

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### CO-RENAPRIL КО-РЕНАПРИЛ

#### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Co-Renapril 20 mg/6 mg tablets  
Ко-Ренаприл 20 mg/6 mg таблетки

Co-Renapril 20 mg/12.5 mg tablets  
Ко-Ренаприл 20mg/12.5 mg таблетки

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ № 3864-5, 19.12.08
Състав: 27 / 25.11.08

#### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активни вещества:

Всяка таблетка Co-Renapril 20 mg/6 mg съдържа 20 mg еналаприлов малеат и 6 mg хидрохлоротиазид (*enalapril maleate / hydrochlorothiazide*).

Всяка таблетка Co-Renapril 20 mg/12.5 mg съдържа 20 mg еналаприлов малеат и 12.5 mg хидрохлоротиазид (*enalapril maleate / hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества: за пълния списък на помощните вещества вж. 6.1.

#### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Описание:

Ко-Ренаприл 20 mg/6 mg – светло сини, кръгли, двойно изпъкнали таблетки с диаметър 9 mm.

Ко-Ренаприл 20 mg/12.5 mg - светло оранжеви, кръгли, двойно изпъкнали таблетки с диаметър 9 mm.

#### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

##### 4.1. Терапевтични показания

*Co-Renapril е показан за лечение на артериална хипертония при пациенти, за които е подходяща комбинирана терапия.*

##### 4.2. Дозировка и начин на приложение

По лекарско предписание. За перорално приложение.

Дозировката и продължителността на лечението се определят индивидуално.

*Артериална хипертония:*

Стандартната препоръчителна дневна доза е 1 таблетка дневно Co-Renapril 20 mg/6 mg или 1 таблетка дневно Co-Renapril 20 mg/12.5 mg. При необходимост дозата може да се увеличи до две таблетки веднъж дневно.

*Предхождащо лечение с диуретици:*

След началната доза Co-Renapril може да настъпи симптоматична хипотония, което е често при дехидратирани пациенти, като резултат на предходно лечение с диуретици. Поради това диуретичното лечение трябва да се прекрати 2-3 дни преди началното приложение на Co-Renapril.

*Дозирание при пациенти с увредена бъбречна функция:*

Тиазидните диуретици не са подходящи при бъбречни заболявания и с неефективни креатининов клирънс под 30 ml/min (средна или тежка бъбречна недостатъчност).



При пациенти с креатининов клирънс от 30 до 80 ml/min, Co-Renapril може да се използва само след титриране на отделните компоненти. В тези случаи не е препоръчително приложението на комбинирани лекарствени продукти.

Деца – Употребата на този продукт не се препоръчва при деца. При тях безопасността и ефективността не е доказана.

#### 4.3. Противопоказания

- Анамнеза за ангионевротичен едем получен при предхождащо лечение с АСЕ-инхибитори или при пациенти с вроден или идиопатичен ангиоедем;
- Свърхчувствителност към активните или някое от помощните вещества;
- Свърхчувствителност към други сулфонамиди;
- Анурия;
- Тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс  $\leq 30$  ml/min);
- Тежко чернодробно увреждане;
- Бременност и кърмене.

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### *Хипотония и нарушения на водно-електролитния баланс*

Както при всяка антихипертензивна терапия у някои пациенти може да настъпи симптоматична хипотония. Пациентите трябва да се наблюдават за клинични симптоми на водно-електролитен дисбаланс, като например хиповолемия, хипонатриемия, хипохлоремична алкалоза, хипомагнезиемия или хипокалиемия, които могат да се появят на фона на диария или повръщане. При такива пациенти е необходим периодичен контрол на нивата на серумните електролити.

Особено внимание трябва да се обръща на пациенти с мозъчно-съдова болест или с исхемична болест на сърцето, защото ексцесивното понижаване на артериалното налягане може да предизвика исхемични мозъчни инциденти или миокарден инфаркт. При спадане на кръвното налягане пациентът се поставя в хоризонтално положение и при нужда се прилага интравенозно вливане на физиологичен разтвор.

Преходната хипотония не е противопоказание за продължаване на лечението. Възможно е терапията да се поднови с по-ниски дози след възстановяване на плазмения обем и налягане или отделните съставки да се използват самостоятелно в подходяща доза.

##### *Аортна стеноза/хипертрофична кардиомиопатия*

Както всички вазодилататори и АСЕ-инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия и субаортна стеноза и трябва да бъдат избягвани в случай на кардиогенен шок и хемодинамично значима обструкция.

##### *Бъбречни увреждания*

Тиазидните диуретици не са подходящи при бъбречни заболявания и са неефективни при креатининов клирънс под 30 ml/min (средна или тежка бъбречна недостатъчност).

Трябва да се избягва приложението на Co-Renapril при пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $< 80$  ml/min), докато титрирането на отделните компоненти не е доказало необходимостта от дозовия режим в комбинираната таблетка.

След приемане на еналаприл в комбинация с диуретик, някои пациенти без данни за предшестващо бъбречно заболяване, развиват леко и преходно повишение на кръвната урея и серумния креатинин. Ако това настъпи по време на терапията с Co-Renapril, комбинираното лечение трябва да бъде прекратено. Възможно е терапията да се поднови с по-ниски дози или отделните компоненти да се използват самостоятелно в подходяща доза.





Приложението на ACE инхибитори при пациенти с моно- или билатерална стеноза на бъбречна артерия, може да предизвика повишение на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено обратимо след прекъсване на лечението.

#### *Бъбречно-съдова хипертония*

Съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с билатерална стеноза на бъбречна артерия или стеноза на артерията при солитарен бъбрек са лекувани с ACE инхибитори. Нарушението на бъбречната функция може да се изрази само в леки промени в серумния креатинин. При тези пациенти лечението трябва да започне под непосредствен лекарски контрол с ниски дози, внимателно титриране и проследяване на бъбречната функция.

#### *Бъбречна трансплантация*

Няма опит по отношение приложението на еналаприл при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. По тази причина лечението с еналаприл при такива пациенти не се препоръчва.

#### *Чернодробни заболявания*

Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като дори малки нарушения във водно-електролитния баланс могат да провокират развитието на хепатална кома.

#### *Чернодробна недостатъчност*

Рядко ACE инхибиторите са били свързани със синдром, който започва с холестатичен иктер и прогресиране до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) до фатален изход. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациентите получаващи ACE инхибитори, които развиват иктер или изразено повишаване на чернодробните ензими, трябва да прекратят лечението и да бъдат проследени от лекар.

#### *Неутропения/Агранулоцитоза*

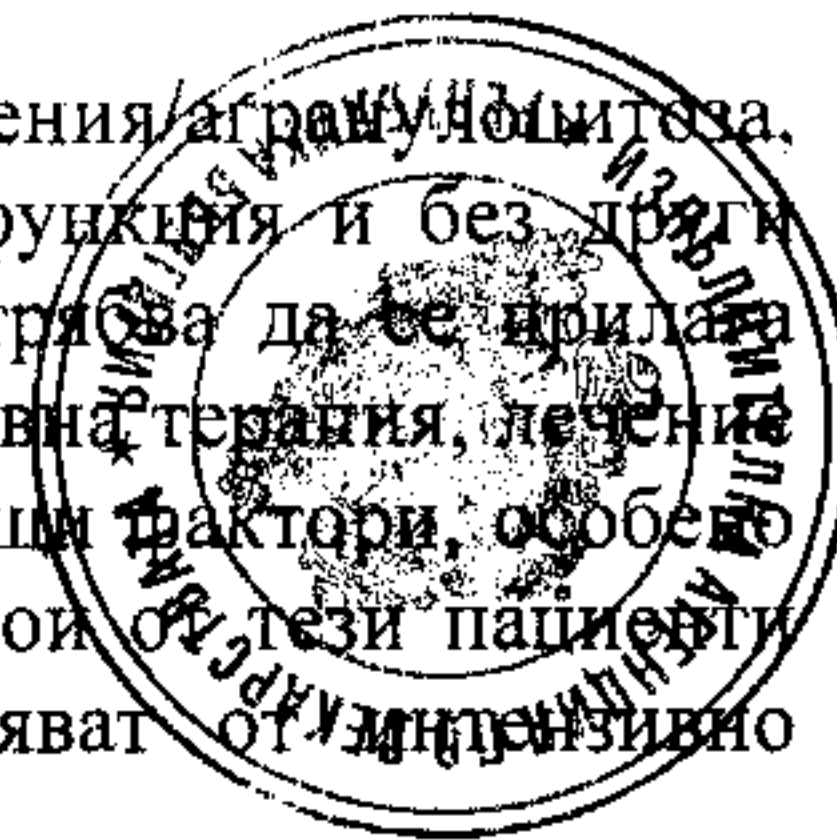
При пациенти лекувани с ACE инхибитори се съобщава за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори, неутропения се развива рядко. Еналаприл трябва да се прилага изключително внимателно при пациенти със съдова колагеноза, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид, или комбинация от тези усложняващи фактори, особено при предварително съществуваща увредена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват тежки инфекции, които в някои случаи не се повлияват от интензивно антибиотично лечение. Ако еналаприл се прилага на такива пациенти, препоръчва се периодично да се контролират нивата на левкоцитите, като пациентите трябва да бъдат уведомени, че следва да съобщават за всяка проява на инфекция.

#### *Чернодробна недостатъчност*

Рядко ACE инхибиторите са били свързани със синдром, който започва с холестатичен иктер и прогресиране до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) до фатален изход. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациентите получаващи ACE инхибитори, които развиват иктер или изразено повишаване на чернодробните ензими, трябва да прекратят лечението и да бъдат проследени от лекар.

#### *Неутропения/Агранулоцитоза*

При пациенти лекувани с ACE инхибитори се съобщава за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори, неутропения се развива рядко. Еналаприл трябва да се прилага изключително внимателно при пациенти с колагеноза, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид, или комбинация от тези усложняващи фактори, особено при предварително съществуваща увредена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват тежки инфекции, които в някои случаи не се повлияват от интензивно



антибиотично лечение. Ако еналаприл се прилага на такива пациенти, препоръчва се периодично да се контролират нивата на левкоцитите, като пациентите трябва да бъдат уведомени, че следва да съобщават за всяка проява на инфекция.

#### *Метаболитни и ендокринни ефекти*

Терапията с тиазидни диуретици може да намали глюкозния толеранс. Може да се наложи корекция в дозата на антидиабетичния продукт.

Тиазидните диуретици могат да понижат уринната калциева екскреция и да предизвикат леко, преходно покачване на серумния калций. Значителна хиперкалциемия може да бъде признак за скрит хиперпаратироидизъм. Тиазидите трябва да бъдат спрени преди изследване на функцията на паращитовидните жлези.

Приложението на тиазидни диуретици може да бъде свързано с повишаване нивата на холестерола и триглицеридите.

У някои пациенти лечението с тиазидни диуретици може да доведе до развитие на хиперурикемия и/или подагра. Еналаприл, обаче, може да повиши отделянето на пикочна киселина с урината и така да отслаби хиперурикемичния ефект на хидрохлортиазид.

Тиазидите (в това число и хидрохлортиазид) могат да предизвикат нарушен баланс на течности или електролити (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни прояви на нарушен баланс на течности или електролити са ксеростомия, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки и крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни смущения, като гадене и повръщане. Независимо, че при прилагането на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, съпровождащото лечение с еналаприл може да редуцира диуретик-индуцираната хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е най-голям при пациенти с чернодробна цироза, с увеличена диуреза, с неадекватен прием на електролити и при пациенти, които получават едновременно кортикостероиди или АСТН (виж т. 4.5).

Хипонатриемия може да се развие при едематозни пациенти в горещо време. Дефицитът на хлориди обикновено е лек и най-често не налага лечение.

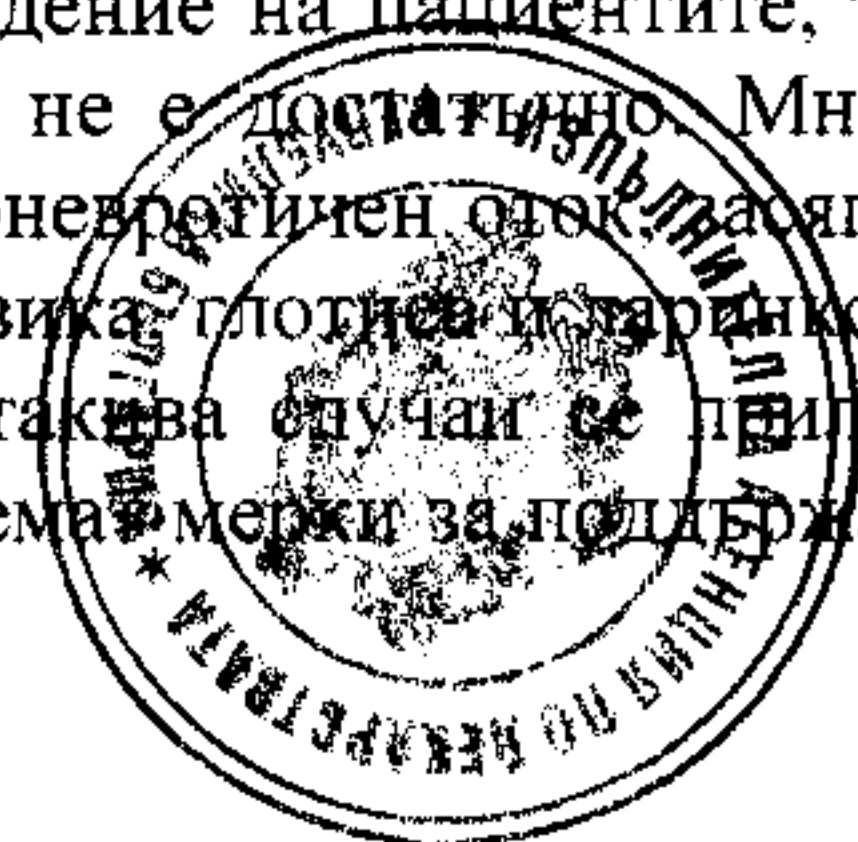
Установено е, че тиазидите повишават уринната екскреция на магнезий, което може да повлияе на резултата от анти-допинг тест.

Комбинирането на еналаприл и ниска доза диуретик не може да изключи възможността от поява на хиперкалиемия.

Повишаване стойностите на серумния калий е било наблюдавано при отделни пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително и с еналаприл. Рискови пациенти, които могат да развият състояние на хиперкалиемия са тези с бъбречна недостатъчност, захарен диабет, или такива, които използват едновременно калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи соли заместители, както и такива пациенти, които приемат други лекарствени продукти, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин). Ако се налага употребата на споменатите по-горе средства, препоръчва се редовно контролиране на серумния калий.

#### *Свръхчувствителност/ангионевротичен едем*

Ангионевротичен едем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса се съобщават рядко при пациенти, които се лекуват с АСЕ-инхибитори, включително еналаприл. Той може да настъпи по всяко време на лечението. В такива случаи приемът на Co-Perapril трябва да се прекрати незабавно и да се осигури наблюдение и подходящо лечение. Дори в случаите, когато отокът обхваща само езика, без да има респираторен дистрес синдром, може да се наложи по-продължително наблюдение на пациентите, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно. Много рядко е било докладвано за смъртни случаи в резултат на ангионевротичен оток, засягащ областта на ларинкса и езика. Пациенти, при които е обхванат езика, глотиса и ларинкса е възможно да получат обструкция на дихателните пътища. В такива случаи се прилага незабавно адреналин 1:1000 (0,3-0,5 ml) подкожно и се предприемат мерки за поддържане нормалната проходимост на дихателните пътища.





Пациенти с анамнеза за развитие на ангионевротичен едем при приложение на други лекарствени продукти са с повишен риск от развитие на такъв при лечение с АСЕ-инхибитори.

Съобщава се, че при чернокожи пациенти има повишена честота на ангиоедем при лечение с АСЕ-инхибитори.

Реакции на свръхчувствителност от продукта могат да се наблюдават при пациенти с или без алергия или астма в анамнезата. Съобщава се и за ексацербация на lupus erythematosus при лечение с тиазидни диуретици.

#### *Анафилактоидни реакции при десензибилизация*

Понякога пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, получават животозастрашаващи анафилактоидни реакции при десензибилизация с отровата на хименоптера. Тези реакции се избягват чрез спиране на АСЕ инхибитора преди всяка десензибилизация.

#### *Анафилактоидни реакции по време на LDL-афереза*

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

#### *Пациенти на хемодиализа*

Co-Renapril не се препоръчва при пациенти на хемодиализа. Съобщават се анафилактоидни реакции при пациенти, диализирани с високо-пропускливи (high-flux) мембрани (например AN69) и едновременна терапия с АСЕ-инхибитор. При такива пациенти трябва да се обсъди възможността за използване на друг тип мембрани или друг клас антихипертензивни продукти.

#### *Пациенти с диабет*

При пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетични средства или с инсулин, трябва да се осъществява непрекъснат гликемичен контрол през първия месец от лечението с АСЕ инхибитор.

#### *Кашлица*

При лечение с АСЕ-инхибитори може да се появи кашлица. Тя е непродуктивна, персистираща и отзвучава след спиране на лечението. Индуцираната от АСЕ-инхибитори кашлица трябва да се включва в диференциалната диагноза на кашлицата.

#### *Хиперкалиемия (виж и т. 4.5)*

Рисковите фактори за развитието на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, диабет и съпътстваща употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен, амилорид), добавки съдържащи калий или заместители на солта съдържащи калий.

Употребата на добавки съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици или заместители на солта съдържащи калий, особено при пациенти с намалена бъбречна функция, може да доведе до значително увеличаване нивото на калий в серума. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии.

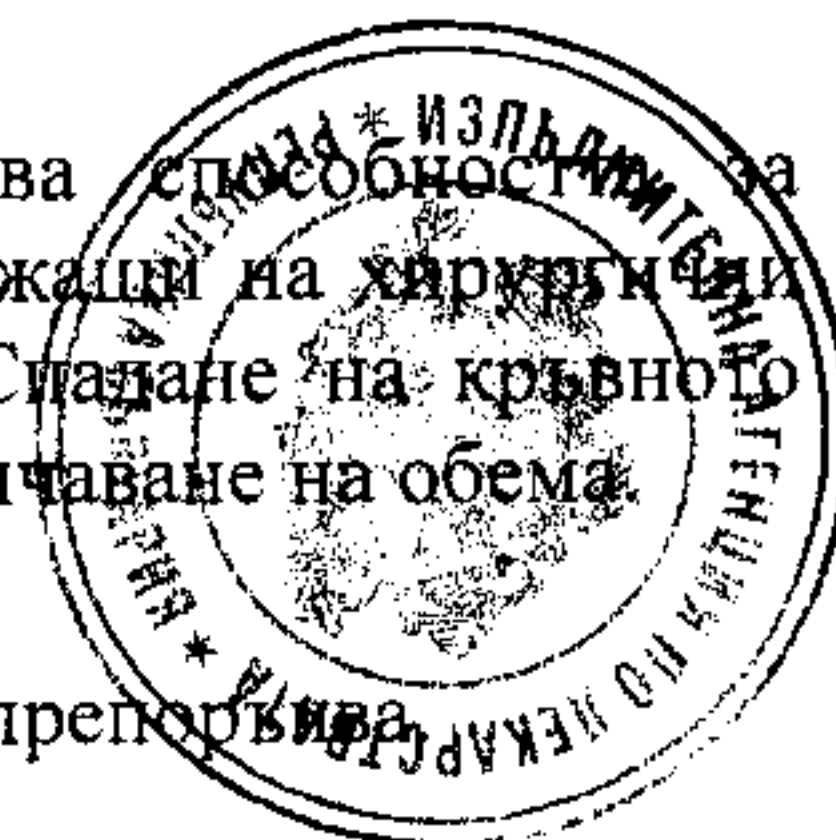
Ако е наложителна съпътстващата употреба на Co-Renapril с кое да е от гореспоменатите средства, то те трябва да се използват внимателно и при редовно следене на нивата на калий в серума.

#### *Хирургични интервенции/анестезия*

Еналаприл блокира образуването на ангиотензин II и намалява способността за компенсация на ренин-ангиотензиновата система у пациенти, подлежащи на хирургични интервенции и анестезия с медикаменти, водещи до хипотония. Спадане на кръвното налягане, настъпващо по този механизъм може да се коригира с увеличаване на обема.

#### *Литий*

Комбинирането на литий с еналаприл и диуретици по принцип не се препоръчва.



#### *Приложение при деца*

Не е доказана сигурността и ефикасността при деца.

#### *Приложение при пациенти в напреднала възраст*

Проведените клинични изследвания за ефективност и поносимост при комбинирано приложение на еналаприл и хидрохлортиазид върху пациенти в напреднала възраст и по-млади пациенти не показват различия.

#### *Етнически различия*

Както и останалите АСЕ инхибитори, еналаприл 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.

#### *Лактоза*

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза. Това го прави неподходящ при пациенти с лактазна недостатъчност.

#### *Анти-допинг тест*

Съдържащият се в този лекарствен продукт хидрохлортиазид може да доведе до положителен резултат при провеждане на анти-допинг тест.

### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### *Други антихипертензивни продукти*

Когато Co-Perapril се комбинира с други антихипертензивни продукти може да настъпи адитивен ефект.

Ганглиеви блокери или адренергични блокери, комбинирани с еналаприл, трябва да се прилагат само при внимателно наблюдение на пациентите.

#### *Серумен калий (виж и т. 4.4)*

Калий-губещият ефект на тиазидните диуретици обикновено се омекотява от ефекта на еналаприла. Серумният калий остава обикновено в нормални стойности. Използването на калий-допълващи, калий-съхраняващи продукти или соли заместители, особено при пациенти с бъбречни увреждания, може да доведе до увеличаване на серумния калий.

#### *Литий*

Диуретиците и АСЕ-инхибиторите намаляват бъбречната екскреция на литий и увеличават риска от литиева интоксикация, поради което едновременното приложение не е препоръчително.

#### *Нестероидни противовъзпалителни продукти (НСПВС)*

Приемът на НСПВС, включително и на селективни циклооксигеназа-2 инхибитори (СОХ-2 инхибитори) може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

При пациенти с бъбречно увреждане едновременното приложение на НСПВС и АСЕ-инхибитори може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция. Това обикновено е обратимо.

#### *Симпатикомиметици*

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

#### *Недеполаризиращи мускулни релаксанти*

Тиазидните диуретици могат да повишат чувствителността към тубокурарин.

#### *Злато*

Симптоми, включващи зачервяване на лицето, гадене, повръщане и ниско кръвно налягане, са докладвани рядко при пациенти на лечение с инжекционна форма, съдържаща злато и съпътстваща терапия с АСЕ инхибитори.





Алкохол, барбитурати, наркотици

Може да настъпи потенциране на ортостатичната хипотония.

Антидиабетични лекарствени продукти (перорални и инсулин)

Може да се наложи корекция на дозата на антидиабетните лекарства, поради засилване на хипогликемизиращият им ефект.

Холестирамин и холестиполови смоли

Абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли. Единични дози от холестирамин или холестиполови смоли свързват хидрохлоротиазид и намаляват абсорбцията му в гастро-интестиналния тракт. Процентът на това намаляване може да достигне 85% и 43% съответно.

Удължен QT интервал (напр. хинидин, прокаинамид, амиодарон, соталол)

Съществува повишен риск от развитие на животозастрашаващи камерни аритмии от тип "torsades de pointes".

Дигиталисови гликозиди

Хипокалиемията може да засили кардиотоксичните ефекти на дигиталисовите гликозиди (напр. Повишена камерна възбудимост).

Кортикостероиди и АСТН

Усилено отделяне на електролити и по-специално хипокалиемия.

Пресорни амини (напр. адреналин)

Възможен намален отговор към пресорни амини, но не до степен налагаща изключването им.

Цитостатици (напр. циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидите могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните продукти и да усилят техните миелосупресивни ефекти.

#### 4.6. Бременност и кърмене

##### *Бременност*

Co-Renapril не се използва по време на бременност, освен ако лечението не е животоспасяващо за майката.

АСЕ-инхибиторите могат да доведат до фетална и неонатална заболеваемост и смъртност, когато се прилагат на бременни жени по време на втория и третия триместър на бременността. Могат да се наблюдават хипотония, бъбречна недостатъчност, хиперкалиемия и/или черепна хипоплазия у новородените. Наблюдаван е олигохидрамнион като проява на увредена бъбречна функция на плода. Това може да бъде съчетано с контрактури на крайниците, краниофациални деформации и белодробна хипоплазия.

Няма достатъчна информация, отнасяща се до сигурността на продукта по време на I триместър на бременността. Засега няма данни приложението в този период да води до изброените по-горе нежелани реакции у ембриона и фетуса.

Не се препоръчва редовно приложение на диуретици на здрави бременни жени. Това излага майката и плода на риск от фетална и неонатална жълтеница, тромбоцитопения и възможни други нежелани реакции, които се наблюдават при възрастните.

Ако Co-Renapril се прилага по време на бременността, пациентката трябва да бъде информирана за възможния риск за плода. В тези редки случаи, когато лечението е наложително, трябва да се провеждат редовни прегледи с ултразвук с цел оценка състоянието на околоплодния мехур. Ако се установи олигохидрамнион, лечението трябва да се преустанови, освен ако то не е животоспасяващо за майката.

Новородени, чиито майки са приемали Co-Renapril, трябва да бъдат наблюдавани за хипотония, олигурия и хиперкалиемия. Еналаприлът, който преминава през плацентата, може да бъде отстранен от циркулацията на плода чрез перитонеална диализа, а

теоретично и чрез обменна хемотрансфузия. Няма опит в извеждането от циркулацията на плода на хидрохлоротиазида, който също преминава през плацентата.

#### *Кърмене*

Еналаприл и хидрохлоротиазид преминават в майчиното мляко. Ако приложението им е наложително, пациентката трябва да преустанови кърменето.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

В началото на лечението с Co-Reparil може да се наблюдават временна отпадналост и световъртеж, което да повлияе шофирането и работата с машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции, които е възможно да се наблюдават при употреба на Co-Reparil са класифицирани в зависимост от честотата на тяхната проява по следния начин: много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), не чести (>1/1000, <1/100), редки (>1/10000, <1/1000), много редки (<1/10 000), включително изолирани съобщения.

#### *Нарушения на кръвта и лимфната система:*

Не чести: анемия (включително апластична и хемолитична).

Редки: неутропения, намален хемоглобин, намален хематокрит, тромбоцитопения, агранулоцитоза, потискане на костния мозък, левкопения, панцитопения, лимфаденопатия, автоимунни заболявания.

#### *Нарушения на метаболизма и храненето:*

Чести: хипокалиемия, повишен холестерол, повишени триглицериди, хиперурикемия.

Не чести: хипогликемия, хипомагнезиемия.

Редки: повишена кръвна захар.

Много редки: хиперкалциемия.

#### *Нарушения на нервната система и психични нарушения:*

Чести: главоболие, депресия, синкоп, промяна във вкуса.

Не чести: объркване, сънливост, безсъние, нервност, парестезии, вертиго.

Редки: нарушение на съня, необичайни сънища, пареза (поради хипокалиемия).

#### *Очни нарушения:*

Много чести: замъглено виждане.

Нарушения на ухото и лабиринта:

Не чести: шум в ушите.

#### *Сърдечни и съдови нарушения:*

Много чести: замаяване.

Чести: хипотония, ортостатична хипотония, синкоп, инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент, възможна вторична до ексцесивна хипотония при пациенти с висок риск, болка в гърдите, ритъмни нарушения, стенокардия, тахикардия.

Не чести: зачервяване на лицето, палпитации.

Редки: феномен на Raynaud.

#### *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:*

Много чести: кашлица.

Чести: задух.

Не чести: назална секреция, болки в гърлото и дрезгав глас, бронхоспазъм/астма.

Редки: белодробни инфилтрати, респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток), ринит, алергичен алвеолит/еозинофилна пневмония.

#### *Стомашно-чревни нарушения:*

Много чести: гадене.

Чести: диария, коремна болка, променен вкус.





Не чести: остър корем, панкреатит, повръщане, диспепсия, обстипация, анорексия, стомашно дразнене, сухота в устата, пептична язва.

Редки: стоматит/афтозни улцерации (язви), глосит.

Много редки: интестинален ангиоедем.

#### *Хепато-билиарни нарушения:*

Чести: чернодробна недостатъчност, чернодробна некроза (възможно и с фатален изход), хепатит – хепатоцелуларен или холестатичен, жълтеница, холецистит (особено при пациенти с предхождаща холелитиаза).

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан:*

Чести: обрив (екзантема), повишена чувствителност/ангионевротичен едем: ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса.

Не чести: диафореза, сърбеж, уртикария, алоpecia.

Редки: еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, пурпура, кожен лупус еритематодес, пемфигус, еритродерма.

Докладван е комплекс, който включва някои от следните симптоми - повишена температура, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, положителни ANA, ускорена утайка, еозинофилия и левкоцитоза. Може да се появи обрив, фоточувствителност или други кожни прояви.

#### *Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:*

Не чести: мускулни крампи.

#### *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:*

Не чести: бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност, протеинурия.

Редки: олигурия, интерстициален нефрит.

#### *Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:*

Не чести: импотентност.

Редки: гинекомастия.

#### *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:*

Много чести: астения.

Чести: умора.

Не чести: мускулни крампи, зачервяване на лицето, общо неразположение, висока температура.

Изследвания:

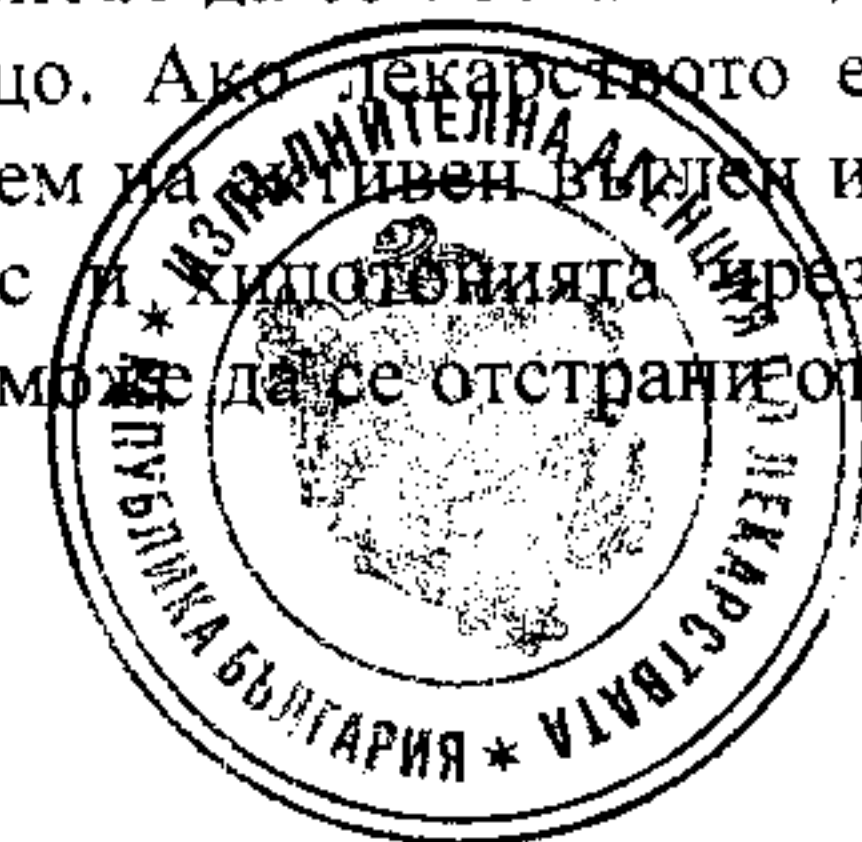
Чести: хиперкалиемия, повишен серумен креатинин.

Не чести: повишена урея, хипонатриемия.

Редки: повишени стойности на чернодробните ензими, повишени стойности на серумния билирубин.

## **4.9. Предозиране**

Най-често наблюдаваните прояви на предозиране са свързани с развитието на тежка хипотония, електролитен дисбаланс, дехидратация и бъбречна недостатъчност. При данни за предозиране приемът на продукта трябва да се прекрати и пациентът да се постави под лекарско наблюдение. Лечението е симптоматично и поддържащо. Ако лекарството е прието неотдавна се препоръчва предизвикване на повръщане, прием на активен въглен и лаксативи. Прилага се корекция на водно-електролитния баланс и хипотонията чрез венозни инфузии на разтвор на натриев хлорид. Еналаприл малеат може да се отстрани от циркулацията чрез хемодиализа.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

**АТС код С09ВА02.** Средства повлияващи ренин-ангиотензиновата система. АСЕ инхибитори в комбинация с диуретици.

Еналаприл/хидрохлортиазид е комбинация на АСЕ-инхибитор (еналаприл малеат) и диуретик (хидрохлортиазид), която е ефективна за лечение на артериална хипертония. Ангиотензин-конвертиращият ензим е пептидил-дипептидаза, катализираща превръщането на ангиотензин I във вазоконстрикторния пептид ангиотензин II. След резорбцията еналаприл се хидролизира до еналаприлат, който потиска АСЕ. Това води до намалена концентрация на ангиотензин II в плазмата и оттам до повишена плазмена активност на ренин (поради отстраняване на отрицателната обратна връзка върху ренина) и редуциране на алдостероновата секреция.

Хидрохлортиазидът е диуретик с антихипертензивно действие, който повишава рениновата активност. Не е известен точният механизъм на действие на тиазидните диуретици. Хидрохлортиазидът обикновено не повлиява нормалното кръвно налягане.

Ангиотензин конвертиращият ензим е идентичен с кининаза II (ензим разграждащ брадикинина). Така еналаприл може да блокира разпадането на брадикинина, който е потенциален вазодепресивен пептид. До каква степен това има значение в терапевтичния ефект на еналаприла още не е изяснено.

Въпреки че механизмът, по който се смята, че еналаприлът намалява кръвното налягане е първичното потискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, той действа антихипертензивно дори у пациенти с ниско-ренинова хипертония.

Ефективно потискане активността на АСЕ нормално се постига 2-4 часа след перорален прием на единична доза еналаприл. Антихипертензивният ефект настъпва нормално след 1 час, докато максимална редукция на кръвното налягане се постига 4-6 часа след приема. Продължителността на ефекта е дозозависима. Въпреки това е доказано, че антихипертензивният и хемодинамичен ефекти продължават най-малко 24 часа след прием на препоръчаната доза.

В хемодинамични изследвания на еналаприл у пациенти с есенциална хипертония, спадането на кръвното налягане е свързано с редукция на периферното съдово съпротивление, повишение на сърдечния дебит и отсъстваща или слаба промяна на сърдечната честота. След прием на еналаприл малеат се наблюдава повишение на бъбречния кръвоток. Гломерулната филтрация остава непроменена. Антихипертензивното лечение с еналаприл води до регресия на левокамерната хипертрофия със запазване на систолния обем на лявата камера.

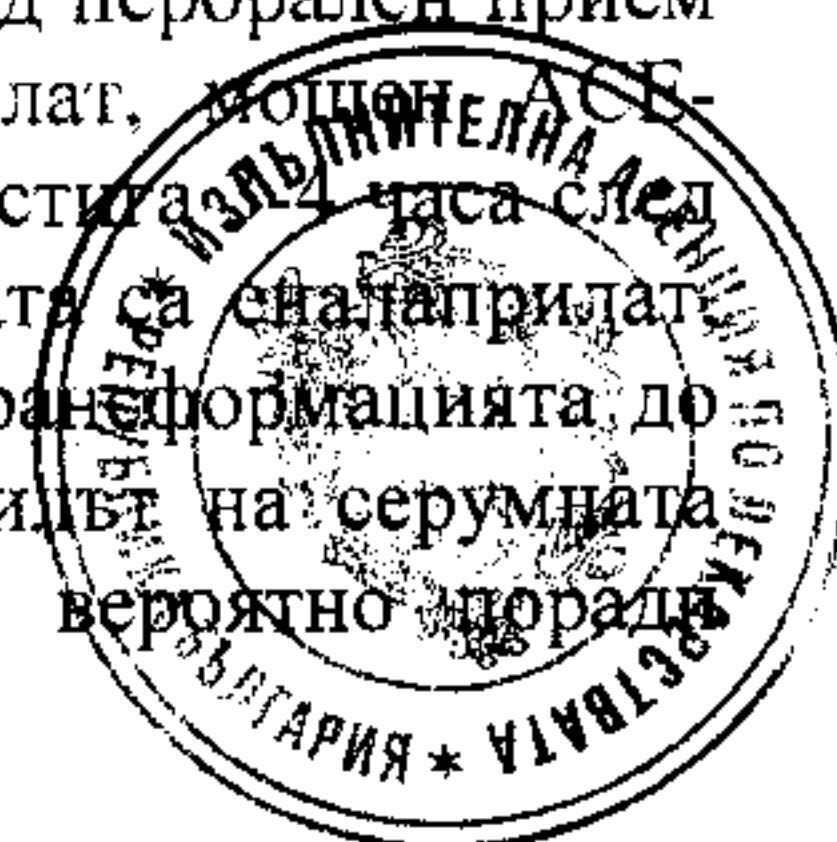
Лечението с еналаприл има положителен ефект върху фракциите на плазмения липопротеин и добър или липсващ ефект върху общите нива на холестерола.

В клинични проучвания, понижаването на кръвното налягане, наблюдавано при комбинацията от еналаприл и хидрохлортиазид е било по-голямо от понижаването, наблюдавано при всеки от отделните компоненти, даван по отделно. Освен това антихипертензивният ефект е бил устойчив най-малко в продължение на 24 часа.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

#### *Абсорбция*

Пероралният еналаприл се резорбира бързо и достига максимална серумна концентрация след 1 час. Базирайки се на уринния анализ, степента на резорбция след перорален прием е 60%. След резорбцията той се хидролизира бързо до еналаприлат, АСЕ-инхибитор. Максималната серумна концентрация на еналаприлат се достига 1 час след перорален прием на еналаприл малеат. Главните компоненти в урината са еналаприлат, който е 40% от дозата, и непроменен еналаприл. С изключение на трансформацията до еналаприлат, няма данни за друг метаболизъм на еналаприл. Профилът на серумната концентрация на еналаприлат показва удължена терминална фаза, вероятно поради





свързване с ACE. При лица с нормална бъбречна функция, steady state серумна концентрация на еналаприлат се достига на четвъртия ден от лечението с еналаприл малеат. Резорбцията на пероралната форма не се влияе от присъствието на храна в гастроинтестиналния тракт. Степента на резорбция и хидролиза на еналаприл е подобна при различните дози в препоръчвания терапевтичен диапазон.

#### *Дистрибуция*

Изследвания при кучета показват, че еналаприл преминава през кръвно-мозъчната бариера в малка степен. Еналаприл преминава през плацентарната бариера. Хидрохлортиазид също преминава през нея, но не и през кръвно-мозъчната бариера.

#### *Биотрансформация*

С изключение на трансформацията до еналаприлат, няма данни за друг метаболизъм на еналаприл. Хидрохлортиазидът не се метаболизира.

#### *Елиминирание*

Екскрецията на еналаприл е чрез бъбреците. Главните компоненти на урината са еналаприлат (около 40%) и непроменен еналаприл. Ефективният полуживот на еналаприлат след многократни дози еналаприл малеат е 11 часа. Когато плазменото ниво се проследи най-малко 24 часа, наблюдаваният полуживот варира между 5,6 и 14,8 часа. Хидрохлортиазидът не се метаболизира, но се елиминира бързо през бъбреците. Най-малко 61% от пероралната доза се екскретират непроменена за 24 часа.

Еналаприл може да се отстрани от системната циркулация чрез хемодиализа.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

#### *Еналаприл*

Токсичността на еналаприл е изследвана при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Установена е ниска токсичност. Оралната LD<sub>50</sub> при мишки и плъхове е приблизително 2000 mg/kg.

Подчертано потенциране на токсичността е наблюдавана при плъхове, приемащи 90 mg/kg еналаприл дневно, и които са подложени на диета без достатъчен прием на натрий.

Няма доказателства за тератогенен ефект при плъхове и зайци, както и за неблагоприятни ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове.

Еналаприл и еналаприлат, както и еналаприл в комбинация с хидрохлортиазид не са проявили мутагенен ефект.

Няма данни за канцерогенен ефект.

#### *Хидрохлортиазид*

Изследванията на острата и хронична токсичност показват, че хидрохлортиазид е сравнително ниско токсичен.

Хидрохлортиазид не показва ефекти върху фертилността, не е генотоксичен и не притежава канцерогенен потенциал.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

*Co-Renapril 20/6 mg*: кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, оцветител син (лактоза монохидрат, E132), прежелатинирано царевично нишесте, натриев хидрогенкарбонат.

*Co-Renapril 20/12,5 mg*: кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, оцветител жълт (лактоза монохидрат, жълт железен оксид, червен железен оксид), прежелатинирано царевично нишесте, натриев хидрогенкарбонат.

### **6.2. Несъвместимости**

Не е приложимо.



**6.3. Срок на годност**

2 /две/ години от датата на производство.

**6.4. Специални условия на съхранение**

При температура под 25°C.

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

**6.5. Данни за опаковката**

Съдържание на опаковка Ко-Ренаприл 20 mg/6 mg и 20 mg /12.5 mg таблетки:

По 14 таблетки в блистер от Al/Al фолио, по 1 и по 2 блистера в опаковка.

По 7 таблетки в блистер от Al/Al фолио, по 2 и по 4 блистера в опаковка.

**6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

"Актавис" ЕАД

ул. "Атанас Дуков" № 29

1407 София, България

Тел. ++359 2 9321762; ++359 2 9321771

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Co-Renapril 20 mg/6 mg - № II-7818/21.07.2003 г.

Co-Renapril 20 mg/12.5 mg - № II-7819/21.07.2003 г.

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

21.07.2003 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Септември 2008 г.

