

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 4598-9, 07.04.09
Одобрено: 32 / 24.02.09

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Co-LINIPRIL® Ко-ЛИНИПРИЛ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

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

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активни вещества в 1 таблетка:

Една таблетка Co-Linipril 10mg/12,5 mg съдържа лизиноприл дихидрат */lisinopril dihydrate/*, еквивалентен на 10 mg лизиноприл */lisinopril/* и хидрохлоротиазид */hydrochlorothiazide/* 12,5 mg.

Една таблетка Co-Linipril 20mg/12,5 mg съдържа лизиноприл дихидрат */lisinopril dihydrate/*, еквивалентен на 20 mg лизиноприл */lisinopril/* и хидрохлоротиазид */hydrochlorothiazide/* 12,5 mg.

За пълния списък на помощните вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Co-Linipril 10mg/12,5 mg оранжеви, кръгли, 6 mm, биконвексни, необвити таблетки с маркировка 'LN'.

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония. Co-Linipril 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 давани в същите дози.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Изборът на подходящата доза lisinopril и hydrochlorothiazide се определя от клиничната оценка на отделния пациент.

Co-Linipril се приема еднократно дневно по едно и също време. Обикновено приложението на фиксираната комбинация lisinopril/hydrochlorothiazide става 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.

Възрастни:

Обичайна доза:



Co-Linipril 10/12,5 mg и Co-Linipril 20/12,5 mg - една таблетка, еднократно дневно. Ако за 2 до 4 седмици не се постигне достатъчен ефект, дозата може да се повиши до две таблетки, еднократно дневно.

Максималната дневна доза от 40 mg lisinopril и 25 mg hydrochlorothiazide не трябва да се надвишава.

Пациенти с бъбречна недостатъчност:

Co-Linipril е противопоказан при пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс <30 ml/min). Co-Linipril може да се използва при пациенти със стойности на креатининовия клирънс между 30 и 80 ml/min, но само след предварително определяне дозата на отделните съставки.

Ако на такива пациенти предстои провеждането на лечение с тази комбинация, първо трябва да се определи степента на бъбречна недостатъчност и да се започне начално лечение само с lisinopril при стриктен контрол на стойностите на серумните урея и креатинин. Препоръчителната начална доза на lisinopril като моно терапия при тези пациенти е 5-10 mg (виж 4.4).

Пациенти в напреднала възраст:

В клинични проучвания с използване на комбинацията lisinopril/hydrochlorothiazide не са установени промени в ефикасността и толерантността при тази група пациенти.

Деца:

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

Пациенти с бъбречна трансплантация:

Няма данни за приложението на lisinopril при пациенти, които скоро са били подложени на бъбречна трансплантация. Поради това лечение с lisinopril/hydrochlorothiazide не се препоръчва.

4.3. Противопоказания

- Анамнеза за свръхчувствителност към lisinopril, към някое от помощните вещества, включени в състава на продукта, както и към други АСЕ инхибитори.
- Анамнеза за свръхчувствителност към hydrochlorothiazide или към други сулфонамиди.
- Анамнеза за ангионевротичен едем, получен при предхождаща терапия с АСЕ инхибитор.
- Вроден или идиопатичен ангиоедем.
- Втори и трети триместър на бременността (виж т 4.4 и 4.6).
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min).
- Анурия
- Тежко чернодробно нарушение.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Симптоматична хипотония

При някои пациенти може да се развие симптоматична хипотония. Това се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония, но е по-често при



наличие на водно-електролитен дисбаланс, който могат да бъде предизвикан от предхождаща диуретична терапия, диета с ограничение на солта, диализа, продължителна диария или повръщане или при тежка ренин-зависима хипертония. При такива пациенти е необходимо регулярно определяне на серумните електролити. При пациенти с повишен риск от развитие на симптоматична хипотония, началният период на лечение и регулиране на дозата, трябва да става под медицински контрол. Особено внимание се изисква при пациенти с мозъчно-съдова болест или с исхемична болест на сърцето (ИБС), защото ексцесивното понижаване на артериалното налягане може да предизвика исхемични мозъчни инциденти или миокарден инфаркт.

Ако се явят симптоми на хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и при нужда да се направят вливания на физиологичен серум.

Преходна хипотонична реакция не е противопоказание за по-нататъшно лечение в адекватна доза. Може да се наложи корекция с намаляване на дозата или отделно приложение на съставките в подходяща доза.

Както и другите вазодилататори, Co-Linipril трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

Нарушена бъбречна функция

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

Co-Linipril не бива да се прилага на пациенти с креатининов клирънс 30-80 ml/min, докато постепенното титриране на дозата на отделните съставки не покаже възможността за приложение на комбинацията.

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

При някои хипертоници без установено предшестващо нарушение на бъбречната функция може да се наблюдава леко и преходно повишение на серумните урея и креатинин, когато lisinopril се дава едновременно с диуретик. Ако се установи такова повишение при лечение с Co-Linipril, той трябва да бъде спряен временно. Терапията може да продължи с редуциране на дозата или с приемане на отделните съставки самостоятелно в подходяща доза.



Предхождаща диуретична терапия

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

Бъбречна трансплантация

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

Анафилактични реакции при пациенти на хемодиализа

Използването на комбинацията lisinopril/hydrochlorothiazide е противопоказна при пациенти, подлежащи на хемодиализа поради бъбречна недостатъчност.

Анафилактични реакции са наблюдавани при пациенти, подложени на диализа с high-flux мембрани (включително AN 69) и лекувани същевременно с ACE инхибитори. При тези пациенти би трябвало да се обсъди използването на друг вид диализни мембрани или на друг клас антихипертензивни средства.

Анафилактични реакции по време на LDL-афереза

Рядко, пациенти, лекувани с ACE инхибитори, получават животозастрашаващи анафилактични реакции по време на LDL (Low Density Lipoproteins – липопротеини с ниска плътност) афереза с декстран сулфат. Тези реакции се избягват чрез временно прекъсване терапията с ACE инхибитори преди всяка афереза.

Чернодробни заболявания

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

Много рядко ACE инхибиторите могат да бъдат асоциирани със синдром, при който се развива холестатична жълтеница или хепатит и прогресира до фулминантна чернодробна некроза, а понякога и до смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Ако пациенти, които приемат ACE инхибитори, развият жълтеница или се повишат стойностите на чернодробните им ензими, трябва да се прекрати приема и те да получат необходимото лечение.

Хирургия/Анестезия:

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



Метаболитни и ендокринни промени

Терапията с АСЕ инхибитори и тиазидни диуретици може да влоши глюкозния толеранс. Това може да наложи корекция в дозата на хипогликемичните лекарствени продукти, в това число и на инсулина. Необходим е редовен гликемичен контрол през първия месец на лечение на диабетици с АСЕ инхибитор. Възможно е съществуващ латентен диабет да се прояви по време на терапия с тиазиди.

Терапията с тиазидни диуретици може да предизвика покачване нивата на холестерола и триглицеридите.

Тиазидната терапия може да причини хиперурикемия и влошаване на налична подагра. Обратно на това, lisinopril е възможно да увеличи уринната екскреция на пикочната киселина и така да намали хиперурикемичния ефект на hydrochlorothiazide.

Електролитен дисбаланс

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

Тиазидите, в това число и хидрохлоротиазид, е възможно да предизвикат електролитен дисбаланс /хипокалиемия, хипонатриемия, хипохлоремична алкалоза/. Признаци на нарушен електролитен баланс са сухота на устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки и крампи, мускулна умора, хипотензия, олигоурия, тахикардия, гастро-интестинални нарушения като гадене и повръщане (виж 4.8).

При горещо време може да се наблюдава дилуционна хипонатриемия при пациенти с отоци. Хлорният дефицит е умерен и не е необходимо лечение. Тиазидите могат да повишат магнезиевата екскреция през бъбреците, което води до развитие на хипомагнезиемия.

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

Свръхчувствителност/ангионевротичен едем

Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса са наблюдавани при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, в това число lisinopril, по всяко време на лечението. В такъв случай, приложението на Co-Linipril® трябва незабавно да се прекрати и да се осигури подходяща терапия и наблюдение на пациента до пълното и трайно изчезване на симптомите. В случай на ограничен оток само на лицето и устните, без респираторен дистрес, състоянието може да се възстанови без лечение, но може да се наложи използването на антихистамини и кортикостероиди за облекчаване на симптомите.

Много рядко се наблюдава ангиоедем, съчетан с оток на ларинкса, което може да бъде фатално за пациента. Когато е налице ангажиране на езика, глотиса или ларинкса, причиняващо обструкция на дихателните пътища, трябва незабавно да се проведе подходяща терапия, напр. подкожно прилагане на адреналин и/или да се



предприемат необходимите мерки за освобождаване на дихателните пътища. Пациентът трябва да остане под строг лекарски контрол, докато не настъпи пълно отзвучаване на симптомите.

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

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

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

Анафилактикоидни реакции при десензибилизация с hymenoptera

Рядко, при пациенти получаващи АСЕ инхибитори по време на десензибилизираща терапия с hymenoptera venom, могат да се развият животозастрашаващи анафилактикоидни реакции. Тези реакции могат да бъдат избегнати, като терапията с АСЕ инхибитори временно се прекрати.

Неутропения/Агранулоцитоза:

Неуропения/агрануоцитоза, 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. Lisinopril трябва да се използва с много голямо внимание при пациенти със системни колагенози, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол и прокаинамид или комбинация от тези утежняващи фактори, особено ако бъбречната функция е нарушена. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, неподдаващи се на интензивна антибиотична терапия. Ако lisinopril се прилага при такива пациенти, препоръчителен е периодичен контрол на левкоцитите, като пациентите се инструктират да съобщават за признаци на инфекция.

Расова принадлежност

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

Както и останалите АСЕ инхибитори, лизиноприл е по-слабо ефективен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи, най-вероятно поради високата честота на разпространение на ниско ренининова хипертония при чернокожите.

Кашлица

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



Литий

Не се препоръчва едновременното приложение на литий и АСЕ-инхибитори, тъй като те понижават бъбречния клирънс на лития и повишават риска от развитие на литиева интоксикация (виж 4.5).

Анти-допинг тест

Присъствието на hydrochlorothiazide в тази комбинация може да предизвика позитивиране на резултата в анти-допинговия 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 (виж т. 4.3 и 4.6).

4.4. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Литий:

АСЕ-инхибиторите намаляват бъбречната екскреция на литий и увеличават риска от литиева интоксикация. Ефектите на литиева токсичност са обратими след преустановяване на лечението. Едновременната употреба на тиазидни диуретици, може да повиши рискът от литиева токсичност и да увеличи вече съществуващата литиева токсичност при употребата на АСЕ инхибиторите. Не се препоръчва комбиниране на lisinopril с литиеви продукти, но ако такава терапия е необходима, се провежда често мониториране на серумното ниво на лития (виж т. 4.4).

Калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен, амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол:

Калий губещият ефект на тиазидните диуретици обикновено е компенсирани от калий-съхраняващия ефект на lisinopril. Употребата на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен, амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол при пациенти с увредена бъбречна функция може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Ако заедно с тези продукти е назначена едновременно и терапия с lisinopril/hydrochlorothiazide, те се прилагат внимателно и се изисква чест контрол на серумния калий.

Лекарства, асоциирани с появата на torsades de pointes:

Поради риск от хипокалиемия се изисква добра преценка при използването на hydrochlorothiazide едновременно с лекарства, чието приложение се асоциира с torsades de pointes, като някои антиаритмици, антипсихотици и др.

Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици:



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

Нестероидни потивовъзпалителни средства (НСПВС):

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

Злато:

Има съобщения за повишена честота на поява на симптоми на вазодилатация, като зачервяване, гадене, замайване и хипотония (понякога тежки) при пациенти на лечение със злато в инжекционна форма и съпътстваща терапия с АСЕ инхибитори.

Симпатикомиметици:

Възможно е да редуцират антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите и затова пациентите трябва да се мониторира стриктно.

Други антихипертензивни продукти:

Едновременното използване на тези медикаменти може да повиши хипотензивния ефект на lisinopril/hydrochlorothiazide.

Едновременното приложение с glyceryl trinitrate и други нитрати или вазодилататори е възможно да предизвика допълнителна хипотензия.

Антидиабетични средства:

Едновременното приложение на АСЕ-инхибитори с антидиабетни средства /инсулин или орални антидиабетични продукти/ може да засили хипогликемизиращия ефект на последните и да повиши риска от развитие на хипогликемия, което да наложи коригиране на дозите им. Този ефект е по-изразен през първите седмици от комбинираната терапия и при пациенти с увредена бъбречна функция.

Кортикостероиди, amphotericin B /амфотерален/, carbenoxolone, corticotrophin (ACTH), стимулиращи лаксативи:

Hydrochlorothiazide може да засили електролитния дисбаланс, в частност хипокалиемията.

Калциеви соли:

Повишават серумните калциеви нива, като екскрецията може да се намали при използването им едновременно с тиазидни диуретици.

Сърдечни гликозиди:

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

Cholestyramine и colestipol:



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

Недеполяриращи мускулни релаксанти (като tubocurarine chloride):

Ефектът на тези медикаменти се потенцира от хидрохлортиазида.

Trimetoprim:

Едновременната употреба на ACE инхибитори и тиазиди, заедно с trimetoprim повишава риска от хиперкалиемия.

Sotalol:

Предизвиканата от тиазида хипокалиемия повишава риска от sotalol индуцирана аритмия.

Allopurinol:

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

Cyclosporin:

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

Lovastatin:

Едновременната употреба на ACE инхибитори и lovastatin повишава риска от хиперкалиемия.

Procainamide, цитостатици и имunosупресивни лекарствени продукти:

Едновременната им употреба е възможно да доведе до повишаване на риска от левкопения.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Употребата на ACE-инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. 4.4). Употребата на ACE-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е противопоказна (вж. 4.3 и 4.4).

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

Приложението на ACE-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността е свързано с фетотоксичност (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, хипоплазия на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия).



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

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

Hydrochlorothiazide:

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

Hydrochlorothiazide преминава през плацентата. Предвид фармакологичния механизъм на действие на hydrochlorothiazide, 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.

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

Hydrochlorothiazide 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:

Тъй като няма информация относно употребата на Co-Linipril в периода на кърмене, Co-Linipri 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.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани и описани в хода на лечение с lisinopril и/или hydrochlorothiazide 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 (не може да се оцени от наличните данни).

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



Lisinopril:

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Редки: понижаване на хемоглобин и хематокрит.

Много редки: потискане на костно-мозъчната функция с анемия, тромбоцитопения, левкопения, неутропения, агранулоцитоза, хемолитична анемия, лимфаденопатия, автоимунни заболявания.

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: хипогликемия.

Психични нарушения

Не чести: промяна в настроението, депресивни симптоми.

Редки: обърканост.

Нарушения на нервната система

Чести: замаяване, главоболие, синкоп.

Не чести: парестезии, вертиго, наущения във вкуса, нарушения на съня.

Сърдечни нарушения

Не чести: миокарден инфаркт или мозъчно-съдови инциденти, вероятно вторични, поради ексцесивна хипотония при високо рискови пациенти, палпитации, тахикардия.

Съдови нарушения

Чести: ортостатични ефекти (вкл. хипотония).

Не чести: синдром на Raynaud.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: кашлица.

Не чести: ринит.

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

Стомашно-чревни нарушения

Чести: диария, повръщане.

Не чести: гадене, абдоминална болка, нарушения на храносмилането.

Редки: сухота в устата.

Много редки: панкреатит, интестинален ангиоедем.

Хепато-билиарни нарушения

Не чести: повишение на чернодробните ензими и билирубина.

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Не чести: обрив, сърбеж.

Редки: сръхчувствителност/ангионевротичен едем: ангионевротичен едем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса, уртикария, алоpecia, псориазис.

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



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: бъбречна дисфункция.

Редки: уремия, остра бъбречна недостатъчност.

Много редки: олигоурия, анурия.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Не чести: импотентност.

Редки: гинекомастия.

Общи нарушения

Не чести: умора, астения.

Изследвания

Не чести: повишаване стойностите на кръвната урея, серумния креатинин, чернодробните ензими, хиперкалиемия.

Редки: повишаване на серумния билирубин, хипонатриемия.

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

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

Hydrochlorothiazide (неизвестна честота):

Инфекции и инфестации

Сиалоаденит.

Нарушения на кръвта и лимфната система

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

Нарушения на метаболизма и храненето

Анорексия, хипергликемия, глюкозурия, хиперурикемия, електролитни нарушения, /хипонатриемия и хипокалиемия/, 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.

Нарушения на ухото и лабиринта



Вертиго.

Сърдечни нарушения

Постурална хипотензия.

Съдови нарушения

Некротизиращ ангиит, васкулит.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Респираторен дистрес (включващ пневмонит и белодробен едем).

Стомашно-чревни нарушения

Стомашно възпаление, диария, констипация, панкреатит.

Хепато-билиарни нарушения

Жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Реакции на фоточувствителност, обрив, кожни лупус еритематодес подобни реакции, активиране 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 тикочните пътища

Нарушения на бъбречната функция, интерстициален нефрит.

Общи нарушения

Треска, слабост.

4.9. Предозиране

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

При клинични данни за предозиране се провежда симптоматично лечение с корекция на електролитния дисбаланс, дехидратацията и хипотензията. Ако се установи тежка хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и да му се влее нужното количество физиологичен разтвор, при наличност се използва ангиотензин2 инфузия, и/или интравенозно се прилагат катехоламини. Ако са налице гастроинтестинални нарушения се прилагат мерки за елиминиране на лизиноприл (предизвиква се повръщане, лаваж на стомаха, абсорбенти, натрев сулфат). Lisinopril може да бъдат отстранен от циркулацията посредством хемодиализа. Пейсмейкър терапия се налага при резистентна брадикардия. Виталните белези, серумните електролити и концентрацията на креатинина се мониторира често.

Допълнителни симптоми от предозиране с hydrochlorothiazide са усилване на диурезата, потискане на съзнанието до кома, конвулсии, ритъмни нарушения 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 ритъмни нарушения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: С 09 ВА 03

Co-Lisinopril е комбиниран антихипертензивен продукт съдържащ Lisinopril, инхибитор на ангиотензин конвертирация ензим и Hydrochlorothiazide, тиазиден диуретик. Двете съставки имат самостоятелно действие, а в комбинация проявяват взаимно потенциращ се антихипертензивен ефект.

Lisinopril е пептидил дипептидазен инхибитор. Той блокира ангиотензин конвертирация 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 конвертирация 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 Lisinopril се дължи главно на блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, Lisinopril 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 Lisinopril не е напълно проучена и изисква допълнителни изследвания.

Hydrochlorothiazide 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 а калций може да бъде редуцирана. Механизмът на антихипертензивно действие на тиазидните диуретици не е уточнен. Те обичайно не повлияват нормалното артериално налягане.

Едновременната употреба на lisinopril и hydrochlorothiazide дава по-голяма редукция на кръвното налягане в сравнение с монотерапията.

Lisinopril нормално атенюира калиевите загуби, резултат от действието на тиазида. При комбиниране с други антихипертензивни продукти може да настъпи потенциране на действието им.

5.2. Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на lisinopril и hydrochlorothiazide 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 дадени по отделно.



Lisinopril:

Абсорбция: Абсорбцията на lisinopril не се повлиява от наличието на храна в гастроинтестиналния тракт. В клинични проучвания е установено достигане на максимална плазмена концентрация 6-8 часа след орално приложение. Ефектът върху кръвното налягане се наблюдава след 1-2 часа. Максималният ефект настъпва след 6 часа и продължава поне 24 часа. При многократен прием lisinopril има ефективен плазмен полуживот от около 12 часа. Намаляващите серумни концентрации показват продължителна крайна фаза, което обаче не води до кумулация. Тази фаза е резултат на здравето свързване с ACE и не е дозово зависима. Lisinopril не се свързва с другите серумни протеини.

Разпределението на lisinopril при пациенти с бъбречна недостатъчност кореспондира с разпределението при пациенти с нормална бъбречна функция, докато степента на гломерулна филтрация не достигне 30 ml/min. По-възрастните пациенти имат по-високи AUC-стойности в сравнение с по-младите. Lisinopril може да се отстрани чрез диализа.

Определянето на уринната екскреция при клинични проучвания показва, че средната степен на абсорбция на lisinopril е около 25% с интериндивидуални вариации (6-60%) при всички тествани дози (5-80 mg).

Lisinopril не се метаболизира и се екскретира напълно непроменен с урината.

Проучвания върху пъхове са показали, че Lisinopril преминава кръвно-мозъчната бариера в малка степен.

Hydrochlorothiazide:

След орално приложение плазменият полуживот на Hydrochlorothiazide варира между 5,6 и 14,8 часа. Приблизително 60% 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 действие 6-12 часа. Hydrochlorothiazide преминава плацентарната, но не и кръвно-мозъчната бариера.

5.3. Предклинични данни за безопасност

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

Проучвания у мишки и пъхове третирани с hydrochlorothiazide в съответните периоди на органогенеза в дози съответно до 3000 и 1000 mg/kg дневно не показват увреждане на плода. Няма проведени прецизни наблюдения у 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

Co-Linipril 10/12,5 mg и Co-Linipril 20/25 mg:

Манитол

Калциев хидрогенфосфат дихидрат

Прежелатинизирано царевично нишесте

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Оцветител PB-27222 Beige (E 172)

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 (три) години от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25⁰С.

6.5. Данни за опаковката

По 10 и по 14 таблетки в блистери от PVC/PVDC алуминиево фолио.

Таблетки 10/12,5 mg по 14; 28 и 30 в една опаковка.

Таблетки 20/12,5 mg по 14; 28 и 30 в една опаковка.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Активис" ЕАД,

ул. "Атанас Дуков" № 29

1407, София, България

Тел. ++359 2 9321762; ++359 2 9321771

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Co-Linipril 10/12,5mg - №20040198/27.04.2004

Co-Linipril 20/12,5mg - №20040199/27.04.2004

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Февруари 2009 г.

