

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DIRONORM tablets
ДИРОНОРМ таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10.00 mg lisinopril (под формата на lisinopril dihydrate salt) и 5 mg amlodipine (под формата на amlodipine besylate salt).

За помощните вещества, виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Това лекарствено средство е показано в случаите, в които лечението с установена комбинация от по-горе изброените компоненти се приемат в доза съответстваща на тази на активните съставки на Диронорм.

Обичайната доза при пациенти, които не са лекувани с други антихипертензивни средства е една таблетка дневно. Тъй като приетата храна не повлиява абсорбцията на лекарството, Диронорм може да се прилага независимо от приема на храна, т.е. преди, по време или след хранене.

Пациенти лекувани с диуретици: Приемът на диуретици трябва да бъде прекратен 2 до 3 дни преди да се започне терапия с Диронорм. Ако това е невъзможно, то началната доза на лекарството трябва да се намали до ½ (половин) таблетка дневно. В тези случаи пациентът трябва да бъде под медицинско наблюдение след приема на първата доза, тъй като може да настъпи симптоматична хипотония. (виж Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба)

Пациенти с бъбречна недостатъчност: Необходимо е началната доза да се намали, тъй като лизиноприл се елиминира чрез бъбреците.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Подадено към разрешение за употреба № 11-15886/29.12.09	
309/19.12.2007	Министър



Поддържащата доза трябва да бъде титрирана индивидуално чрез умерено често мониториране на бъбречната функция, серумния калий и натриевите нива.

Пациенти с чернодробна недостатъчност: Елиминирането на амлодипин може да се забави при пациенти с увредени бъбречни функции. В тези случаи няма точно установена препоръчителна доза, поради което лекарството трябва да се назначава с повишено внимание при пациенти с чернодробна недостатъчност.

4.3. Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към някоя от съставките на лекарството
- Известна свръхчувствителност към дихидропиридиновите деривати.
- Данни за ангионевротичен оток свързан с предишна терапия с АСЕ инхибитори, наследствен или идиопатичен ангиоедем (*виж* Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба)
- Значителни хемодинамични смущения (обструкция) нарушаващи движението на кръвния ток в системата на лявата сърдечна камера (аортна стеноза, митрална стеноза, кардиомиопатична хипертрофия) или кардиогенен шок.
- Бременност и кърмене (*виж* раздел 4.6.)
- В детска възраст (ефикасността и безопасността на Диронорм не са установени при деца).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Съществено понижаване на кръвното налягане и последваща симптоматична хипотония може да възникне при пациенти с обемно и/или натриево изчерпване дължащо се на терапията с диуретици, загуба на течности с друг произход (ексцесивна диафореза, продължително повръщане и/или диария) – *виж* Дозировка. При настъпила хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и ако е необходимо да се приложи интравенозно вливане на течности (интравенозна инфузия с физиологичен разтвор).

За предпочитане е изчерпването на натрия или загубата на течности да бъдат коригирани преди започване на терапията с Диронорм. Размерът на антихипертензивния ефект трябва да бъде внимателно мониториран след прилагането на началната доза.



Аортна стеноза, кардиомиопатична хипертрофия: Както всички вазодилататори, Диронорм трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със смущения (обструкция) нарушаващи хода на кръвния ток в системата на лявата сърдечна камера.

Нарушена бъбречна функция: При пациенти със стеноза на бъбречната артерия (особено при двустранна стеноза или стеснение на артерията на единствен функциониращ бъбрек), натриево изчерпване и/или загуба на течности, или с циркулаторна недостатъчност, лечението с лизиноприл може да доведе до бъбречно увреждане или до остра бъбречна недостатъчност. Обикновено нормалната бъбречна функция се възвръща след прекратяване на терапията с Диронорм.

Ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глътката и/или ларинкса е наблюдаван при пациенти лекувани с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, включително и лизиноприл. В тези случаи приемът на Диронорм трябва да се прекрати незабавно и пациентът да остане под строг медицински контрол до пълното отзвучаване на симптомите.

Когато отоците са ограничени в областта на лицето, устните и крайниците, те обикновено отшумяват спонтанно; въпреки това съобразно симптомите могат да се приложат антихистаминови средства.

Ангионевротичен оток съчетан с ларингеален оток е животозастрашаващ. Когато отоците засягат езика, глътката или ларинкса, или има опасност да причинят обструкция на дихателните пътища, спешната терапия трябва да започне незабавно. Съответните мерки включват подкожно приложение на 0,1 % 0,3 - 0,5 ml (0.3 – 0.5 mg) епинефрин или бавно интравенозно приложение на 0,1 ml (0.1 mg) епинефрин, последван от прилагане на глюкокортикостероиди и антихистамини; с едновременно мониториране на жизнените функции.

Хирургия/обща анестезия: При пациенти подложени на значителни хирургични интервенции или по време на анестезия със средства предизвикващи хипотония, лизиноприл може да блокира системата ангиотензин II, като вторична компенсация на освободения ренин. Ако настъпи хипотония, вероятно като резултат от този механизъм, може да се коригира като се увеличи обема на течностите.

Пациенти на хемодиализа: Наблюдаван е анафилактичен шок при пациенти диализирани с полиакрилонитрилна (e.g. AN 69) мембрана и лекувани същевременно с ACE инхибитор, поради което тази комбинация



трябва да бъде избягвана. При тези пациенти се препоръчва да се използва различен тип диализна мембрана или различен клас антихипертензивно средство.

Алергизация с Хименоптера: Понякога пациенти приемащи АСЕ инхибитори по време на алергизиране с отрова на *Хименоптера* получават анафилактични реакции. Тези застрашаващи живота състояния могат да бъдат избегнати чрез временно спиране на терапията с АСЕ инхибитори. Тъй като рискът от агранулоцитоза не може да бъде овладян напълно, необходимо е да се извършва периодично следене на броя на кръвните клетки.

Пациенти в напреднала възраст: Лечението с обичайната дозировка на двете активни субстанции, води до по-високи от обикновено серумни концентрации и поради това, лекарствената доза трябва да бъде определяна с особено внимание. Въпреки това, съществени разлики в ефикасността на Диронорм при млади пациенти и при пациенти в напреднала възраст не са установени.

Чернодробна недостатъчност: Времето на полуживот на амлодипин е удължено при пациенти с чернодробна недостатъчност. Тъй като няма установена препоръчителна дозировка, лекарството трябва да се назначава с повишено внимание, индивидуално, като се вземат в предвид очакваните ползи и потенциалния риск от лечението.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Едновременното приложение изисква повишено внимание:

- приложени калий – съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, амилорид и триамтерен), калий или калий – съдържащи соли, могат да причинят хиперкалиемия, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност. Поради това, едновременният прием трябва предварително и внимателно да бъде обмислен от лекаря и да се извършва само под редовно мониториране на нивото на серумния калий и бъбречната функция.

Едновременното приложение изисква внимание:

- Диуретици – може да възникне ексцесивен спад в стойностите на кръвното налягане (*виж също* Специални предупреждения).
- Други антихипертензивни средства (адитивен ефект)
- Нестероидни противовъзпалителни средства (антихипертензивният ефект може да се намали)



- Литий (отделянето на лития от организма може да се намали при едновременното приложение, поради това нивата на серумния литий трябва да се следят).

Лизиноприл смекчава калий-уретичния ефект на диуретиците.

Няма съобщения за лекарствени взаимодействия наблюдавани с амлодипин.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Подобно на другите АСЕ инхибитори, Диронорм е противопоказан при бременност. Когато бъде установена бременност, лечението с Диронорм трябва да се прекрати колкото е възможно по-скоро. (виж Противопоказания)

АСЕ инхибиторите (включително лизиноприл) могат да причинят увреждане или смърт на плода, когато се прилагат при бременни жени по време на втория и третия триместър. Употребата на АСЕ инхибитори по време на този период е свързана с фетална хипотония, бъбречна недостатъчност и хиперкалиемия, които могат да се дължат на ефекта на лизиноприл върху бъбречната функция на плода. Това може да се очаква между 9-та и 12-та гестационна седмица.

Намаленото количество околоплодна течност може да причини лицево-черепни деформации, прекомерно развитие на крайниците, недоразвити бели дробове и фетална смърт. Не е установено дали приемът на лизиноприл в по-ранен етап от бремеността може да причини подобни или други нежелани ефекти.

Макър да е известно, че дихидропиридиновите средства имат тератогенен ефект при опити с животни, проведените проучвания с амлодипин върху плъхове и зайци не потвърждават тези открития. Като блокер на калциевите канали, амлодипин забавя термина и удължава родилния процес при плъхове.

Няма наличен клиничен опит при приложение на Диронорм при бременни жени от съответни контролирани клинични проучвания. Следователно, Диронорм не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Диронорм не се препоръчва на кърмещи майки, тъй като лизиноприл преминава в майчиното мляко (виж Противопоказания). Не е известно дали амлодипин преминава в кърмата.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Диронорм може да повлияе способността за шофиране и работа с машини (особено в началото на терапията). Съответно, прилаганите дози, които да позволяват шофиране и работа с машини трябва да се определят индивидуално.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Страничните ефекти са обикновено слаби, преходни, и рядко са основание за прекратяване на терапията с Диронорм.

По време на контролирани клинични проучвания, случаите на нежелани лекарствени реакции не са по-чести при пациенти приемащи и двете активни субстанции едновременно отколкото при пациенти на монотерапия. Обикновено най-честите нежелани лекарствени реакции са главоболие (8 %), кашлица (5 %) и виене на свят (3 %).

Нежеланите лекарствени реакции, свързани с дозировката на някоя от активните съставки, са следните: умора, диария, гадене, повръщане, ортостатични нарушения, сърбежи, зачервяване на кожата, отоци, зачервяване на лицето, гръдна болка, артралгия, (при 1 до 3 % от пациентите).

Други нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани при по-малко от 1 % от пациентите.

Свръхчувствителността към лекарството може да се прояви с ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глътката и ларинкса (при 0.1 % от пациентите). Когато тези нежелани реакции се появят, терапията с Диронорм трябва да се прекрати незабавно и пациентът трябва да бъде поставен под медицинско наблюдение до пълното отзвучаване на симптомите (виж Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Нарушения в лабораторните показатели

Понякога може да се наблюдава агранулоцитоза по време на терапия с други ACE инхибитори – настъпването на тази нежелана лекарствена реакция не може да се предвиди и при употребата на Диронорм.

При продължителна терапия нивата на хемоглобина и стойностите на хематокрита могат да се понижат. Хиперкалиемия, покачване на серумния креатинин, BUN, активност на чернодробните ензими и билирубин могат да се наблюдават особено при пациенти с данни за предшестващо бъбречно заболяване, диабет или реноваскуларна хипертония.



Други нечести нежелани лекарствени реакции

Сърдечно-съдови: палпитации, тахикардия, миокарден инфаркт или цереброваскуларни инциденти – най-вероятно в резултат на ексцесивна хипотония при пациенти с повишен риск (*виж* Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Гастроинтестинални: нарушения в чревните навици, сухота в устата, абдоминална болка, панкреатити, хепатоцелуларна или холестазна жълтеница, хепатити, хиперплазия на венците.

Кожни: отоци, уртикария, изпотяване, пруритус, алоpecia.

Пикочо-полови: нарушения на бъбречната функция, често уриниране, олигоурия, анурия, остра бъбречна недостатъчност, уремия, протеинурия, импотентност.

Проявява се синдрома на ANA, увеличават се ESR и болките в крайниците, а така също са наблюдавани и обостряне на еритема мултиформе.

4.9. Предозиране

Предозирането може да доведе до ексцесивна периферна вазодилатация с подчертана хипотония и възможна рефлексна тахикардия. Препоръчва се провеждане на симптоматично лечение (поставяне на болния в легнало положение, мониториране и ако е необходимо поддържане на сърдечните функции, артериалното налягане, нивото на течностите и електролитния баланс. В случаи на тежка хипотония се налага повдигане на долните крайници и когато интравенозните вливания не показват задоволителен резултат, може да се наложи провеждане на поддържаща терапия чрез въвеждане на периферни вазопресорни средства, освен ако няма противопоказания за тяхното прилагане. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да бъде от полза за възвръщане на ефекта от блокирането на калциевите канали.

Тъй като абсорбцията на амлодипин е продължителна, в някои случаи може да се приложи стомашен лаваж.

Лизиноприл може да бъде отстранен от системното кръвообращение посредством хемодиализа. Амлодипин обаче е свързан с протеините и поради това е малко вероятно диализата да бъде от полза. (*виж също* Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба по отношение избора на подходяща диализна мембрана).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства



ATC code: C09BB

Диронорм е комбинирано лекарство съдържащо два вида активни съставки. Едната от тях е лизиноприл, инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим, който понижава плазменото ниво на ангиотензин II и алдостерон и повишава вазодилатиращия брадикинин. Това понижава периферното съдово съпротивление и системното кръвно налягане. Тези промени могат да бъдат съчетани с повишаване на сърдечния дебит при непроменена сърдечна честота, а така също и с увеличаване на бъбречния кръвен ток. При пациенти с хипергликемия, лизиноприл спомага за възстановяване на нарушената ендотелна функция.

Антихипертензивният ефект на лизиноприл обикновено настъпва един час след неговия прием, а пикът му е след 6-ият час. Продължителността на действие е 24 часа – което също зависи от неговата доза. Антихипертензивната ефикасност на лизиноприл се определя също и от продължителното му действие. Внезапното прекратяване на терапията с лизиноприл не е свързано със съществен rebound ефект (понижаване на кръвното налягане).

Въпреки, че основният ефект на лизиноприл се осъществява посредством ренин-ангиотензин-алдостероновата система, той също така е ефективен и при пациенти с хипертония с ниска активност на плазмения ренин.

В допълнение на неговия директен ефект да понижава кръвното налягане, лизиноприл смекчава албинурията посредством промяна на хемодинамичните условия и на тъканната структура в бъбречния гломерул. В контролирани клинични проучвания, проведени при пациенти с диабет не са установени промени в нивата на кръвната захар и повишаване броя на случаите с хипогликемия.

Другата активна съставка на Диронорм е амлодипин, която е блокер на калциевите канали от дихидропиридинов тип. Той възпрепятства навлизането на калций в миокардните и гладко-мускулните съдови клетки, посредством ~~инхибиране на калциево-йонните канали на клетъчните мембрани~~. Амлодипин понижава тонуса на гладката мускулатура в артериолите, а по този начин и периферното съдово съпротивление, което води до понижаване на системното кръвно налягане.

Амлодипин упражнява и антиангинозен ефект посредством разширяване на периферните артериоли, а така също и чрез понижаване на сърдечното следнатоварване. Тези ефекти не са свързани с рефлексна тахикардия и съответно с това, енергийната консумация и кислородната нужда на сърдечния мускул се понижават. Амлодипин може да разшири коронарните съдове (артерии и артериоли), което подобрява снабдяването с кислород на миокарда, както в интактните така и в исхемичните зони.



След перорално приложение, амлодипин се абсорбира добре от гастроинтестиналния тракт и обширно се разпространява в организма. Елиминацията му е бавна и дългата му продължителност на действие е в съответствие с еднократната дневна доза.

Еднократната дневна доза на амлодипин понижава кръвното налягане при пациенти с хипертония, както в легнало така и в изправено положение през целия 24 часов интервал. Поради бавното начало на действие не настъпва остра хипотония.

Амлодипин е лишен от неблагоприятни метаболитни ефекти и не повлиява плазмения липиден профил; подходящ е също и за лечение на пациенти с астма, диабет и подагра.

Благодарение на двойния си състав, Диронорм е потенциално полезен за отстраняване на т.нар. механизми на обратна връзка предизвикани от приема на неговите индивидуални компоненти прилагани при монотерапия. Активността на блокиране на калциевите канали например предизвиква артериална дилатация придружена със задръжка на натрий и вода. Компенсаторното активиране на ренин – ангиотензин – алдостероновата система (RAAS) трябва да се очаква и поради това т.нар. механизми на обратна връзка активирани от ACE инхибиторите могат да доведат до възстановяване на физиологичния отговор към приема на сол.

5.2. Фармакокинетични свойства

Лизиноприл е non-prodrug ACE инхибитор и като такъв се абсорбира в системното кръвообращение в естествена форма. След перорален прием, максималната плазмена концентрация се достига в рамките на приблизително 6 часа; а бионаличността му е 29 %. Лизиноприл не се свързва с плазмените протеини за разлика от ACE инхибиторите; не се метаболизира и се екскретира непроменен с урината. Времето на полуживот на лизиноприл е 12,6 часа. Елиминирането на несвързаната с протеините фракция се определя от свързания в най-ниска степен с ACE лизиноприл и това повлиява удълженото антихипертензивно действие.

Елиминирането на лизиноприл е удължено при бъбречна недостатъчност и поради това може да се наложи намаляване на дозата (виж Дозировка и начин на приложение). Лизиноприл може да бъде отделен от плазмата чрез диализа.

Амлодипин бавно и почти напълно се абсорбира от гастроинтестиналния тракт след перорално приложение.

Абсорбцията му не се повлиява от приема на храна. Максималната плазмена концентрация настъпва от 6 до 10 часа след приема му. Бионаличността на амлодипин е 64 до 80 %; степента му на разпределение е приблизително 20 l/kg. В системното кръвообращение 95 до 98 % от



амлодипин е свързан с плазмените протеини. Амлодипин се метаболизира предимно в черния дроб до неактивни метаболити, като 10 % от основния състав и 60 % от метаболитите се екскретират с урината. Отделянето от плазмата е двуфазно с крайно време на полуживот от около 30-50 часа. Плазменото ниво в условия на "steady state" се достига след 7 до 8 дни при последователно дневно дозиране. Амлодипин се трансформира в неактивни метаболити главно в черния дроб, като 10 % от основния състав се екскретира с урината. Амлодипин не може да бъде елиминиран от плазмата посредством диализа.

Времето за достигане на максимална плазмена концентрация на амлодипин е една и съща както при млади пациенти, така и при пациенти в напреднала възраст. Клирънсът на амлодипин има тенденция да бъде по-нисък с последващо понижаване, както на AUC така и на времето на полуживот при пациенти в напреднала възраст. Амлодипин приложен в еднаква дозировка, както при по-млади пациенти, така и при пациенти в напреднала възраст е с еднакво добра поносимост, поради което се препоръчва нормален дозов режим.

Времето на полуживот на амлодипин е удължено при пациенти с чернодробна недостатъчност.

При пациенти с бъбречна недостатъчност, промените в плазмената концентрация на амлодипин не са обвързани със степента на бъбречното нарушение.

Като се имат в предвид свойствата на съставките не се очакват взаимодействия между индивидуалните компоненти на Диронорм - това е потвърдено също и с фармакокинетични проучвания.

Основните параметри (като зоната под линията (AUC), C_{max}, времето необходимо да се достигне максималната плазмена концентрация, времето на полуживот) не се различават от тези на отделните съставки.

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

Тъй като двете активни съставки се характеризират с удължено наличие в организма, Диронорм е подходящ за прилагане веднъж дневно.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Не са известни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Microcrystalline cellulose, magnesium stearate, sodium starch glycolate (Type A)

6.2. Несъвместимости



- 6.3. Срок на годност**
3 години
- 6.4. Специални препоръки за съхранение**
Да се съхранява под 25°C; в оригиналната опаковка.
- 6.5. Данни за опаковката**
Блистерна лента от PVC/ALU фолио опакована в картонена кутия.
- 6.6. Препоръки при употреба/манипулиране**
РОМ
- 7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
Gedeon Richter Ltd.
1103 Budapest, Gyömrői út 19-21., Hungary
- 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- 9. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- 10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА**
30 септември 2003

