритус.
Редки	Свръхчувствителност/ангионевротичен оток 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-Johnson, еритема мултиформе, кожна псевдолимфома.**
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Бъбречна дисфункция.
Редки	Уремия, остра бъбречна недостатъчност.
Много редки	Олигурия/анурия.
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	Импотентност.
Редки	Гинекомастия.
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести	Астения, умора.
Изследвания	
Нечести	Повишаване на уреята в кръвта, повишаване на серумния креатинин, хиперкалиемия.
Редки	Хипонатриемия.

* Много рядко се съобщава, че при някои пациенти нежеланата поява на хепатит прогресира до чернодробна недостатъчност. Пациентите, приемащи комбинацията лизиноприл/хидрохлоротиазид, при които се е появила жълтеница или изразено повишаване на чернодробните ензими, трябва да прекратят лечението с комбинацията лизиноприл/хидрохлоротиазид и да бъдат под медицинско наблюдение.

** Има съобщения за симптомокомплекс, който може да включва един или повече от следните симптоми: повишена температура, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, позитивни антинуклеарни тела (ANA), ускорена скорост на утайка на еритроцити (СУЕ), еозинофилия и левкоцитоза, обрив, фотосенсибилизация или други дерматологични прояви.

Хидрохлоротиазид

Системо-органен клас	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Сиалоаденит
Неоплазми — доброкачествени,		Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином)



злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		сквамозноклетъчен карцином).
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения, неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, хемолитична анемия, потискане на костния мозък.
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия, хипергликемия, глюкозурия, хиперурикемия, електролитен дисбаланс (включително хипонатриемия и хипокалиемия, хипохлоремична алкалоза и хипомагнезиемия), повишение на холестерола и триглицеридите, подагра.
Психични нарушения		Безпокойство, депресия, нарушения на съня.
Нарушения на нервната система		Загуба на апетит, парестезия, слаб световъртеж.
Нарушения на очите		Ксантопсия, преходно замъглено виждане, хороидален излив, остра миопия и остра закритоъгълна глаукома.
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго.
Сърдечни нарушения		Ортостатична хипотония.
Съдови нарушения		Некротизиращ ангинт (васкулит, кожен васкулит).
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)	Респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен едем).
Стомашно-чревни нарушения		Гастрит, диария, запек, панкреатит.
Хепатобиларни нарушения		Жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница).
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Реакции на фоточувствителност, обрив, системен лупус еритематодес, кожен лупус еритематозо-подобни реакции, обостряне на кожен лупус еритематодес, уртикария, анафилактични реакции, токсична епидермална некролиза.
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулен спазъм, мускулна слабост.
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречна дисфункция, интерстициален нефрит.
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Треска, слабост.

Описание на избрани нежелани реакции

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.5.1).

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

4.9 Предозиране

Симптоми

Съществува ограничена информация по отношение на предозиране при хора. Симптомите свързани с предозиране на АСЕ-инхибитори могат да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентиляция, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяване, тревожност и кашлица.

Допълнителни симптоми при предозиране на хидрохлоротиазид са повишена диуреза, намалено ниво на съзнание (вкл. кома), конвулсии, парези, сърдечни аритмии и бъбречна недостатъчност.

Ако също е приложен и дигиталис, хипокалиемията може да обостри сърдечните аритмии.

Лечение

При предозиране се препоръчва лечение с интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. Ако се наблюдава хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение. Може да се проведе лечение с инфузия на ангиотензин II и/или да се приложат интравенозно катехоламини, ако са налични. Ако са налице гастроинтестинални нарушения се прилагат мерки за елиминиране на лизиноприл (напр. предизвикване на повръщане, лаваж на стомаха, прилагат се абсорбенти и натриев сулфат). Лизиноприл може да бъде отстранен от системната циркулация посредством хемодиализа (вж. точка 4.4). При резистентна на терапия брадикардия е показано лечение с пейсмейкър. Често трябва да се проследяват жизнени показатели, серумните електролити и серумния креатинин.

Брадикардия или силни вагусови реакции трябва да бъдат лекувани чрез приложение на атропин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, АСЕ инхибитори и диуретици. АТС код: C09BA03.

Ко-Диротон е комбинация с фиксирана доза, съдържаща лизиноприл, инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) и хидрохлоротиазид, тиазиден диуретик. И двата компонента имат допълващ се начин на действие и упражняват адитивен антихипертензивен ефект.

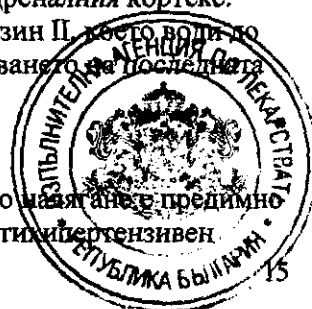
Лизиноприл

Механизъм на действие

Лизиноприл е инхибитор на пептидил дипептидазата. Той инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), който катализира превръщането на ангиотензин I във вазоконстриктиращия пептид ангиотензин II. Ангиотензин II също стимулира секрецията на алдостерон от адrenalния кортекс. Инхибирането на АСЕ предизвиква намаляване на концентрацията на ангиотензин II, което води до намалена вазипресорна активност и намалена секреция на алдостерон. Намаляването на последната може да доведе до увеличаване на серумната концентрация на калий.

Фармакодинамични ефекти

Въпреки че се смята, че механизмът, чрез който лизиноприл понижава кръвното налягане е предимно чрез супресия на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, лизиноприл има антихипертензивен



ефект дори и при пациенти с хипертония с ниско плазмено ниво на ренин. ACE е идентичен с кининаза II, ензим, който разгражда брадикинина. Дали повишените нива на брадикинин, мощен вазодилаторен пептид, играят роля в терапевтичния ефект на лизиноприл предстои да се изясни.

Клинична ефикасност и безопасност

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 мозъчно-съдова 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 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

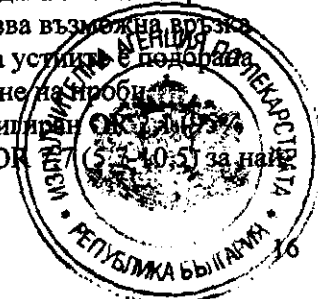
Хидрохлоротиазид е диуретик и антихипертензивно средство. Влияе на дисталния ренален тубуларен механизъм на електролитна реабсорбция и увеличава екскретирането на натрий и хлориди в приблизително равни количества. Натриурезата може да е съпроводена от загуба на калий и бикарбонат. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидите не е известен.

Фармакодинамични ефекти

Тиазидите обикновено не влияят на нормалното кръвно налягане.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000$ 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 случая 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 1,63 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба ($\sim 25\,000$ mg) и OR 5,3 (4,0-7,1) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000$ mg) (вж. също точка 4.4).



5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на лизиноприл и хидрохлоротиазид влияе слабо или не влияе върху бионаличността на всяко от двете лекарства. Установена е биеквивалентност след приложение на комбинираната таблетна форма и на съответните количества от двете съставки, приложени по отделно.

Лизиноприл

Абсорбция

След перорално приложение пиковите плазмени концентрации се достигат след приблизително 7 часа, въпреки че при пациенти с остър инфаркт на миокарда се наблюдава забавяне във времето за достигане на максимални плазмени концентрации. Въз основа на възстановяването в урината, средното абсорбирано количество на лизиноприл е приблизително 25% с разлики между отделните индивиди 6-60% при всички изпитвани дозировки (5-80 mg). Абсолютната бионаличност намалява приблизително с 16% при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Абсорбцията на лизиноприл не се влияе от едновременното приемане на храна.

Разпределение

Лизиноприл изглежда не се свързва с други плазмените протеини, различни от циркулиращия ангиотензин-конвертиращ ензим (ACE).

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

Елиминиране

Лизиноприл не се метаболизира в организма и абсорбираното лекарство се екскретира непроменено напълно в урината.

При многократно дозиране лизиноприл има ефективен плазмен полуживот на кумулация 12,6 часа. Клирънсът на лизиноприл при здрави индивиди е приблизително 50 mL/min. Намаляването на серумните концентрации показва удължена терминална фаза, не води до кумулация на лекарството. Тази терминална фаза вероятно представя насищане свързване към ACE и не е пропорционална на дозата.

Чернодробно увреждане

Нарушената чернодробна функция при пациенти с цироза води до намаляване на абсорбцията на лизиноприл (около 30%, установено при изследване на урината) и до увеличение на експозицията (приблизително 50%) в сравнение със здрави индивиди, поради намаления клирънс.

Бъбречно увреждане

Нарушената бъбречна функция намалява елиминирането на лизиноприл, който се отделя през бъбреците, но това намаление става клинично значимо само когато скоростта на гломерулна филтрация е под 30 mL/min.

Таблица 1. Фармакокинетични параметри на лизиноприл на различни групи пациенти с бъбречни нарушения след многократно прилагане на доза от 5 mg

Бъбречна функция измерена чрез креатининов клирънс	n	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (ч)	AUC (0-24 ч) (ng·ч/ml)



> 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

С креатининов клирънс 30-80 mL/min, средно AUC се увеличава само с 13%, 4,5-кратно увеличение на средната AUC е наблюдавано с креатининов клирънс 5-30 mL/min.

Лизиноприл може да бъде отстранен чрез диализа. По време на 4 часа хемодиализа, плазмените концентрации на лизиноприл намаляват 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 индивиди (увеличение в AUC средно 125%), но въз основа на възстановяването на лизиноприл в урината, има намаляване на абсорбцията приблизително с 16% в сравнение със здрави индивиди.

Старческа възраст

Пациентите в старческа възраст имат по-висока серумна концентрация и по-високи стойности на площта под кривата плазмена концентрация - време (увеличена приблизително с 60%) отколкото по-млади пациенти.

Хидрохлоротиазид

След проследяване на плазмените концентрации не по-малко от 24 часа е установено, че плазменият полуживот на хидрохлоротиазид варира между 5,6 и 14,8 часа.

Поне 61% от дозата се елиминира непроменена в рамките на 24 часа. След перорален хидрохлоротиазид, диурезата започва след 2 часа, достига пик след около 4 часа и продължава 6 до 12 часа.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата, но не и през кръвно-мозъчната бариера.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лизиноприл и хидрохлоротиазид са две лекарства, за които е получен богат клиничен опит, както самостоятелно, така и в комбинация. Цялата необходима информация за лекуващия лекар е представена в други точки от кратката характеристика на продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ко-Диротон 10 mg/12,5 mg таблетки

Манитол (Е 421)

Индигодин (Е 132)

Царевично нишесте

Прежелатинирано царевично нишесте

Калциев хидрогенфосфат дихидрат

Прежелатинизирано царевично нишесте (частично прежелатинизирано)

Магнезиев стеарат

Ко-Диротон 20 mg/12,5 mg таблетки

Манитол (Е 421)

Индигодин (Е 132)

Жълт железен оксид (Е172)

Царевично нишесте



Прежелатинизирано царевично нишесте
Калциев хидрогенфосфат дихидрат
Прежелатинизирано царевично нишесте (частично прежелатинизирано)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Таблетките са опаковани в блистери от PVC/алуминий, които съдържат 10 таблетки. Има по три блистера в кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР (А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ко-Диротон 10 mg/12,5 mg таблетки: 20090490
Ко-Диротон 20 mg/12,5 mg таблетки: 20090491

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

Дата на първо разрешаване: 12.11.2009
Дата на последно подновяване: 22.11.2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

23.01.2022

