

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА Co-LINIPRIL®

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ Co-Linipril®

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствени вещества в 1 таблетка:

Една таблетка Co-Linipril® 10/12,5 mg съдържа lisinopril dihydrate еквивалентен на 10 mg lisinopril и hydrochlorothiazide 12,5 mg.

Една таблетка Co-Linipril® 20/12,5 mg съдържа lisinopril dihydrate еквивалентен на 20 mg lisinopril и hydrochlorothiazide 12,5 mg.

Една таблетка Co-Linipril® 20/25 mg съдържа lisinopril dihydrate еквивалентен на 20 mg lisinopril и hydrochlorothiazide 25 mg.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ПОКАЗАНИЯ

За лечение на артериална хипертония, когато не е постигнат адекватен контрол на артериалното налягане при монотерапия с Lisinopril 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 УПОТРЕБА

По лекарско предписание! За орално приложение.

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.

Co-Linipril® 20/25 mg - една таблетка еднократно дневно. Тази концентрация не е подходяща за начална терапия. Нейното приложение изисква строг лекарски контрол.

Таблетките трябва да се приемат всеки ден по едно и също време.

Пациенти в напреднала възраст:

Препоръчително е използването на по-ниските концентрации поради високата доза на Hydrochlorothiazide в голямата концентрация.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 11-8929, 11-8930, 11-8931
разрешение за употреба № 27.07.04г.

652/09.03.04 *Мендел*



Деца:

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

Пациенти с бъбречна недостатъчност:

Co-Linipril® не е подходящ като начална терапия при пациенти с бъбречна недостатъчност. 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.

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.

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

Предхождаща диуретична терапия:

В случай, че пациентът предварително е лекуван с диуретик, приложението му трябва да се спре 2-3 дни преди започване на лечението с Co-Linipril®, за да се избегне симптоматична хипотония. Ако това е невъзможно, лечението трябва да започне само с Lisinopril в доза не по-висока от 5 mg.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Свърхчувствителност към активните или към някое от помощните вещества, включени в състава на продукта, както и към други сулфонамиди;
- Анамнеза за ангионевротичен едем, получен при предхождаща терапия с ACE инхибитор или пациенти с вроден или идиопатичен ангиоедем;
- Анурия;
- Бременност и кърмене;
- Деца.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Co-Linipril® 20/25 mg не е подходящ за начална терапия. Неговото приложение изисква строг лекарски контрол.

Хипотония и водно-електролитен дисбаланс:

При някои пациенти може да се развие симптоматична хипотония (по-често при приложение на Co-Linipril® 20/25 mg). Това се наблюдава рядко при неусложнена хипертония, но е по-често при наличен водно-електролитен



дисбаланс - намален циркулиращ обем, хипонатриемия, хипохлоремична алкалоза, хипомагнезиемия или хипокалиемия, които могат да са предизвикани от предхождаща диуретична терапия, диета с ограничение на солта или в следствие на продължителна диария или повръщане.

Предхождащата диуретична терапия трябва да се спре 2-3 дни преди започване на лечението и е необходимо периодично контролиране 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 трябва да се обръща на пациенти с мозъчно-съдова болест или с 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 са неефективни 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 бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <80 ml/min), докато постепенното определяне дозата на отделните съставки не покаже възможността за приложение на комбинацията.

Тъй като диуретичното лечение може да има потенциращ ефект, през първите няколко седмици след започване на терапия с Co-Linipril® трябва да се проследява бъбречната функция.

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 временно спрял. Терапията може да продължи с редуциране на дозата или с приемане на отделните съставки самостоятелно в подходяща доза.



Реновазална хипертония/стеноза на бъбречна артерия

Съществува риск от развитие на тежка хипотония и бъбречна недостатъчност при пациенти с реновазална хипертония и налична билатерална стеноза на бъбречните артерии или артериална стеноза на единствен бъбрек при лечение с лизиноприл. При такива пациенти, лечението трябва да започне под строг лекарски контрол с ниски дози при внимателно покачване на дозата.

Чернодробни заболявания:

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

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 водещи до хипотония. Ако настъпи хипотония и се подозира, че се дължи на този механизъм, тя може да бъде коригирана с увеличение на обема.

Метаболитни и ендокринни промени:

Терапията с тиазидни диуретици може да влоши глюкозния толеранс. Това може да наложи корекция в дозата на хипогликемичните медикаменти, в това число и на инсулина.

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.

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 може да увеличи уринната екскреция на пикочната киселина и така да намали хиперурикемичния ефект на Hydrochlorothiazide.

Свръхчувствителност/ангионевротичен едем

Ангиедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса са наблюдавани рядко при пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори, в това число Lisinopril. В такъв случай приложението на Co-Lisinopril® 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, състоянието може да се възстанови без лечение, но могат да бъдат използвани и антихистамини за облекчаване на симптомите.

Ангиоедем, съчетан с оток на ларинкса, може да бъде фатален. 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 (0,3 до 0,5 ml - 1:1000) 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.

Пациенти с анамнестични данни за ангиоедем, несвързан с терапия с ACE-инхибитори, могат да бъдат изложени на повишен риск от развитие на ангиоедем при терапия с ACE-инхибитор.

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.

Расова принадлежност:

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

Пациенти на хемодиализа:

Приложението на Co-Linipril® при пациенти на хемодиализа не се препоръчва, поради наличната бъбречна недостатъчност.

Има съобщения за случаи на анафилактични реакции при пациенти на хемодиализа, лекувани едновременно с ACE-инхибитори. По време на лечение с Co-Linipril® не се препоръчва хемодиализа и хемофилтрация през високо пропускливи мембрани. При такива пациенти трябва да се разгледа възможността за използване на друг тип диализна мембрана или антихипертензивен медикамент от друг клас.

Неутропения:

Рискът от развитие на неутропения е свързан с дозата и типа на продукта и е в зависимост от клиничното състояние на пациента. Рядко се наблюдава при неусложнени пациенти, но е по-често при пациенти с нарушена бъбречна функция и особено при такива със системни заболявания на съединителната тъкан, като системен лупус еритематодес, склеродермия и на лечение с имunosупресори. Тя е с обратим характер и изчезва след прекратяване на терапията с ACE-инхибитор.



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.

Използване при деца:

Няма провеждани изследвания за ефективност и безопасност при деца.

Използване при пациенти в напреднала възраст:

Проведените клинични проучвания за изследване на ефективност и безопасност при комбинирано приложение на Lisinopril и Hydrochlorothiazide върху пациенти в напреднала възраст и по-млади не показват различия. Все пак при по-възрастните е препоръчително да се използват по-ниските концентрации, поради високата доза на Hydrochlorothiazide в голямата концентрация.

4.4. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Предхождаща диуретична терапия:

При започване на лечение с Co-Lisinopril® може да се наблюдава симптоматична хипотония (по характерно при приложение на Co-Lisinopril® 20/25 mg). Това е по-често при пациенти лекувани предхождащо с диуретици. В случай, че пациентът предварително е лекуван с диуретик, приложението му трябва да се спре 2-3 дни преди започване на лечението с Co-Lisinopril®. Ако това е невъзможно, лечението трябва да започне само с Lisinopril в доза не по-висока от 5 mg.

Серумен калий:

Тиазидните диуретици имат калий губещ ефект, но той обикновено се компенсира от калий съхраняващия ефект на Lisinopril. Употребата на калиеви добавки, калий съхраняващи диуретици или калиева сол, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Ако приложението на Co-Lisinopril® едновременно с някой от изброените продукти се прецени като необходима, те трябва да се използват предпазливо с чест контрол на серумния калий.

Литий:

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



Други средства:

Indomethacin може да намали антихипертензивната ефективност на Co-Linipril® при едновременно приложение. При някои пациенти с увредена бъбречна функция, лекувани с нестероидни противовъзпалителни средства, едновременното приложение на Lisinopril може да доведе до влошаване на бъбречната функция.

Тиазидните диуретици могат да повишат чувствителността към тубокурарин. Едновременното приложение на ACE-инхибитори с 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.

Заедно с алкохол, барбитурати или наркотици може да се потенцира развитието на ортостатична хипотония.

Холестирамин и холестиполови смоли - в присъствието на анионни обменни смоли се нарушава абсорбцията на Hydrochlorothiazide. Единични дози от тях се свързват с Hydrochlorothiazide и намаляват неговата абсорбция в гастроинтестиналния тракт.

Заедно с кортикостероиди и АСТХ може да настъпи усилено изчерпване на електролитите, особено на калия.

При някои пациенти, приложението на НСПВС може да намали диуретичния, натриуретичния и антихипертензивния ефект на диуретиците.

Други антихипертензивни продукти:

Може да се наблюдава потенциране на ефекта им.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Употреба по време на бременност:

Приложението на Co-Linipril® е противопоказано при бременност и то трябва да бъде прекратено, ако се подозира такава.

ACE-инхибиторите могат да причинят увреждане и смърт на плода, когато се прилагат на бременни жени през време на втория и третия триместър. Употребата им през този период е свързана с увреждане на плода и новороденото, включващо хипотония, бъбречна недостатъчност, хиперкалиемия и/или хипоплазия на черепа на новороденото. Съобщава се също така и за олигохидрамнион, вероятно вследствие на понижена бъбречна функция на плода. В такива случаи олигохидрамнион се съчетава с контрактури на крайниците на плода, черепно-лицеви деформации и развитие на хипоплазия на белия дроб. Тези неблагоприятни ефекти изглежда не са резултат от интраутеринното излагане на плода под действието на ACE-инхибитор, прилаган ограничено в рамките на първия триместър.



Използването на диуретици при здрави, бременни жени не се препоръчва, тъй като майката и плода ненужно се излагат на опасност, включително фетална и неонатална жълтеница, тромбоцитопения и възможни други нежелани явления.

Ако се използва Lisinopril по време на бременността, пациентът трябва да бъде информиран за потенциалния риск за плода. В редките случаи, когато такова лечение се приеме за необходимо, трябва да се извършва редовен ехографски контрол за оценка състоянието на амниотичната течност. Ако се установи олигохидрамнион, терапията с Lisinopril трябва да се прекрати.

Новородените, чийто майки са били на лечение с Lisinopril, трябва строго да бъдат проследявани за развитие на хипотония, олигурия и хиперкалиемия. Lisinopril, който преминава през плацентата, се отстранява от циркулацията на новороденото чрез перитонеална диализа с известен клиничен успех, а теоретично може да бъде отстранен чрез обменно кръвопреливане. Няма опит с отстраняване на Hydrochlorothiazide, който също преминава през плацентата, в циркулацията на новороденото.

Употреба по време на кърмене:

Не е известно дали Lisinopril се екскретира в майчиното мляко, докато тиазидните диуретици се откриват в кърмата. Поради потенциалния риск от сериозни увреждания на кърмачето, трябва да се вземе решение или за спиране на кърменето или за прекратяване на терапията с Co-Linipril®.

4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

В началото на лечението с Co-Linipril® може да се наблюдава временно поява на отпадналост и световъртеж, което да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Co-Linipril® обикновено се понася добре. Установените в клинични изпитвания странични явления обикновено са леки и бързопреходни и в повечето случаи не налагат прекъсване на терапията. Повечето нежелани реакции при лечение с Co-Linipril® са подобни на тези наблюдавани при самостоятелен прием на Lisinopril или Hydrochlorothiazide, като най-честите са замайване, световъртеж, главоболие, отпадналост, кашлица. Тъй като честота е проявата им при приложение на по-високата концентрация (Co-Linipril® 20/25 mg), се препоръчва лечението да започне с някоя от по-ниските концентрации (Co-Linipril® 10/12,5 mg или Co-Linipril® 20/12,5 mg).

Общи:

Анафилактоидни реакции, гръден дискомфорт, треска, зачервяване, физическо неразположение, отпадналост, астения.



Сърдечно-съдови:

При високорискови пациенти със солев дефицит и/или дехидратация (напр. вследствие диуретично лечение), а също и при пациенти със сърдечна недостатъчност, тежка или ренална хипертония, може да възникне ексцесивна хипотония или ортостатизъм, особено в началото на лечението.

Има единични съобщения за ангина пекторис, миокарден инфаркт, преходно нарушение на мозъчното кръвообръщение или мозъчно съдов инцидент, вторично обусловени вследствие рязък спад на артериалното налягане. Възможни са и поява на ортостатична хипотония, тахикардия, палпитации, ритъмни нарушения и рядко периферни отоци и васкулит.

Уро-генитални:

При хипертоници с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии е възможна появата на повишени стойности на серумните урея и креатинин. В единични случаи е отбелязана поява на олигурия, протеинурия, прогресивна азотемия, интерстициален нефрит, остра бъбречна недостатъчност.

Респираторни:

Кашлица, назална конгестия, синусит, бронхит, диспнея, рядко бронхоспазм и глосит. Съобщава се също за единични случаи на пневмонит, респираторен дистрес и белодробен оток.

Свърхчувствителност/ангионевротичен едем:

Ангионевротичен оток в областта на крайниците, лицето, устните, езика, глотиса и/или ларинкса се наблюдава много рядко. Наблюдавана е появата на синдром, който може да включва следните симптоми: васкулит, еозинофилия, левкоцитоза, положителни ANA, ускорена утайка, артралгия/артрит, миалгия и треска, обрив, фотосензибилизация, кожни прояви.

Храносмилателни:

Сухота в устата, диспепсия, гадене, повръщане, коремни болки, диария, запек, флатуленция, загуба на апетит. В единични случаи панкреатит, хепатит (интрахепатална или холестатична жълтеница) и илеус.

Кожни:

Екзантем, уртикария, сърбеж, фотосензибилизация и тежки кожни реакции (включително пемфигус, токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, и еритема мултиформе).



Хематологични:

Рядко е наблюдавано потискане на костния мозък, проявяващо се с анемия и/или тромбоцитопения и/или левкоцитопения. Има единични съобщения за агранулоцитоза, въпреки че не е открита причинна връзка. Сравнително по-често е наблюдавано леко понижаване на хемоглобина и хематокрита при хипертоници, лекувани с комбинацията, но това рядко има клинично значение, освен в случаите на придружаваща анемия с друг произход.

Неврологични/Психиатрични:

Замайване, световъртеж, главоболие, астения, депресия, сънливост, безсъние, нервност, психична обърканост, нарушено (замъглено) зрение, шум в ушите, периферна невропатия (парестезия, дизестезия, мускулни крампи и мускулна слабост), намалено либидо.

Промени в лабораторните показатели:

Наблюдаваните промени в лабораторните показатели рядко са от клинично значение. Най-често се регистрира хипергликемия, хиперурикемия и хиперили хипокалиемия. Обикновено при пациенти без данни за налично бъбречно увреждане се регистрира леко и преходно покачване на серумните урея и креатинин. Ако това покачване персистира, то обикновено е обратимо след прекъсване на терапията.

Рядко се регистрира повишение на чернодробните ензими и/или на серумния билирубин, без установена връзка с приложението на продукта.

Допълнителни нежелани лекарствени реакции, които са наблюдавани при прилагане на отделните съставки и могат да бъдат считани като потенциални нежелани лекарствени реакции при лечение с Co-Lisinopril®:

Hydrochlorothiazide - безапетитие, стомашен дискомфорт, констипация, жълтеница (интрахепатална, холестатична жълтеница), сиалоаденит, вертиго, левкопения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, хемолитична анемия, пурпура, фоточувствителност, уртикария, некротизиращ ангиит, треска, респираторен дистрес (пневмонит и белодробен оток), анафилактоидни реакции, токсична епидармална некролиза, хипергликемия, глюкозурия, хиперурикемия, електролитен дисбаланс, мускулни спазми, двигателна възбуда, преходно замъглено зрение, бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит.

Lisinopril - тахикардия, коремна болка, хепатит (както хепатоцелуларен, така и холестатичен, жълтеница), промени в настроението, обърканост, бронхоспазъм, уртикария, сърбеж, изпотяване, алоpecia, уремия, олигурия, бъбречни нарушения, остра бъбречна недостатъчност, потискане на костномозъчната функция (анемия, тромбоцитопения, левкопения).



4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

При клинични данни за предозирание се провежда симптоматично и поддържащо лечение. Терапията с Co-Linipril® трябва да се прекрати и пациентът да се постави под строго лекарско наблюдение. Лечебните мероприятия зависят от естеството и тежестта на клиничните симптоми и включват мерки за намаляване на абсорбцията и за ускоряване на елиминирането.

Lisinopril: Типични симптоми на предозирание са тежка хипотония, електролитен дисбаланс и бъбречна недостатъчност. Ако се установи тежка хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и да му се влее бързо нужното количество физиологичен разтвор.

АСЕ инхибиторите могат да бъдат отстранени от циркулацията посредством хемодиализа. Да се избягва използването на високо пропускливи хемодиализни мембрани.

Необходим е периодичен контрол на серумните електролити и креатинин.

Hydrochlorothiazide: Най-често срещаните симптоми са тези причинени от електролитния дисбаланс (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратацията, резултат на ексцесивна диуреза. При едновременен прием на дигиталис, хипокалиемията може да бъде придружена от ритъмни нарушения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

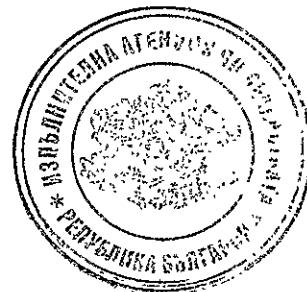
5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

АТС код: С 09 ВА 03

Co-Linipril® 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 и натриев хидрогенкарбонат. Механизмът на антихипертензивно действие на тиазидните диуретици не е уточнен. Те обичайно не повлияват нормалното артериално налягане.

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:

В клинични проучвания е установено достигане на максимална плазмена концентрация 7 часа след орално приложение. 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. Абсорбцията на Lisinopril не се повлиява от наличието на храна в гастроинтестиналния тракт.

Проучвания върху плъхове 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. Най-малко 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 действие 6-12 часа. Hydrochlorothiazide преминава плацентарната, но не и кръвно-мозъчната бариера.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Lisinopril:

Острата токсичност на Lisinopril е ниска при плъхове и мишки, като еднократна перорална доза от 6000 mg/kg не причинява смърт или промени в патологоанатомичната картина. LD₅₀ след перорално приложение на Lisinopril при мишки и плъхове е по-висока от 20 g/kg.

При изследване на подостра токсичност са провеждани опити с прилагане на дози от 3 до 1000 mg/kg дневно върху кучета. Дози, по-високи или равни на 30 mg/kg дневно Lisinopril са довели до подчертани симптоми на нарушение на бъбречната функция. Наблюдавани са повишени нива на уреята и креатинина на 2-та и 4-та седмица, а в бъбреците са открити дилатативни и дегенеративни промени на тубулите.

Доза от 1000 mg/kg дневно не причинява смърт, но предизвиква критично състояние при някои от животните. Екстремно високи дози водят до кървене от стомашно-чревния тракт.

Не са установени данни за канцерогенност при продължително приложение върху мишки и плъхове.

Фертилитетът и репродуктивната способност на плъхове не се повлиява от Lisinopril. При прилагане обаче върху бременни плъхове и зайци е установена фетотоксичност и смърт на плода в отделни случаи. Този ефект е сходен с ефекта на други ACE-инхибитори, като каптоприл и еналаприл.

Hydrochlorothiazide:

При перорален прием на Hydrochlorothiazide LD₅₀ е над 10 g/kg при мишки и плъхове. Експериментални опити с женски мишки третирани с Hydrochlorothiazide в продължение на две години в доза 600 mg/kg т.т. и с мъжки и женски плъхове в доза 100 mg/kg т.т. не показват данни за канцерогенност. Тези дози са съответно 150 и 12 пъти за мишки и 25 и 4 пъти за плъхове над максималната доза за хора определена като mg/kg и mg/m² съответно. Мъжките мишки, обаче развиват хепатоканцерогенност. Проучвания у мишки и плъхове 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:

Mannitol

Calcium hydrogen phosphate dihydrate

Pregelatinized maize starch

Croscarmellose sodium

Magnesium stearate

Pigment blend PB-27222 Beige (E 172)

Lisinopril/Hydrochlorothiazide 20/12,5 mg:

Mannitol

Calcium hydrogen phosphate dihydrate

Pregelatinized maize starch

Croscarmellose sodium

Magnesium stearate

6.2. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ 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.

Таблетки 20/25,0 mg по 14; 28 и 30 в една опаковка.

6.6. ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА

Прилага се по лекарско предписание.

Продуктът не трябва да се употребява след изтичане срока на годност, указан на опаковката.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Балканфарма-Холдинг" АД

бул. "Княгиня Мария Луиза" № 2

София, България



8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ
ЗЛАХМ

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА
Май, 2003 г.

