

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Линиприл 10 mg/12,5 mg таблетки
Co-Linipril 10 mg/12,5 mg tablets

Ко-Линиприл 20 mg/12,5 mg таблетки
Co-Linipril 20 mg/12,5 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20040198/99
Разрешение №	
BG/MA/MP -	62754-1, 14-06-2023
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ко-Линиприл 10 mg/12,5 mg таблетки

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

Ко-Линиприл 20 mg/12,5 mg таблетки

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Ко-Линиприл 10 mg/12,5 mg оранжеви, кръгли, 6 mm, биконвексни, необвити таблетки с маркировка 'LH'.

Ко-Линиприл 20 mg/12,5 mg бели, кръгли, 8 mm, биконвексни, необвити таблетки с делителна черта от едната страна и маркировка 'LH'.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония. Ко-Линиприл е показан, когато не е постигнат адекватен контрол на артериалното налягане при монотерапия с лизиноприл и/или при пациенти при които е постигнато стабилизиране на артериалното налягане с отделните компоненти, прилагани в същите дози.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Изборът на подходящата доза лизиноприл и хидрохлоротиазид се определя от клиничната оценка на отделния пациент.



Възрастни

Препоръчителна доза:

Ко-Линиприл 10 mg/12,5 mg и Ко-Линиприл 20 mg/12,5 mg - една таблетка, еднократно дневно.

Ако за 2 до 4 седмици не се постигне необходимият ефект, дозата може да се повиши до две таблетки, еднократно дневно.

Максималната дневна доза от 40 mg лизиноприл и 25 mg хидрохлоротиазид не трябва да се надвишава.

Бъбречно увреждане

Препоръчителната доза при бъбречно увреждане се основава на клирънса на креатинина, както е отбелязано по-долу:

Тиазидните диуретици не са подходящи за употреба при пациенти с бъбречно увреждане и не са ефективни при креатининов клирънс под 30 ml/min (съответстващо на умерена до тежка бъбречна недостатъчност).

Лизиноприл/хидрохлоротиазид не трябва да се използва като начална терапия при пациенти с бъбречна недостатъчност.

При пациенти с креатининов клирънс > 30 ml/min и < 80 ml/min комбинацията лизиноприл/хидрохлоротиазид може да се прилага, но само след предварително титриране на индивидуалните компоненти.

Препоръчителната начална доза на лизиноприл, като монотерапия при пациенти с лека степен на бъбречна недостатъчност е 5 - 10 mg.

Предхождащо лечение с диуретици

След прилагане на началната доза лизиноприл/хидрохлоротиазид може да се наблюдава симптоматична хипотония; по-вероятно е тя да се наблюдава при пациенти със загуба на течности и/или соли вследствие на предхождаща диуретична терапия. Лечението с диуретици трябва да се преустанови 2 - 3 дни преди началото на лечението с лизиноприл/хидрохлоротиазид. Ако това е невъзможно лечението трябва да започне с монотерапия лизиноприл в доза от 5 mg.

Педиатрична популация

Опитът при деца е ограничен.

Старческа възраст:

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

В граници на дозата 20-80 mg лизиноприл е ефективен в еднаква степен при пациенти в старческа възраст (на 65 и повече години) и при по-млади пациенти с хипертония. При пациенти с хипертония в старческа възраст монотерапията с лизиноприл ефективно понижава диастолното артериално налягане, така както монотерапията с хидрохлоротиазид или атенолол. В клинични изследвания е установено, че възрастта не оказва влияние върху поносимостта на лизиноприл.

Начин на приложение

Ко-Линиприл се приема еднократно дневно по едно и също време. Обикновено приложението на фиксираната комбинация лизиноприл/хидрохлоротиазид се извършва след първоначално титриране на дозата на отделните компоненти. При подходящо клинично състояние и след преценка от лекуващия лекар, може да се премине направо от монотерапия към приложение на фиксираната комбинация.



4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към лизиноприл, или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към други инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори).
- Свръхчувствителност към хидрохлоротиазид или към други сулфонамид-производни.
- Анамнеза за ангиоедем, получен при предхождаща терапия с АСЕ инхибитор.
- Вроден или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Тежко бъбречно увреждане (клирънс на креатинина $< 30 \text{ ml/min}$).
- Анурия
- Тежко чернодробно увреждане.
- Едновременната употреба на Ко-Линиприл 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. Ко-Линиприл 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 (ИБС) или мозъчно-съдова болест, тъй като екстремното понижаване на артериалното налягане може да предизвика миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

Ако се появи хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и при нужда да се направят инфузии на физиологичен разтвор. Преходна хипотонична реакция не е противопоказание за прилагане на следващи дози. След възстановяване на ефективни кръвен обем и налягане терапията може да продължи с понижени дози или някой от компонентите да се приложи самостоятелно в подходяща доза.

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 АСЕ 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.



Нарушена бъбречна функция

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

Лизиноприл/хидрохлоротиазид не трябва да се прилага на пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 80 ml/min), докато титрирането на отделните съставки докаже, че е необходимо приложение на дози, налични в съответните комбинирани таблетки.

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

При някои пациенти с хипертония без установено предшестващо бъбречно заболяване се наблюдава обикновено леко и преходно повишаване на уреята в кръвта и серумния креатинин, когато лизиноприл се прилага едновременно с диуретик. По-вероятно е това да се наблюдава при пациенти с предхождащо бъбречно увреждане. Необходимо е понижаване на дозата и/или прекратяване на лечението с диуретика и/или лизиноприл.

Предхождаща диуретична терапия

Диуретичната терапия трябва да се преустанови 2 - 3 дни преди започване на лечението с лизиноприл/хидрохлоротиазид. Ако това е невъзможно лечението трябва да започне с лизиноприл монотерапия 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

Използването на комбинацията лизиноприл/хидрохлоротиазид е противопоказана при пациенти, подлежащи на хемодиализа поради бъбречна недостатъчност. Анафилактични реакции са наблюдавани при пациенти, провеждащи хемодиализа (напр. с високопропускливи мембрани AN 69 и по време на липопротеинова афереза с ниска плътност (LDL) с декстран сулфат) и лекувани същевременно с АСЕ инхибитори. При тези пациенти трябва да се обсъди използването на друг вид диализни мембрани или на друг клас антихипертензивни средства.

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

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 фулминантна некроза и до смърт (понякога). Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациентите, приемащи лизиноприл/хидрохлоротиазид, при които се развие жълтеница или се наблюдава значимо повишаване на стойностите на чернодробните ензими трябва да прекратят приема на лизиноприл/хидрохлоротиазид и да получат необходимото лечение.

Хирургия/Анестезия

При пациенти, подлежащи на големи хирургични интервенции или по време на анестезия със средства, предизвикващи хипотония лизиноприл може да блокира образуването на ангиотензин II вследствие на компенсаторното освобождаване на ренин. Ако настъпи хипотония и се подозира, че тя се дължи на този механизъм, тя може да се коригира с увеличение на обема.

Метаболитни и ендокринни ефекти

При диабетици, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин стойностите на глюкозата в кръвта трябва да се мониторират внимателно през първия месец от лечението с АСЕ инхибитори. Лечението с тиазидни диуретици може да наруши глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетните средства, включително и на инсулина.

Повишаването на стойностите на холестерола и триглицеридите може да бъде свързано с тиазидната диуретична терапия. При някои пациенти тиазидната терапия може да причини хиперурикемия и/или подагра. Въпреки това, лизиноприл може да усили екскрецията на пикочната киселина с урината и така 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, хипотония, олигурия, тахикардия и гастроинтестинални 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.

Серумен калий

При някои пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително и лизиноприл може да се наблюдава повишаване на серумния калий. Пациенти с повишен риск от възникване на хиперкалиемия са тези с бъбречна недостатъчност, захарен диабет, хипоалдостеронизъм.



АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция обаче и/или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици или тези пациенти, които приемат други лекарства, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол) и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

Ако прилагането на описаните по-горе продукти се счита за подходящо се препоръчва редовно проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).

Диабет

При пациенти с диабет, 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).

Свръхчувствителност/ангиоедем

При пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, в това число лизиноприл са наблюдавани 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 трябва незабавно да се прекрати и да се осигурят подходяща терапия и наблюдение на пациента до пълното и трайно отзвучаване на симптомите, преди изписването на пациента. Дори в случаите, когато има само подуване на езика, без респираторен дистрес, може да се наложи продължително наблюдение на пациентите, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно.

Много рядко се съобщава за фатални изходи, поради ангиоедем вследствие оток на ларинкса или езика. Пациенти, при които са засегнати езика, глотиса или ларинкса е възможно да възникне обструкция на дихателните пътища, особено при тези с анамнеза за хирургична намеса на дихателните пътища. При такива случаи трябва да се проведе незабавно спешна терапия, като напр. прилагане на адреналин и/или поддържане на проходими дихателни пътища. Пациентът трябва да остане под строг лекарски контрол, докато не настъпи пълно и трайно отзвучаване на симптомите.

АСЕ инхибиторите предизвикват ангиоедем с по-висока честота при чернокожи пациенти, отколкото при пациенти, които не са чернокожи.

При пациенти с анамнестични данни за ангиоедем, несвързан с терапия с АСЕ-инхибитори съществува повишен риск от ангиоедем, докато приемат АСЕ-инхибитор (вж. точка 4.3).

При пациенти, приемащи тиазидни диуретици могат да се наблюдават реакции на свръхчувствителност със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма. При употреба на тиазиди може да се наблюдава обостряне или активиране на системен лупус еритематодес.

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 Ко-Линиприл. Лечение с Ко-Линиприл 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, темсиролимус) 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 (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

Десенсибилизация

Пациенти, получаващи АСЕ инхибитори по време на десензибилизираща терапия (напр. hymenoptera venom) могат да получат анафилактични реакции. При същите пациенти тези реакции са избегнати при временно прекратяване на терапията с АСЕ инхибитори, но се появяват отново при непреднамерено подновяване на лечението.

Неутропения/Агранулоцитоза

Неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия са докладвани при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и липса на други утежняващи фактори, неутропения се наблюдава рядко. Неутропенията и агранулоцитозата са обратими след прекратяване приема на АСЕ инхибитора. Лизиноприл трябва да се използва с много голямо внимание при пациенти със съдови колагенози, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол и прокаинамид или комбинация от тези утежняващи фактори, особено 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.

Расова принадлежност

АСЕ инхибиторите предизвикват ангиоедем с по-висока честота при чернокожи пациенти, отколкото при пациенти, които не са чернокожи. Както и останалите АСЕ инхибитори, лизиноприл може да бъде с по-слабо хипотензивно действие при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи, най-вероятно поради по-високата честота на разпространение на ниско рениново ниво при чернокожите хипертоници.

Кашлица

При лечение с АСЕ-инхибитори може да се наблюдава поява на кашлица. Характерно за нея е, че тя е непродуктивна, продължителна и отзвучава след преустановяване на лечението. Индуцираната от АСЕ-инхибитори кашлица трябва да се има в предвид при диференциалната диагноза на кашлицата.

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 ОРДС трябва да бъде спрян приемът на Ко-Линиприл и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Литий

По принцип не се препоръчва комбинирането на АСЕ-инхибитори и литий (вж. точка 4.5).

Антидопинг тест

Присъствието на хидрохлоротиазид в тази комбинация може да предизвика позитивиране на резултата в антидопинговия тест.



Бременност

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

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.

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 лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно начало на намаление на зрителната острота или болка в окото, които обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от започване на лекарството. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първоначалното лечение е да се прекрати приемът на лекарството възможно най бързо. Може да се наложи да се обмисли незабавно медикаментозно или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Риските фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.



Помощни вещества:

Натрий

Това лекарство 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

Лекарства, повишаващи 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 рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

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). При пациенти с диабет не трябва да се прилагат едновременно алискирен с лизиноприл. Трябва да се избягва употребата на алискирен с лизиноприл при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точка 4.3).

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 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 готварската сол

Хипокалиемичният ефект на тиазидните диуретици обикновено е компенсиран от калий-съхраняващия ефект на лизиноприл.

Въпреки че, серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с това лекарство, е възможно да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен, амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол, могат да доведат до значително повишаване на серумния калий. Трябва също да се внимава, когато това лекарство 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 Ко-Линиприл с гореспоменатите лекарства. Ако е показана едновременната им употреба те трябва да се прилагат с повишено внимание и при често мониториране на серумния калий (вж. точка 4.4).

Циклоспорин

При едновременна употреба на АСЕ инхибитори с циклоспорин може да се наблюдава хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.



Освен това едновременната употреба на АСЕ инхибитори и циклоспорин повишава риска от бъбречно увреждане и хиперкалиемия.

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) може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите. 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

При пациенти, провеждащи лечение с АСЕ инхибитори се съобщава по-често за нитритонидни реакции (симптоми на вазодилатация, като зачервяване, гадене, замаяване и хипотония, които могат да бъдат тежки) след прилагане на злато в инжекционна форма (напр. натриев ауротиомалат).

Симпатикомиметици

Симпатомиметиците могат да редуцират антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

Други антихипертензивни продукти

Едновременното използване на тези средства може да повиши хипотензивния ефект на лизиноприл/хидрохлоротиазид. Едновременното приложение с глицерил тринитрат и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи артериалното налягане.

Антидиабетни средства

Епидемиологични проучвания показват, че едновременното приложение на АСЕ-инхибитори с антидиабетни лекарствени продукти (инсулин, перорални хипогликемични средства) може да усилва хипогликемичния ефект с риск от поява на хипогликемия. По-вероятно е този ефект да се наблюдава през първите седмици от комбинираната терапия и при пациенти с увредена бъбречна функция.

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

Хидрохлоротиазид може да засили електролитния дисбаланс, в частност хипокалиемията.



Калциеви соли

При използването им едновременно с тиазидни диуретици могат да се наблюдават повишени серумни стойности на калций, поради понижена екскреция.

Сърдечни гликозиди

Съществува повишен риск от дигиталисова токсичност, свързана с тиазид-индуцирана хипокалиемия.

Холестирамин и колестипол

Могат да забавят или намалят абсорбцията на хидрохлортиазид, поради което сулфонамидните диуретици трябва да се приемат поне 1 час преди или 4 - 6 часа след прием на тези средства.

Недеполяризиращи мускулни релаксанти (напр. тубокурарин хлорид)

Ефектът на тези средства може да се потенцира от хидрохлортиазид.

Соталол

Предизвиканата от тиазида хипокалиемия може да повиши 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.

Цитостатици, имunosупресанти и прокаинамид

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

АСЕ-инхибитори

Употребата на АСЕ-инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АСЕ-инхибитори е противопоказана през 2-ия и 3-ия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след прием на АСЕ инхибитори по време на първия триместър от бременността не са убедителни, въпреки това слабо повишен риск не може да бъде изключен. Пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на подходяща алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължаването на терапията с АСЕ инхибитори не се счита за крайно необходимо. При установяване на бременност лечението с АСЕ инхибитори се прекратява незабавно и се назначава подходяща алтернативна терапия.

Известно е, че приемането на АСЕ инхибитори по време на втория и третия триместър от бременността води до фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамниоза, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотензия и хиперкалиемия) (вж. също точка 5.3). При лечение с АСЕ инхибитори по време на втория триместър от бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Новородени, чиито майки са били изложени на АСЕ инхибитори по време на бременността трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотензия (вж. точки 4.3 и 4.4).



Хидрохлоротиазид

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

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

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на гестационен едем, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риск от намаляване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без да има положителен ефект по отношение на заболяването.

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

Кърмене

АСЕ-инхибитори

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

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се екскретира в майчиното мляко в малки количества. Тиазидите във високи дози водят до интензивна диуреза и могат да потиснат лактацията. Употребата на лизиноприл/хидрохлоротиазид по време на кърмене не се препоръчва. Ако по време на кърмене се налага лечение с лизиноприл /хидрохлоротиазид трябва да се прилага възможно най-ниската доза.

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 лек до умерен ефект 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 замайване 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 ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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



Лизиноприл:

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки потискане на костномозъчната функция, анемия, тромбоцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза (вж. точка 4.4), хемолитична анемия, лимфаденопатия

Нарушения на имунната система

Много редки автоимунно заболяване.

Ендокринни нарушения:

Редки синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH).

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести хиперкалиемия
Редки хипонатриемия
Много редки хипогликемия

Психични нарушения

Нечести нарушения на съня, промяна в настроението
Редки обърканост
С неизвестна честота депресивни симптоми

Нарушения на нервната система

Чести замайване, главоболие, синкоп
парестезии, нарушения във вкуса, мозъчносъдови инциденти, вероятно вторично на ексцесивна хипотония при високо рискови пациенти (вж. точка 4.4)

Нечести

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести вертиго

Сърдечни нарушения

Нечести миокарден инфаркт, вероятно вторично на ексцесивна хипотония при високо рискови пациенти (вж. точка 4.4), палпитации, тахикардия

Съдови нарушения

Чести ортостатични ефекти (вкл. ортостатична хипотония)
Нечести синдром на Рейно
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, болка в областта на корема и нарушено храносмилане.
Редки	сухота в устата
Много редки	панкреатит, интестинален ангиоедем

Хепатобилиарни нарушения

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести	обрив, сърбеж
Редки	свръхчувствителност/ангионевротичен оток: ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4), уртикария, алопеция, 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	повишени стойности на уреята в кръвта, повишаване на серумния креатинин, повишение на чернодробните ензими и билирубина.
Редки	понижение на хемоглобина, понижение на хематокрита

*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 и да бъдат под медицинско наблюдение

**Съобщава се за синдром, който може да включва един или няколко от следните симптоми: треска, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положителни антинуклеарни антитела (ANA), ускорена утайка (ESR), еозинофилия и левкоцитоза, обрив, фоточувствителност или други кожни прояви могат да се наблюдават.



Хидрохлоротиазид

Много редки: остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4).

С неизвестна честота:

Инфекции и инфестации	сиалоаденит
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином.
Нарушения на кръвта и лимфната система	левкопения, неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, хемолитична анемия, костномозъчна депресия
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия, хипергликемия, глюкозурия, хиперурикемия, електролитен дисбаланс (включително хипонатриемия, хипокалиемия, хипохлоремична алкалоза и хипомагнезиемия), повишаване на холестерола и триглицеридите, подагра
Психични нарушения	безпокойство, депресия, нарушения на съня.
Нарушения на нервната система	загуба на апетит, парестезии, замаяност.
Нарушения на очите	ксантопсия, преходно замъглено виждане, хороидален излив.
Нарушения на ухото и лабиринта	вертиго
Сърдечни нарушения	ортостатична хипотония
Съдови нарушения	некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит)
Стомашно-чревни нарушения	стомашно възпаление, диария, констипация, панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	реакции на фоточувствителност, обрив, кожни лупус еритематодес подобни реакции, реактивиране на кожен лупус еритематодес, уртикария, анафилактични реакции, токсична епидермална некролиза.
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	мускулни спазми, мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	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 е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

Данните за предозиране при хора са ограничени. Симптомите при предозиране с АСЕ инхибитори могат да бъдат: хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентиляция, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяност, безпокойство и кашлица.

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 бъдат отстранен от системната циркулацията посредством хемодиализа (вж. точка 4.4). Пейсмейкър терапия е показана за резистентна към лечението брадикардия. Виталните показатели, серумните електролити и концентрацията на креатинина се мониторира често.

Допълнителни симптоми от предозиране с хидрохлоротиазид са усилване на диурезата, потискане на съзнанието (до кома), конвулсии, пареза, сърдечни аритмии и бъбречна недостатъчност.

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

При едновременен прием на дигиталис, хипокалиемията може да бъде придружена от сърдечни аритмии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

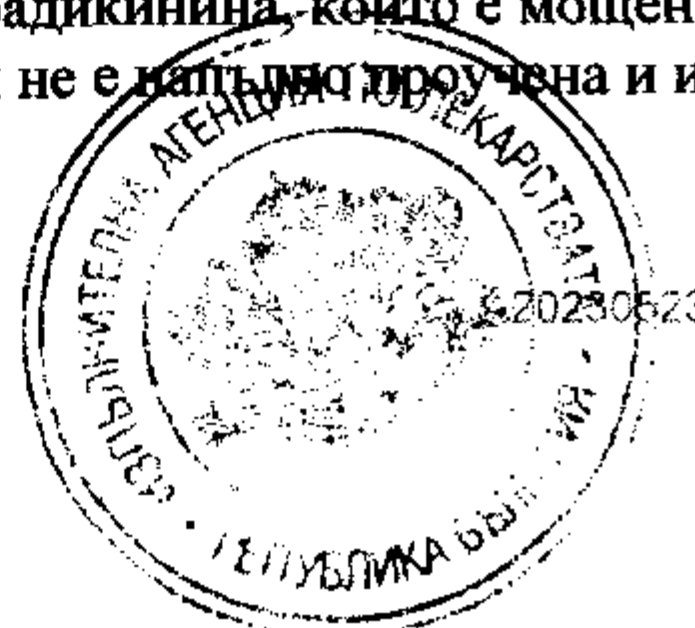
Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори и диуретици; Лизиноприл и диуретици, АТС код: C09BA03

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Ко-Линиприл е комбиниран антихипертензивен продукт съдържащ лизиноприл, инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим и хидрохлоротиазид, тиазиден диуретик. Двете съставки имат самостоятелно действие, а в комбинация проявяват взаимно потенциращ се антихипертензивен ефект.

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

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



Хидрохлоротиазид е сулфонамиден диуретик с антихипертензивен ефект. Той действа на ниво дистални бъбречни тубули, като участва в реабсорбцията на електролити и повишава екскрецията на натриеви и хлорни йони в почти еквивалентни количества. Загубата на натрий се последва от загуба на калий, магнезий, бикарбонати и вода. Екскрецията на калций може да бъде редуцирана. Механизмът на антихипертензивно действие на тиазидните диуретици не е уточнен. Те обикновено не повлияват нормалното артериално налягане.

Едновременната употреба на лизиноприл и хидрохлоротиазид дава по-голяма редукция на артериалното налягане в сравнение с монотерапията.

Лизиноприл нормално атенюира калиевите загуби, резултат от действието на тиазида.

При комбиниране с други антихипертензивни продукти може да настъпи потенциране на действието им.

Клинична ефикасност и безопасност

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.

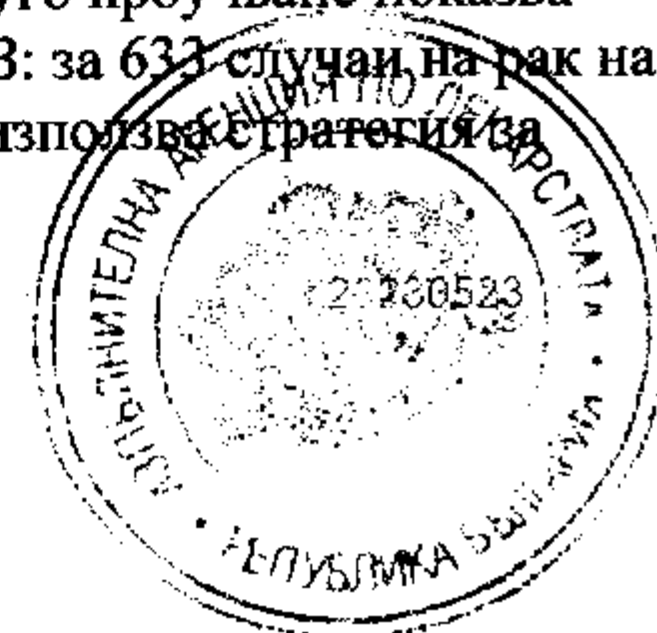
Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

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 представящите 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.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависимост от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 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 (кумулативно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 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 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на лизиноприл и хидрохлоротиазид има малък или никакъв ефект върху бионаличността на отделните съставки. Установена е биоеквивалентност след приложение на комбинираната таблетна форма и на съответните количества от двете съставки, приложени по отделно.

Лизиноприл

Абсорбция

След перорален прием на лизиноприл максимални плазмени концентрации се наблюдават в рамките на около 7 часа. Ефект върху артериалното налягане се наблюдава след 1 - 2 часа. Максималният ефект настъпва след 6 - 7 часа и продължава поне 24 часа. При пациенти с остър инфаркт на миокарда се наблюдава забавяне във времето за достигане на максимални плазмени концентрации. Определянето на уринната екскреция при клинични проучвания показва, че средната степен на абсорбция на лизиноприл е около 25 % с интериндивидуални вариации (6 - 60 %) при всички тествани дози (5 - 80 mg). Абсолютната бионаличност при пациенти със сърдечна недостатъчност е около 16 %. Абсорбцията на лизиноприл не се повлиява от наличието на храна в гастроинтестиналния тракт.

При по-възрастните пациенти се наблюдават по-високи AUC-стойности в сравнение с по-младите.

Разпределение

Лизиноприл не се свързва с други плазмени протеини, различни от циркулиращия ангиотензин конвертиращ ензим (АСЕ).

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

Разпределението на лизиноприл при пациенти с бъбречна недостатъчност кореспондира с разпределението при пациенти с нормална бъбречна функция, докато степента на гломерулна филтрация не достигне 30 ml/min. Лизиноприл може да се отстрани чрез диализа.

Биотрансформация

Лизиноприл не се метаболизира.

Елиминиране

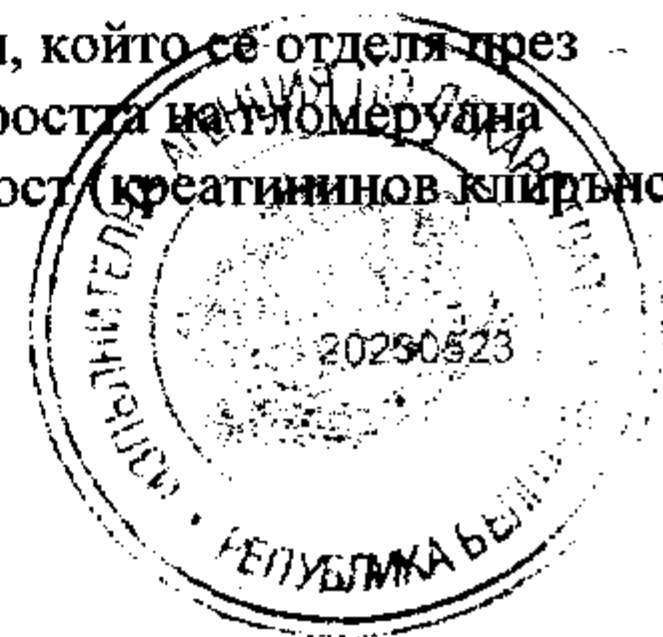
Лизиноприл се екскретира напълно непроменен с урината. При многократен прием лизиноприл има ефективен плазмен полуживот на кумулиране от около 12,6 часа. Клирънсът на лизиноприл при здрави доброволци е около 50 ml/min. Намаляването на плазмените концентрации показва една продължителна терминална фаза, което не допринася за кумулиране на лекарството. Тази терминална фаза вероятно е в резултат на здравето наситено свързване с АСЕ и не е пропорционална на дозата.

Чернодробни нарушения

Нарушената чернодробната 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.

Бъбречни нарушения

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. При лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс



30 - 80 ml/min) средно AUC се увеличава само с 13 %, 4,5-кратно увеличение на средната AUC е наблюдавано при тежко бъбречно нарушение (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

При пациенти със сърдечна недостатъчност се наблюдава по-голяма експозиция на лизиноприл в сравнение със здрави индивиди (увеличение на AUC средно с 125 %), но при изследване на урината е установено, че абсорбцията на лизиноприл е намалена приблизително с 16 % в сравнение със здрави индивиди.

Старческа възраст

При пациентите в старческа възраст плазмените концентрации и стойностите на площта под кривата плазмена концентрация/време (се повишават приблизително 60 %) са по-високи в сравнение с тези, установени при млади индивиди.

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. Приблизително 61 % от приетата доза се елиминира в непроменен вид за 24 часа. Начало на диуретичното действие се регистрира на втория час след перорален прием. Максимална плазмена концентрация се постига на 4 час. Продължителност на ефекта е 6 - 12 часа. Хидрохлоротиазид преминава плацентарната, но не и кръвно-мозъчната бариера.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за лизиноприл не показват специфични рискове за хората, основавайки се на конвенционални изследвания по отношение на общи фармакологични ефекти, хронична токсичност, генотоксичности карциногенен потенциал.

АСЕ инхибиторите индуцират странични ефекти в късното фетално развитие, фетална смърт и конгенитални ефекти, в частност увреда на черепа. Докладвани са също и фетотоксичност, интраутеринна ретардация, отворен ductus arteriosus. Тези нарушения в развитието се дължат отчасти на директното действие на АСЕ инхибиторите върху феталната ренин-ангиотензинова система и отчасти на исхемията, резултат от хипотензията при майката и отчасти на намаляване на фето-плацентарния кръвоток и на доставката на кислород и хранителни вещества към фетуса.

Проучванията с хидрохлоротиазид дават несигурни данни за генотоксичност или карциногенни ефекти при някои експериментални модели.

Проучвания върху мишки и плъхове третирани с хидрохлоротиазид в съответните периоди на органогенеза в дози съответно до 3000 и 1000 mg/kg дневно не показват увреждане на плода. Няма проведени прецизни наблюдения при хора. Тиазидите преминават през плацентата и могат да предизвикат неонатална жълтеница, тромбоцитопения и други нежелани ефекти. Тиазидите преминават в кърмата и затова не се препоръчва прилагането им в периода на кърмене.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол

Калциев хидрогенфосфат дихидрат

Прежелатинизирано царевично нишесте



Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Оцветител PB-27222 Beige (E 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 10 и 14 таблетки в блистери от PVC/PVDC алуминиево фолио.
По 14, 28 и 30 таблетки Ко-Линиприл 10 mg/12,5 mg в една опаковка.
По 14, 28 и 30 таблетки Ко-Линиприл 20 mg/12,5 mg в една опаковка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ко-Линиприл 10/12,5 mg: рег. № 20040198
Ко-Линиприл 20/12,5 mg: рег. № 20040199

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

Дата на първо разрешаване: 27.04.2004 г.

Дата на последно подновяване:

- Ко-Линиприл 10 mg/12,5 mg таблетки - 26.06.2009 г.
- Ко-Линиприл 20 mg/12,5 mg таблетки - 30.06.2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА



N006

