

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 2011318
Разрешение № BG/4747-53749
28-07-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диронорм 20 mg/10 mg таблетки

Dironorm 20 mg/10 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 20 mg лизиноприл (*lisinopril*) (като дихидрат) и 10 mg амлодипин (*amlodipine*) (като безилат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки. От едната страна има надпис: "CF3", от другата страна е без надпис.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Диронорм е показан като заместителна терапия при възрастни пациенти с кръвно налягане, адекватно контролирано с лизиноприл и амлодипин, прилагани едновременно при същото ниво на дозиране.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

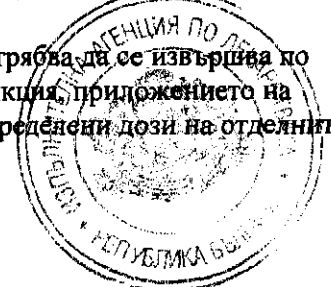
Препоръчителната доза е една таблетка дневно. Максималната дневна доза е една таблетка. Като цяло, комбинираният продукт с фиксирани дози не са подходящи за начално лечение. Диронорм е показан само за пациенти, при които оптималната поддържаща доза на лизиноприл и амлодипин е титрирана съответно на 20 mg и 10 mg (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Ако е необходимо коригиране на дозата, трябва да се обмисли титриране на дозите на отделните компоненти.

Специални популации

Бъбречно увреждане

За да се определи оптималната начална доза и поддържащата доза при пациенти с бъбречно увреждане, трябва да бъде проведено индивидуално титриране за всеки пациент като се използва свободна комбинация от лизиноприл и амлодипин.

Проследяване на бъбречната функция, серумните нива на калия и натрия трябва да се извършва по време на терапия с Диронорм. В случай на нарушаване на бъбречната функция, приложението на Диронорм трябва да бъде прекратено и заменено с терапия с адекватно определени дози на отделните компоненти. Амлодипин не се диализира.



Чернодробно увреждане

Не са установени препоръки за дозиране при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане; следователно, изборът на дозировка трябва да се прави внимателно и да се започне с най-ниската доза от дозовия диапазон (вж. точки 4.4 и 5.2). За да се намери оптималната начална доза и поддържащата доза при пациенти с чернодробно увреждане, дозата трябва да бъде индивидуално титрирана при тези пациенти, използвайки отделните съставки на комбинацията лизиноприл и амлодипин.

Фармакокинетиката на амлодипин не е проучвана при тежко чернодробно увреждане. Амлодипин трябва да започне с най-ниската доза и да се титрира бавно при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Педиатрична популация (<18 години)

Безопасността и ефикасността на Диронорм при деца и юноши под 18 години не са проучвани.

Старческа възраст (>65 години)

Дозировката при пациенти в старческа възраст трябва да бъде внимателно.

При клинични изпитвания няма промяна на профилите на ефикасност или безопасност на амлодипин или лизиноприл, свързана с възрастта. За да се открие оптималната поддържаща доза за пациенти в старческа възраст, трябва да бъде проведено индивидуално титриране за тях, като се използва свободната комбинация от лизиноприл и амлодипин.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Тъй като храната не влияе на абсорбцията на продукта, Диронорм може да се приема независимо от храненето, т.е. преди, по време или след хранене.

4.3 Противопоказания

Свързани с лизиноприл

- Свръхчувствителност към лизиноприл или към някой друг инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE);
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с предишна терапия с ACE инхибитор;
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- 2^{ри} и 3^{ти} триместър от бременността (вж. точка 4.4 и 4.6);
- Едновременната употреба на Диронорм с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Диротон не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

Свързани с амлодипин

- Свръхчувствителност към амлодипин или към някои други производни на дихидропиридин;
- Тежка хипотония;
- Шок (включително кардиогенен шок);
- Обструкция на изхода на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза);
- Хемодинамична нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда.

Свързани с Диронорм

Всички гореописани противопоказания, свързани с отделните монокомпоненти се отнасят и за фиксираната комбинация Диронорм.

- Свръхчувствителност към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Всички предупреждения по отношение на отделните монокомпоненти, описани по-долу се отнасят и при употребата на фиксираната комбинация Диронорм.

Свързани с лизиноприл

Симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при хипертонични пациенти без усложнения. При пациенти с хипертония приемащи лизиноприл, появата на хипотония е по-вероятна, ако пациентът е дехидратиран, например при диуретична терапия, диета с ограничаване на солта, диализа, диария или повръщане, или тежка ренин-зависима хипертония (вж. точки 4.5 и 4.8). При пациенти със сърдечна недостатъчност, със или без бъбречна недостатъчност, е наблюдавана симптоматична хипотония. Това е най-вероятно да се случи при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, в резултат на употребата на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или увредена бъбречна функция. При пациенти с повишен риск от симптоматична хипотония трябва внимателно да се следи началото на терапията и корекцията на дозата. Подобни съображения важат и за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които 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. Преходен хипотоничен отговор не е противопоказание за по-нататъшно дозиране, което може да се осъществява обикновено без затруднения, веднага щом кръвното налягане бъде повишено след увеличаване на втъресъдовия обем.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, може да се появи допълнително понижаване на системното кръвно налягане при прилагане на лизиноприл. Този ефект е очакван и обикновено не е причина за прекратяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи намаляване на дозата или спиране на лизиноприла.

Хипотония при остър инфаркт на миокарда

Лечение с лизиноприл не трябва да се започва при пациенти с остър инфаркт на миокарда, които са изложени на риск от по-нататъшно сериозно влошаване на хемодинамиката при лечение с вазодилатор. Това са пациенти със систолично кръвно налягане 100 mmHg или по-ниско, или такива с кардиогенен шок. През първите 3 дни след инфаркта дозата трябва да бъде намалена, ако систоличното кръвно налягане е 120 mmHg или по-ниско. Поддържащите дози трябва да бъдат намалени до 5 mg или временно до 2,5 mg, ако систоличното кръвно налягане е 100 mmHg или по-ниско. Ако хипотонията персистира (систолично кръвно налягане по-ниско от 90 mmHg за повече от 1 час), прилагането на лизиноприл трябва да се преустанови.

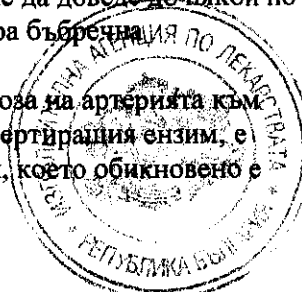
Стеноза на аортната и митралната клапа/хипертрофична кардиомиопатия

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

Бъбречно увреждане

В случаи на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 80 mL/min), началната доза лизиноприл трябва да бъде адаптирана в зависимост от креатининовия клирънс на пациента и в зависимост от терапевтичния отговор към лечението. Рутинното проследяване на калия и креатинина е част от обичайната медицинска практика при такива пациенти. При пациенти със сърдечна недостатъчност хипотонията, която е в резултат на началната терапия с ACE инхибитори може да доведе до някои по-нататъшни увреждания на бъбречната функция. Докладвани са случаи на остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима.

При някои пациенти с билатерална бъбречна артериална стеноза или със стеноза на артерията към единствен бъбрек, които са били лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, е наблюдавано повишаване нивото на уреята в кръвта и на серумния креатинин, което обикновено е



обратимо при преустановяване на терапията. Това е по-характерно за пациенти с бъбречна недостатъчност. При налична реноваскуларна хипертония съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При такива пациенти, лечението трябва да започне при внимателно лекарско наблюдение с ниски дози и внимателно титриране на дозите. Тъй като лечението с диуретици може да бъде фактор, допринасящ за това, то лечението не трябва да се продължава, а бъбречната функция е необходимо да се наблюдава по време на първата седмица на лизиноприл терапията.

Някои хипертензивни пациенти без данни за претърпяно реноваскуларно заболяване са развили повишени нива в кръвта на урея и серумени креатинин, които обичайно са незначителни и отшумяват, особено когато лизиноприл се прилага успоредно с диуретик. Това е по-характерно за пациенти с прекарано бъбречно увреждане. Може да се наложи намаляване на дозата или спиране на диуретика, и/или лечението с лизиноприл.

При остър миокарден инфаркт лечението с лизиноприл не трябва да бъде започвано при пациенти с доказана бъбречна дисфункция, определена като концентрация на серумен креатинин надвишаваща 177 $\mu\text{mol/L}$ и/или протеинурия надвишаваща 500 mg/24 часа. Ако се развие бъбречна дисфункция по време на лечението с лизиноприл (концентрация на серумен креатинин превишаваща 265 $\mu\text{mol/L}$ или два пъти по-висока от тази преди лечението), тогава лекарят трябва да обмисли спиране на лечението с лизиноприл.

Свърхчувствителност/ангиоедем

Докладвани са редки случаи на ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса. Той се наблюдава рядко при пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително лизиноприл. Това може да се случи по всяко време на терапията. В такива случаи, терапията с лизиноприл трябва да бъде преустановена веднага, както и да се предприеме подходящо лечение и проследяване на пациентите, за да се осигури пълно премахване на симптомите преди пациентите да бъдат изписани от болница. Дори в случаите, когато е засегнат само езика без респираторен дистрес, пациентите трябва продължително да бъдат наблюдавани, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да се окаже недостатъчно.

Много рядко са докладвани фатални случаи в резултат на ангиоедем свързан с оток на ларинкса или на езика. При засегнати език, глотис или ларинкс, обикновено се стига до запушване на въздухоносните пътища и е особено характерно при пациенти с анамнеза за претърпяна операция на въздухоносните пътища. В тези случаи трябва да бъде назначена спешна терапия. Тя може да включва прилагане на адреналин и/или поддържане на въздухоносните пътища отворени. Пациентът трябва да се наблюдава внимателно до пълно изчезване на симптомите.

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим предизвикват по-често ангиоедем при пациенти от черната раса, отколкото при пациенти от други раси.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, несвързан с терапия с АСЕ инхибитор, са изложени а по-висок риск при приемането на АСЕ инхибитор (вж. точка 4.3).

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

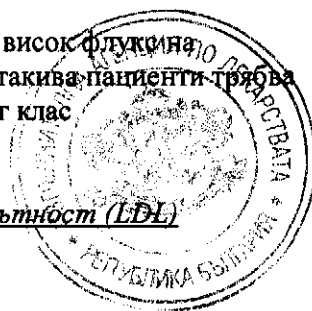
Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темзиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5).

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.

Анафилактоидни реакции при хемодиализни пациенти

Докладвани са случаи на анафилактоидни реакции при пациенти на диализа с висок флукона мембраните (напр. AN 69) и титрирани едновременно с АСЕ инхибитор. При такива пациенти трябва да се обмисли употреба на друг тип диализни мембрани или прилагане на друг клас антихипертензивно лекарство.

Анафилактоидни реакции по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL)



Рядко, пациенти приемащи АСЕ инхибитор по време на ниско-плътностна липопротеинова (LDL) афереза с декстранов сулфат, са претърпели животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции са избегнати чрез временно спиране приема на АСЕ инхибитор преди всяка афереза.

Десенсибилизация

Пациенти приемащи АСЕ инхибитори по време на десенсибилизиращо лечение (напр. отрова на ципокрили насекоми) са претърпели анафилактоидни реакции. При същите пациенти, тези реакции са избегнати, когато АСЕ инхибиторите са временно преустановени, но са се появили отново, случайно при повторно приложение на лекарствения продукт.

Чернодробно увреждане

Много рядко АСЕ инхибиторите се асоциират със синдром, започващ с холестатична жълтеница или хепатит прогресиращ до застрашаваща некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е ясен. Пациенти, които приемат лизиноприл и развиват жълтеница или имат повишени нива на чернодробните ензими трябва да преустановят приема на лизиноприл и да получат подходящо медицинско лечение.

Неутропения/агранулоцитоза

Докладвани са случаи на неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти приемащи АСЕ инхибитори. Неутропения, при пациенти с нормална бъбречна функция, без други усложняващи фактори, се случва рядко. Неутропенията и агранулоцитозата са обратими при преустановяване приема на АСЕ инхибитора.

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

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (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. точки 4.5 и 5.1).

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

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

Раса

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

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

Кашлица

Има съобщения за кашлица при употребата на АСЕ инхибитори. Характеризира се с това, че кашлицата не е продуктивна и отшумява при спиране на терапията. АСЕ инхибитор-индуцираната кашлица трябва да бъде отчетена като част от диференциалната диагноза на кашлицата.

Хирургия/анестезия



При пациенти подложени на сериозна операция или по време на анестезия с продукти провокиращи хипотония, лизиноприл може да блокира вторично ангиотензин II формацията до компенсаторно освобождаване на ренин. Ако се прояви хипотония и тя се установи, че е резултат на този механизъм, това може да се коригира чрез увеличаване на втресъдовия обем.

Хиперкалиемия

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. Обаче при пациенти с нарушена бъбречна функция, захарен диабет и/или при пациенти приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), както и такива пациенти, приемащи лекарства, които повишават серумния калий (напр. хепарин, триметоприм или комбинацията ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери), може да възникне хиперкалиемия. Ако все пак се налага едновременно прилагане на посочените по-горе лекарства, препоръчителен е редовен мониторинг на серумния калий и бъбречната функция (вж. точка 4.5).

Диабетици

При диабетици лекувани с орални антидиабетични средства или инсулин е необходим редовен контрол през първия месец от лечението с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.5).

Литий

В повечето случаи комбинацията от литий и лизиноприл не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Бременност

Прием на АСЕ инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. С изключение на случаите, когато продължаване на лечението с АСЕ инхибитор се счита за важно, пациентите, които планират бременност трябва да преминат на друго антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност при бременност. При установяване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва незабавно да бъде спряно и ако е подходящо, трябва да започне лечение с друго средство (вж. точки 4.3 и 4.6).

Свързани с амлодипин

Не е установена безопасността и ефективността на амлодипин при хипертонична криза.

Сърдечна недостатъчност

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с внимание. В дългосрочно плацебо-контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA), съобщаваната честота на белодробен оток е била по-висока в групата, лекувана с амлодипин, отколкото в плацебо групата (вж. точка 5.1).

Блокерите на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те могат да увеличат риска от бъдещи сърдечно-съдови инциденти и смъртност.

Чернодробно увреждане

При пациенти с увредена чернодробна функция, полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на АUC са по-високи, а препоръките за дозиране не са установени. Следователно, амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза от дозовия диапазон и е необходимо повишено внимание, както при започване на лечението, така и при повишаване на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да се изисква бавно титриране на дозата и внимателно наблюдение.

Старческа възраст

При възрастни пациенти дозата трябва се увеличава предпазливо (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане



При такива пациенти амлодипин може да се използва в нормални дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не се диализира.

Свързани с Диронорм

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, свързани с лизиноприл

Антихипертензивни средства

Едновременната употреба на лизиноприл с други антихипертензивни средства (например глицеролов тринитрат, други нитрати или други вазодилатори) може допълнително да понижи кръвното налягане.

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

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точка 4.3 и 4.4).

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори с инхибитори на mTOR (напр. темсиролимус, сиролимус, еверолимус) или инхибитори на неутралната ендопептидаза (NEP инхибитори) (напр. рацекадотрил), или тъканен активатор на плазминоген или вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Диуретици

Антихипертензивният ефект е адитивен, когато към лечението с лизиноприл се назначи терапия с диуретик. Пациентите, които вече приемат диуретици, и особено тези, на които наскоро е назначена диуретична терапия, понякога могат да изпитат силно понижение на кръвното налягане при добавяне на лизиноприл. Възможността за поява на симптоматична хипотония може да се минимизира като се спре приема на диуретика преди започване на лечението с лизиноприл (вж. точки 4.4 и 4.2).

Калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи соли заместители 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. Трябва също да се внимава, когато лизиноприл се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр. триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на лизиноприл с гореспоменатите лекарства. Ако е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий (вж. точка 4.4).

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

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



Ако лизиноприл се прилага с калий-несъхраняващ диуретик, диуретично индуцираната хипокалиемия може да се намали.

Литий

Обратимо повишаване на серумните литиеви концентрации и токсичност са докладвани по време на едновременно прилагане на литий с АСЕ инхибитори. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може да повиши риска от литиева токсичност и да я увеличи при употреба на АСЕ инхибитори. Употребата на лизиноприл с литий не се препоръчва, но ако се докаже че комбинирането им е необходимо, серумните нива на литий трябва да бъдат внимателно проследявани (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/ден

Едновременното прилагане на АСЕ инхибитори с нестероидни противовъзпалителни лекарства (като ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дозови режими, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да намали антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително остра бъбречна недостатъчност, и повишаване на серумните нива на калий, особено при пациенти с влошена бъбречна функция. Тези ефекти обичайно са обратими. Едновременната употреба на тези лекарствени средства трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат добре оводнявани и трябва да се има предвид наблюдение на бъбречната функция след започване на комбинираната терапия и редовно след това.

Злато

Нитроидни реакции (симптоми на вазодилатация, в това число зачервяване, гадене, замаяност и хипотония) след инжекционно прилагане на злато (напр. натриев ауротиомалат) са съобщавани по-често при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитор.

Трициклически антидепресанти/антипсихотици/анестетици

Едновременната употреба на определени анестетични лекарствени продукти, трициклически антидепресанти и антипсихотици с АСЕ инхибитори може да доведе до допълнително понижаване на кръвното (вж. точка 4.4).

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

Антидиабетични продукти

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

Ацетилсалицилова киселина, тромболитици, бета-блокери, нитрати

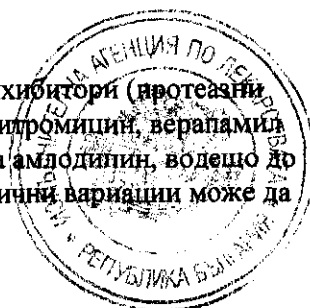
Лизиноприл може да бъде прилаган едновременно с ацетилсалицилова киселина (в кардиологични дози), тромболитици, бета-блокери и/или нитрати.

Взаимодействия, свързани с амлодипин

Въздействие на други лекарствени продукти върху амлодипин

СYP3A4 инхибитори

Едновременната употреба на амлодипин със силни или умерени СYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолови антимикотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително увеличение в експозицията на амлодипин, водещо до повишен риск от хипотония. Клиничното проявление на тези фармакокинетични вариации може да



бъде по-изявено при пациенти в старческа възраст. Препоръчва се клинично наблюдение и съответно може да се изисква коригиране на дозата.

СYP3A4 индуктори

При едновременно приложение на известни индуктори на СYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни СYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Приложението на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и това да доведе до засилване на хипертензивните ефекти.

Дантролен (инфузия)

При животни, са наблюдавани летално камерно мъждене и сърдечно-съдов колапс свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозно приложение на дантролен. Поради риск от развитие на хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното приложение на блокери на калциевите канали като амлодипин, при пациенти предразположени към злокачествена хипертермия и при овладяване на злокачествена хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектите върху понижаване на артериалното налягане на амлодипин се добавят към тези ефекти на други антихипертензивни лекарствени средства.

Такролимус

Има опасност от повишаване кръвните нива на такролимус, когато се прилага едновременно с амлодипин, но фармакокинетичния механизъм на това взаимодействие не е напълно изяснен. За да се избегне токсичност на такролимус, приложението на амлодипин на пациенти, лекувани с такролимус изисква контрол на кръвните нива на такролимус и корекция на дозата на такролимус, когато е подходящо.

Инхибитори на mTOR

Инхибиторите на mTOR, като сиролимус, темзиролимус и еверолимус са субстрати на СYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на СYP3A4. При едновременно прилагане на инхибитори на mTOR, амлодипин може да повиши тяхната експозиция.

Циклоспорин

Не са провеждани проучвания за взаимодействието между циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации, с изключение на такива при пациенти с бъбречна трансплантация, при които се наблюдава променливо увеличение (средно от 0% до 40%) на най-ниската концентрация на циклоспорин. Изисква се повишено внимание при мониторинг на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация, приемащи амлодипин, а намаляването на дозата на циклоспорин трябва да става при необходимост.

Симвастатин

Едновременното прилагане на многократни дози от 10 mg на амлодипин с 80 mg симвастатин води до увеличаване с 77% на експозицията на симвастатин в сравнение с прилагане на симвастатин самостоятелно. Ограничаване на дозата на симвастатин до 20 mg дневно при пациенти на амлодипин.

При клинични проучвания за взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Бременност

Употребата на Диронорм не се препоръчва по време на първия триместър от бременността и е противопоказана през втория и третия триместър от бременността.

Няма опит от адекватно контролирани клинични изпитвания относно употребата на Диронорм при бременни жени. Въпреки това, употребата на двете активни вещества по време на бременност или не се препоръчва, или е противопоказна (за повече подробности относно отделните вещества, вижте по-долу).

При установяване на бременност лечението с Диронорм трябва незабавно да се преустанови и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение (вж. точка 4.4).

Приемът на Диронорм не трябва да започва по време на бременност. Освен в случаите, когато продължителното лечение с Диронорм се счита от съществено значение, пациентите, които планират забременяване, трябва да преминат на друго антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба при бременност.

Във връзка с лизиноприл

Употребата на ACE инхибитори не се препоръчва по време на първия триместър от бременността (вж. точка 4.4).

Употребата на ACE инхибитори е противопоказана през втория и третия триместър от бременността (вж. точка 4.3 и 4.4).

Няма категорични епидемиологични доказателства за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността; въпреки това, не може да се изключи слабо увеличение на риска. Освен в случаите, когато продължителното лечение с ACE инхибитор се счита от съществено значение, пациентите, които планират забременяване, трябва да преминат на друго антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба при бременност. При диагностициране на бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да бъде прекратено незабавно и, ако е уместно, трябва да започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с ACE инхибитор през втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хората (намалена бъбречна функция, олигохидрамниоза, забавяне в осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). В случай на експозиция на ACE инхибитор по време на втория триместър от бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Децата, чиито майки са приемали ACE инхибитори, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Във връзка с амлодипин

Не е установена безопасността на амлодипин по време на бременност при хора.

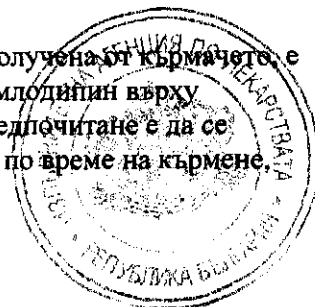
Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност при приложение на високи дози (вж. точка 5.3).

Употребата по време на бременност се препоръчва само при липса на по-безопасна алтернатива и когато рискът от заболяването е по-голям за майката и плода.

Кърмене

Няма данни за употребата на лизиноприл по време на кърмене.

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3 – 7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен. Употребата на Диронорм не се препоръчва и за предпочитане е да се прилагат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено в случай на новородено или недоносено дете.



Фертилитет

Няма опит от адекватно контролирани клинични изпитвания относно влиянието на Диронорм върху фертилитета.

Във връзка с амлодипин

Има съобщения за обратими биохимични промени в главичките на сперматозоидите при някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали. Няма достатъчно клинични данни относно потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени неблагоприятни ефекти върху фертилитета на мъжките индивиди (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Във връзка с лизиноприл

При шофиране или работа с машини трябва да бъде взето под внимание, че понякога може да се появи замаяване или умора.

Във връзка с амлодипин

Амлодипин оказва слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи амлодипин получат замаяване, главоболие, умора или гадене, може да се влоши способността за реакция. Трябва да се проявява повишено внимание, особено в началото на лечението.

Според посоченото по-горе, Диронорм може да повлияе способността за шофиране и работа с машини (особено в началото на лечението).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При контролирано клинично изпитване (n=195) случаите на нежелани реакции не са били повече при пациенти, приемащи едновременно и двете активни вещества, отколкото при пациенти на монотерапия. Нежеланите реакции съответстват на съобщаваните по-рано при амлодипин и/или лизиноприл. Нежеланите реакции обикновено са леки, преходни и рядко са били основание за прекъсване на лечението. Най-честите нежелани лекарствени реакции при тази комбинация са главоболие (8%), кашлица (5%) и замаяване (3%).

Честотата се определя, както следва: 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 $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), не е известна (не може да се определи от наличните данни). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред според тяхната сериозност.

Съобщава се за следните нежелани лекарствени реакции (НЛР) по време на лечение с лизиноприл и амлодипин независимо:

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани лекарствени реакции при лизиноприл	Нежелани лекарствени реакции при амлодипин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Потискане на костния мозък, Агранулоцитоза, Левкопения, Неутропения (вж. точка 4.4), Тромбоцитопения, Хемолитична анемия, Анемия, Лимфаденопатия	Тромбоцитопения Левкопения
Нарушения на имунната	Много редки	Автоимунни нарушения	Алергична реакция

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани лекарствени реакции при лизиноприл	Нежелани лекарствени реакции при амлодипин
система			
	С неизвестна честота	Анафилактична/ анафилактоидна реакция	
Ендокринни нарушения	Редки	Синдром на недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)	
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хипогликемия	Хипергликемия
Психични нарушения	Нечести	Промяна на настроението, Нарушения на съня, Халюцинации	Безсъние, Промяна на настроението (вкл. тревожност), Депресия
	Редки	Психическо объркване	Объркване
	С неизвестна честота	Симптоми на депресия	
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване, Главоболие	Сомнолентност, Замайване, Главоболие (особено в началото на лечението)
	Нечести	Вертиго, Парестезия, Изменения на вкуса	Синкоп, Тремор, Изменения на вкуса, Хипоестезия, Парестезия
	Редки	Нарушения на обонянието	
	Много редки		Хипертония, Периферна невропатия
	С неизвестна честота	Синкоп	Екстрапирамидни нарушения
Нарушения на очите	Чести		Зрителни нарушения (вкл. диплопия)
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести		Шум в ушите
Сърдечни нарушения	Чести		Палпитации
	Нечести	Инфаркт на миокарда***, Тахикардия, Палпитации	Аритмии (брадикардия, вентрикуларна тахикардия, предсърдно мъждене)
	Много редки		Инфаркт на миокарда
Съдови нарушения	Чести	Ортостатични ефекти (включително хипотония)	Енхизома
	Нечести	Мозъчносъдов инцидент***,	Хипотония



Системо-органна класификация	Честота	Нежелани лекарствени реакции при лизиноприл	Нежелани лекарствени реакции при амлодипин
		Феномен на Рейно	
	Много редки		Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Кашлица	Диспнея
	Нечести	Ринит	Кашлица, ринит
	Много редки	Бронхоспазъм, Алергичен алвеолит/Еозинофилна пневмония, Синусит	
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария, Повръщане	Коремна болка, Гадене, Диспепсия, Изменения на ритъма на дефекация (вкл. диария и констипация)
	Нечести	Коремна болка, Гадене, Лошо храносмилане	Повръщане, Сухота в устата
	Редки	Сухота в устата	
	Много редки	Панкреатит, Интестинален ангиоедем	Панкреатит, Гастрит, Гингивална хиперплазия
Хепато-билиарни нарушения	Много редки	Хепатит-хепатоцелуларен или холестатичен, жълтеница и чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4)	Хепатит, Жълтеница, Повишаване на чернодробните ензими**
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив, Пруритус	Алоpecia, Екзантема, Пурпура, Промяна на цвета на кожата, Диафореза, Пруритус, Обрив, Уртикария
	Редки	Псориазис, Уртикария, Алоpecia, свръхчувствителност/ангионевротичен едем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4)	
	Много редки	Токсична епидермална некролиза, Синдром на Stevens-Johnson, Еритема мултиформе, Пемфигус, Потене, Кожна псевдолимфома*	Еритема мултиформе, Ангиоедем, Ексфолиативен дерматит, Синдром на Stevens-Johnson, Едем на Quincke, Светлочувствителност
	С неизвестна честота		Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести		Едем на глезена, Мускулни крампи
	Нечести		Артралгия, Миалгия, Болки в гърба

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани лекарствени реакции при лизиноприл	Нежелани лекарствени реакции при амлодипин
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Бъбречна дисфункция	
	Нечести		Нарушения в уринирането, Ноктурия, Увеличена честота на уриниране
	Редки	Остра бъбречна недостатъчност, Уремия	
	Много редки	Олигурия, Анурия	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Импотентност	Импотентност, Гинекомастия
	Редки	Гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести		Едем
	Чести:		Умора, Астения
	Нечести:	Умора, Астения	Гръдна болка, Болка, Физическо неразположение
Изследвания	Нечести:	Повишаване на уреята в кръвта, Повишаване на серумния креатинин, Хиперкалиемия, Повишаване на чернодробните ензими	Повишаване на телото, Намалване на телото
	Редки:	Намалване на хемоглобина, Намалване на хематокрита, Повишаване на серумния билирубин, Хипонатриемия	

*Съобщава се за комплекс от симптоми, които могат да включват един или повече от следните: висока температура, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положителни антинуклеарни антитела (ANA), повишена скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ), еозинофилия и левкоцитоза, обрив, фоточувствителност или други кожни проявления.

** Най-вече във връзка с холестаза

***Вероятно вследствие на прекомерна хипотония при високо рискови пациенти (виж точка 4.4).

Данните за безопасността от клинични изпитвания предполагат, че лизиноприл е с добра обща поносимост при педиатрични пациенти с хипертония, и че профилът на безопасност при тази възрастова група е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

Няма данни относно предозиране с Диронорм при хора.

Предозиране, свързано с лизиноприл

Данните относно предозиране при хора са ограничени. Симптомите, свързани с предозиране с АСЕ инхибитори може да включват: хипотония, циркулаторен шок, електролитен дисбаланс, бъбречна недостатъчност, хипервентиляция, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяване, тревожност и кашлица.

Препоръчаното лечение на предозиране е интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. Ако се появи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в положение за лечение на шок. Ако е на разположение, може също да се обмисли лечение с инфузия на ангиотензин II и/или катехоламини интравенозно. Ако продуктът е погълнат наскоро се предприемат мерки за елиминиране на лизиноприл (напр. предизвикване на повръщане, стомашна промивка, прилагане на абсорбенти и натриев сулфат). Лизиноприл може да се отстрани от общото кръвообращение чрез хемодиализа (вж. 4.4). За брадикардия, резистентна на лечение, е показана терапия с пейсмейкър. Непрекъснато трябва да се проследяват жизнените показатели, серумните електролити и концентрациите на креатинина.

Предозиране, свързано с амлодипин

Опитът относно преднамерено предозиране при хора е ограничен.

Симптоми

Според наличните данни, значително предозиране може да доведе до ексцесивна периферна вазодилатация и вероятна рефлекторна тахикардия. Има съобщени случаи на изразена и евентуално продължителна системна хипотония и до включително шок с фатален изход.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Лечение

Клинично значимата хипотония, дължаща се на предозиране с амлодипин, изисква предприемане на активни мерки за поддържане на функциите на сърдечно-съдовата система, включително често мониториране на сърдечната и дихателната функция, повдигане на крайниците и проследяване на циркулаторния обем и диурезата.

За възстановяване на тонуса на съдовете и кръвното налягане може да се приложи вазоконстриктор при условие, че няма противопоказания за приложението му. Калциев глюконат интравенозно може да е от полза за преодоляване на ефекта на блокада на калциеви канали.

В някои случаи може да е от полза стомашната промивка. Приложението на активен въглен при здрави доброволци до два часа след прием на 10 mg амлодипин е намалило степента на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва във висок процент с плазмените протеини, диализата вероятно няма да има полза.

Предозиране с Диронорм

Предозирането с Диронорм може да доведе до ексцесивна периферна вазодилатация с изразена хипотония, циркулаторен шок, електролитни разстройства, бъбречна недостатъчност, хипервентиляция, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяност, тревожност и кашлица.

Препоръчва се провеждане на симптоматично лечение (поставяне на пациента в легнало положение, наблюдение и, ако е необходимо, поддържане на сърдечната и дихателната функция, артериалното налягане, нивото на течностите и електролитния баланс, и креатинините концентрации). В случай на тежка хипотония се налага повдигане на долните крайници и когато интравенозните вливания не показват удовлетворителен резултат, може да се наложи провеждане на поддържаща терапия чрез въвеждане на периферни вазопресорни средства, освен ако няма противопоказания за тяхното

прилагане. Ако има възможност, трябва да се обмисли лечение с инфузия на ангиотензин II. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да бъде от полза за възвръщане на ефекта от блокирането на калциевите канали. Лизиноприл може да бъде отстранен от системното кръвообращение *посредством хемодиализа*. Употребата на високо-пропускливи мембрани от полиакрилонитрил трябва да се избягва по време на диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ACE инхибитори и блокери на калциевите канали, лизиноприл и амлодипин, АТС код: C09BB03.

Диронорм е комбинация с фиксирана доза, съдържаща активните вещества лизиноприл и амлодипин.

Лизиноприл

Механизъм на действие

Лизиноприл е инхибитор на пептидил дипептидазата. Той инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), който катализира преобразуването на ангиотензин I във вазоконстрикторния пептид ангиотензин II. Ангиотензин II също стимулира секрецията на алдостерон от надбъбречната кора. Инхибирането на АСЕ предизвиква намаляване на концентрациите на ангиотензин II, което води до понижаване на вазопресорната активност и намаляване на секрецията на алдостерон. Това намаляване 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, той има антихипертензивен ефект дори и при хипертонични пациенти с ниско плазмено ниво на ренин. АСЕ е идентичен с кининаза II, ензим, който разгражда брадикинина. Дали повишените нива на брадикинин, мощен вазодилаторен пептид, играят роля в терапевтичния ефект на лизиноприл все още не е изяснено.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефектът на лизиноприл върху смъртността и заболеваемостта при пациенти, получаващи стандартна терапия за сърдечна недостатъчност е изследван чрез сравняване на високи дози (32,5 mg или 35 mg веднъж дневно) с ниски дози (2,5 mg или 5,0 mg веднъж дневно). В проучването на 3 164 пациенти по време на периода на проследяване на преживяемостта със средна продължителност от 46 месеца, лечението с високи дози е намалило риска по отношение на комбинираната крайна цел смъртност по всякаква причина и хоспитализация по всякаква причина с 12% ($p=0,002$), както и риска по отношение на смъртността по всякаква причина и хоспитализация поради сърдечно-съдови инциденти с 8% ($p=0,036$), в сравнение с лечението с ниски дози. Наблюдавано е понижение на риска по отношение на смъртността по всякакви причини (8%, $p = 0,128$) и смърт поради сърдечно-съдови причини (10%, $p = 0,073$). При *post-hoc* анализ, случаите на хоспитализация поради сърдечна недостатъчност е понижен с 24% ($p=0,002$) при пациенти, приемали лечение с високи дози лизиноприл. По отношение на симптоматиката подобрението е сходно при пациентите, лекувани с високи и ниски дози от лизиноприл.

Резултатите от проучването показват, че като цяло профилите на нежелани реакции са сходни при пациентите, лекувани с високи и ниски дози лизиноприл по отношение на естеството и броя. Очакваните нежелани реакции при лечение с АСЕ инхибитор (напр. хипотония или промяна на бъбречната функция) са контролируеми и в редки случаи са наложили прекъсване на лечението. Случаите на кашлица са били по-редки при лечението с висока доза лизиноприл, отколкото при терапия с ниска доза.



В изпитването GISSI-3, с 2x2 факториален дизайн за сравняване на ефектите на лизиноприл и глицерил тринитрат като монотерапия или в комбинация в продължение на 6 седмици спрямо контролен продукт, при 19 394 пациенти, на които лечението се прилага в рамките на 24 часа от възникване на остър миокарден инфаркт, лизиноприл е предизвикал статистическо значимо понижаване на риска по отношение на смъртността с 11% спрямо контролния продукт ($2p=0,03$). Понижението на риска при лечение с глицерил тринитрат не е сигнификантно, за разлика от комбинацията между лизиноприл и глицерил тринитрат, при която се постига значимо понижение на риска по отношение на смъртността с 17% спрямо контролното лечение ($2p=0,02$). В подгрупите на пациенти в старческа възраст (над 70 години) и пациенти от женски пол, предварително считани за пациенти, изложени на висок риск от смърт, значими благоприятни ефекти са наблюдавани по отношение на комбинираната крайна цел за смъртност и сърдечна функция. На 6-ия месец по отношение на комбинираната крайна цел при всички пациенти, както и в подгрупите във висок риск също е наблюдаван значим благоприятен ефект при пациентите, лекувани с лизиноприл или лизиноприл с глицерил тринитрат в продължение на 6 седмици, което показва наличието на превантивен ефект при лизиноприл. Очаквано за лечението с вазодилаторен ефект, терапията с лизиноприл е била свързана с повишение на честотата на хипотония и бъбречна дисфункция, без обаче това да е свързано с пропорционално повишение на смъртността.

В едно двойно-сляпо, рандомизирано, многоцентрово изпитване, в което се сравнява лизиноприл с блокер на калциевите канали, 335 пациенти с диабет тип 2 и начална нефропатия, характеризираща се с микроалбуминурия, лизиноприл 10 mg до 20 mg, прилаган веднъж дневно в продължение на 12 месеца, намалява систоличното/диастолното артериално налягане с 13/10 mmHg и степента на излъчване на албумин в урината с 40%. В сравнение с блокер на калциевите канали, чиято употреба води до сходно намаляване на артериалното налягане, при лекуваните с лизиноприл се наблюдава значимо по-голямо намаляване на степента на излъчване на албумин в урината, което е доказателство, че АСР инхибиращото действие на лизиноприл намалява микроалбуминурията чрез директен механизъм върху бъбречните тъкани в допълнение към ефекта на понижаване на кръвното налягане.

Лечението с лизиноприл не засяга гликемичния контрол, което е видно от липсата на ефект върху нивата на гликиран хемоглобин (HbA_{1c}).

Ренин-ангиотензиновата система (RAS) – активни вещества

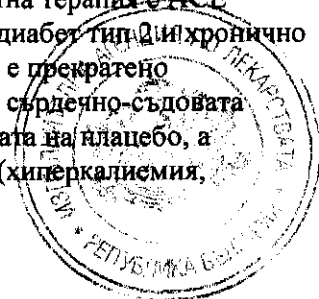
Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на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

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или 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 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.

Педиатрична популация

В едно клинично изпитване с участието на 115 педиатрични пациенти с хипертония, на възраст 6-16 години, пациентите с тегло под 50 kg са приемали 0,625 mg, 2,5 mg или 20 mg лизиноприл веднъж дневно, а пациентите с тегло над 50 kg са приемали 1,25 mg, 5 mg или 40 mg лизиноприл веднъж дневно. След края на втората седмица при лечението с лизиноприл, прилаган веднъж дневно, в зависимост от дозата се понижават стойностите на кръвното налягане преди прием на дозата, като трайна антихипертензивна ефикасност се наблюдава при дози над 1,25 mg.

Ефектът е потвърден във фазата на оттегляне на лечението, в която диастоличното налягане се повишава с около 9 mmHg повече при пациентите, рандомизирани за прием на плацебо в сравнение с пациентите, които са рандомизирани да продължат прием на средни и високи дози лизиноприл. Дозозависимият антихипертензивен ефект на лизиноприл се наблюдава трайно при няколко демографски подгрупи: възраст, стадий по Танер, пол и расова принадлежност.

Амлодипин

Амлодипин е инхибитор на входящия калциев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и инхибира трансмембрания входящ поток на калциев йони в сърдечната и съдовата гладка мускулатура.

Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на пряк релаксантанен ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, по който амлодипин облекчава стенокардията, не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общия исхемичен товар чрез следните две действия:

- Амлодипин разширява периферните артериоли и така намалява общото периферно съпротивление (след натоварване), срещу което работи сърцето. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това обременяване на сърцето намалява миокардната консумация на енергия и кислородните нужди.
- Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва и дилатация на главните коронарни артерии и на коронарните артериоли в нормални и исхемични сегменти. Тази дилатация повишава снабдяването с кислород на миокарда при пациенти със спазъм на коронарните артерии (вариантна ангина или ангина на Prinzmetal).

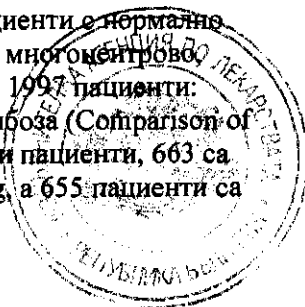
При пациенти с хипертония еднократният дневен прием осигурява клинично значима редукция на кръвното налягане и в хоризонтално, и в изправено положение, през целия 24-часов интервал. Поради бавното начало на действието му, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

При пациенти със стенокардия, еднократното дневно приложение на амлодипин удължава общото време на натоварване, времето до поява на стенокардия и времето до 1-mm депресия на ST-сегмента и намалява едновременно броя на ангинозните пристъпи и броя на приетите таблетки глицерил тринитрат.

Амлодипин не се свързва с неблагоприятни метаболитни ефекти или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с бронхиална астма, захарен диабет и подагра.

Исхемична болест на сърцето (ИБС)

Ефективността на амлодипин за профилактика на клинични инциденти при пациенти с нормално кръвно налягане и исхемична болест на сърцето (ИБС) е оценена в независимо, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване при 1997 пациенти: Сравнение на амлодипин спрямо еналаприл за ограничаване на появата на тромбоза (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) (CAMELOT). От тези пациенти, 663 са лекувани с амлодипин 5-10 mg, 673 пациенти са лекувани с еналаприл 10-20 mg, а 655 пациенти са



лекувани с плацебо, в допълнение към стандартна терапия със статини, бета-блокери, диуретици и аспирин, в продължение на 2 години. Основните резултати за ефикасността от лечението са представени в следната таблица. Резултатите показват, че лечението с амлодипин намалява честотата на нежеланите сърдечно-съдови инциденти и е свързано с по-малко хоспитализации за стенокардия и процедури за реваскуларизация при пациенти с ИБС.

Честота на значимите клинични събития в CAMELOT					
Честота на сърдечно-съдовите събития, брой (%)				Амлодипин спрямо плацебо	
Клинични събития	Амлодипин	Плацебо	Еналаприл	Относителен риск (95% ДИ)	P-стойност
Първична крайна точка					
Нежелани сърдечно-съдови събития	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Отделни компоненти					
Коронарна реваскуларизация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Хоспитализация за стенокардия	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Нефатален МИ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Инсулт или ТИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Сърдечно-съдова смърт	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Хоспитализация поради ЗСН	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Преживян сърдечен арест	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Новопоявила се периферна съдова болест	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Съкращения: ЗСН, застойна сърдечна недостатъчност; ДИ, доверителен интервал; МИ, миокарден инфаркт; ТИА, транзиторни исхемични атаки.

Сърдечна недостатъчност

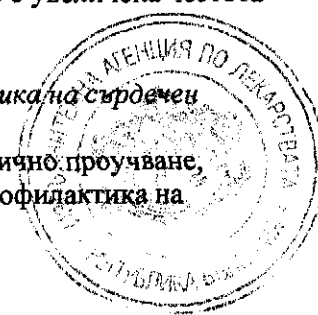
Хемодинамични изследвания и контролирани клинични проучвания с физическо натоварване при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II - IV по NYHA показват, че амлодипин не предизвиква клинично влошаване, оценено чрез толеранса към физическо натоварване, фракцията на изтласкване на лявата камера и клиничната симптоматика.

Плацебо-контролирано клинично проучване (PRAISE), в което са проучвани пациенти със сърдечна недостатъчност клас III - IV по NYHA, получаващи дигоксин, диуретици и ACE-инхибитори, е показало, че амлодипин не повишава риска за смъртност или комбинирана смъртност и заболяемост при пациенти със сърдечна недостатъчност.

В проследяващо, дългосрочно, плацебо-контролирано клинично проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III - IV по NYHA без клинични симптоми или обективни данни, предполагащи подлежаща исхемична болест на сърцето, на стабилна терапия с ACE-инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин няма ефект върху общата или сърдечно-съдова смъртност. При същата група пациенти приложението на амлодипин е свързано с увеличена честота на случаите на белодробен оток.

Изпитване на антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на сърдечен пристъп (ALLHAT)

Рандомизирано, двойно сляпо, оценяващо заболяемостта и смъртността клинично проучване, наречено Изпитване на антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на



сърдечен пристъп(ALLHAT) е проведено, за да сравни по-новите лекарствена терапии с амлодипин 2,5 -10 mg/дневно (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg/дневно (АСЕ- инхибитор) като терапии от първа линия спрямо лечение с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/дневно при лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст > 55 г. са били рандомизирани и проследени средно за 4,9 години. Пациентите са имали най-малко още един рисков фактор за КБС (коронарна болест на сърцето), включително: предишен миокарден инфаркт или инсулт (> 6 месеца преди включването) или документирана друго атеросклеротично ССЗ (сърдечно-съдово заболяване) (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана електрокардиографски или ехокардиографски (20,9%), тютюнопушене (21.9%).

Първичната крайна цел е комбинация от фатална КБС или нефатален инфаркт на миокарда. Не се наблюдава значима разлика в първичната крайна цел между терапията с амлодипин и хлорталидон: RR 0,98 95% CI [0,90-1,07] p=0,65. Сред вторичните крайни критерии, честотата на сърдечна недостатъчност (един от компонентите на сборния комбиниран сърдечно-съдов критерий) е сигнификантно по-висока в амлодипиновата група, в сравнение с хлорталидоновата група (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Въпреки това обаче, няма значима разлика в общата смъртност между амлодипин и хлорталидон: RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Педиатрична популация (на 6 години и повече)

При проучване, включващо 268 деца на възраст 6-17 години с предимно вторична хипертония сравняването на дози от 2,5 mg и 5,0 mg амлодипин с плацебо показва, че и двете дози понижават систоличното кръвно налягане сигнификантно повече от плацебо. Разликата между двете дози не е статистически значима.

Дългосрочните ефекти на амлодипин върху растежа, пубертета и общото развитие не са проучвани. Дългосрочната ефикасност на амлодипин при терапия в детска възраст за намаляване на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност при възрастни също не е установена.

5.2 Фармакокинетични свойства

Лизиноприл

Лизиноприл е перорално активен не-сулфидрил-съдържащ АСЕ инхибитор.

Абсорбция

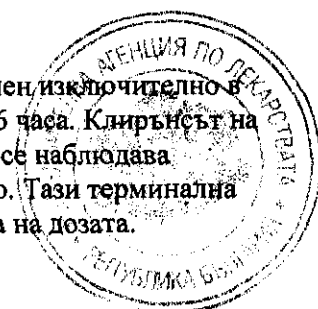
След перорално приложение на лизиноприл пиковите плазмени концентрации се достигат след приблизително 7 часа, въпреки че при пациенти с остър инфаркт на миокарда е наблюдавана тенденция за слабо удължаване на времето за достигане на пикови серумни концентрации. Съдейки по количеството, отделено с урината, средното ниво на абсорбция на лизиноприл е около 25%, като стойностите при различните индивиди могат да варират между 6 и 60 %, в рамките на изследвания дозов диапазон (5 - 80 mg). При пациенти със сърдечна недостатъчност абсолютната бионаличност на лизиноприл намалява до около 16%. Абсорбцията на лизиноприл не се повлиява от приема на храна.

Разпределение

С изключение на циркулиращия ангиотензин-конвертиращ ензим (АСЕ), лизиноприл не се свързва с други плазмени протеини. Въз основа на данните от проучвания при плъхове се предполага, че лизиноприл преминава в слаба степен кръвно-мозъчната бариера.

Елиминиране

Лизиноприл не се метаболизира в организма и се екскретира напълно непроменен, изключително в урината. Ефективният полуживот на лизиноприл след многократен прием е 12,6 часа. Клирънсът на лизиноприл при здрави индивиди е около 50 mL/min. При ниски концентрации се наблюдава удължена терминална фаза, което не води до натрупване на активното вещество. Тази терминална фаза вероятно се базира на наситено свързване към АСЕ и не е пропорционална на дозата.



Фармакокинетични характеристики при специални популации

Чернодробно увреждане

Нарушената чернодробна функция при пациенти с цироза намалява абсорбцията на лизиноприл (с около 30% според уринната екскреция), а увеличава експозицията на лизиноприл (приблизително 50%) в сравнение със здрави индивиди поради намаленото елиминиране.

Бъбречно увреждане

Нарушената бъбречна функция води до понижаване елиминирането на лизиноприл, който се излъчва през бъбреците, но това понижение е клинично значимо само когато скоростта на гломерулна филтрация е под 30 mL/min. В случай на леко до умерено тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс е в диапазона 30-80 mL/min), средната стойност на AUC се увеличава едва с 13%, докато при тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс между 5 и 30 mL/min) се наблюдава 4,5 пъти увеличение на средната стойност на AUC. Лизиноприл може да бъде отделен чрез диализа. По време на 4-часова хемодиализа, плазмените концентрации на лизиноприл намаляват средно с 60%, при диализен клирънс между 40 и 55 mL/min.

Сърдечна недостатъчност

При сърдечна недостатъчност експозицията на лизиноприл се увеличава в сравнение с наблюдаваното при здрави индивиди (повишаване на стойностите на AUC с около 125%), но на база на стойностите, определени в отделената урина, налице е намалена абсорбция до около 16% в сравнение със здравите доброволци.

Педиатрични популация

Фармакокинетичният профил на лизиноприл е проучен при 29 педиатрични пациенти с хипертония, на възраст между 6 и 16 години, със стойност на GFR над 30 mL/min/1,73 m². След дози от 0,1 до 0,2 mg/kg, равновесните пикови плазмени концентрации на лизиноприл се достигат след 6 часа, като степента на абсорбция на база отделената урина е около 28%. Тези стойности са сходни със стойностите, установени преди това за възрастни пациенти. Стойностите на AUC и C_{max} при деца в това проучване съответстват на стойностите при възрастни.

Старческа възраст

Пациентите в напреднала възраст имат по-високи стойности в кръвта и повишени стойности на AUC (приблизително с 60%) в сравнение с по-младите пациенти.

Амлодипин

Абсорбция, разпределение и свързване с протеини

След перорално приложение амлодипин се абсорбира добре, като максималната плазмена концентрация настъпва между 6 и 12 часа. Установено е, че абсолютната бионаличност на амлодипин е между 64 и 80%.

Степента на разпределение е приблизително 21 L/kg. Данните от проучвания in vitro показваха, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Биотрансформация и елиминиране

Крайният плазмен полуживот е около 35-50 часа и се запазва при приложение веднъж дневно.

Амлодипин се метаболизира в значителна степен от черния дроб до неактивни метаболити, като в урината се екскретират 10% от лекарството в непроменен вид и 60% от метаболитите.

Фармакокинетични характеристики при специални популации

Чернодробно увреждане



Данните относно употребата на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане са много ограничени. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин, което води до по-дълъг полуживот и увеличаване на AUC с приблизително 40-60%.

Старческа възраст

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации е сходно при индивиди в старческа възраст и по-млади индивиди. При пациентите в старческа възраст клирънсът на амлодипин е с тенденция към намаляване, което води до увеличаване на AUC и времето на полуелиминиране. Нарастването на AUC и времето на полуелиминиране при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е било според очакваното за проучваната възрастова група.

Педиатрична популация

Популационно фармакокинетично проучване е проведено при 74 деца с хипертония на възраст от 1 до 17 години (34 пациента на възраст от 6 до 12 години и 28 пациента на възраст от 13 до 17 години), получаващи амлодипин в дози между 1,25 и 20 mg, приемани веднъж или два пъти дневно. При децата от 6 до 12 години и при юношите от 13 до 17 години типичният перорален клирънс (CL/F) е бил съответно 22,5 и 27,4 l/час при момчета и 16,4 и 21,3 l/час при момичета. Наблюдавана е голяма вариабилност в експозицията между индивидите. Съобщените данни при деца под 6 години са ограничени.

Комбинация с фиксирана доза

Не са описани фармакокинетични взаимодействия между активните вещества на Диронорм. Фармакокинетичните параметри (AUC, C_{max} , t_{max} , време на полуживот) не са различни от наблюдаваните при прилагане на веществата поотделно.

Стомашно-чревната абсорбция на Диронорм не се повлиява от приема на храна.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани предклинични проучвания на комбинацията лизиноприл-амлодипин.

Лизиноприл

Предклиничните данни не показват специален риск за хората, основавайки се на конвенционални фармакологични изпитвания, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал.

За ACE-инхибиторите като клас е доказано, че предизвикват нежелани ефекти върху късното фетално развитие, което води до смърт на плода и вродени дефекти, основно засягащи черепа. Освен това е съобщено за фетотоксичност, ретардация на вътрематочното развитие и незатворен ductus arteriosus. Счита се, че тези аномалии в развитието отчасти се дължат на директното действие на ACE-инхибиторите върху ренин-ангиотензиновата система на плода и отчасти на исхемия, причинена от хипотония на майката и понижен фето-плацентарен кръвоток и притока на кислород/хранителни вещества до плода.

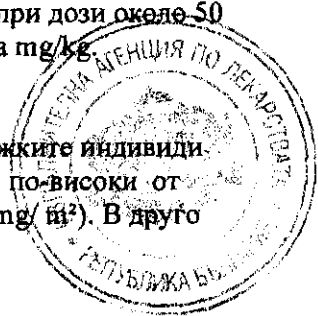
Амлодипин

Репродуктивна токсичност

Проведените проучвания за ефекта върху репродуктивността при плъхове и мишки показаха преносване, удължен родов процес и понижена преживяемост на новородените при дози около 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза за хора, изчислена на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

Няма никакъв ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжките индивиди 64 дни, а женските 14 дни преди чифтосването) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* по-високи от максималната препоръчителна за хора доза от 10 mg/дневно, изчислена на база mg/m²). В друго



изпитване с плъхове, в което мъжките са третирани с амлодипин безилат в продължение на 30 дни при доза, сравнима с дозата при хора на база mg/kg, са установени понижено ниво на хормона, стимулиращ фоликулите и тестостерон в плазмата, както и понижена плътност на спермата и намаление в броя на зрелите сперматиди и сертолиеви клетки.

Карциногенеза, мутагенност

Няма данни за карциногенност на лекарството при плъхове и мишки, третирани с амлодипин в диетата за не повече от две години в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0.5, 1.25 и 2.5 mg/kg/ден. Най- високата доза (при мишките е сходна, а при плъховете – два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg дневно, изчислена на база mg/m²) е била близка до максимално поносимата за мишките, но не и за плъховете.

Проучванията за мутагенност не показват ефекти, свързани с активното вещество, нито на ниво ген, нито на хромозомни нива.

* Изчислена за пациенти с тегло 50 kg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Целулоза, микрокристална 101
Целулоза, микрокристална 12
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

30 или 90 таблетки в бял, PVC/PE/PVDC алуминиев блистер и в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.



H-1103 Budapest
Gyömrői út 19-21.
Унгария

8. НОМЕР/А НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20110318

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

Дата на първо разрешаване: 17.05.2011

Дата на последно подновяване: 08.06.2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

