

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА Co-RENAPRIL

### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ Co-RENAPRIL

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствени вещества в 1 таблетка: Enalapril maleate 20 mg,  
Hydrochlorothiazide 6 mg

Лекарствени вещества в 1 таблетка: Enalapril maleate 20 mg,  
Hydrochlorothiazide 12,5 mg

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. ПОКАЗАНИЯ

Артериална хипертония, когато не е постигнат адекватен контрол на артериалното налягане при монотерапия с АСЕ-инхибитор и/или когато е постигнато стабилизиране на артериалното налягане с отделните компоненти, давани в същите дози.

#### 4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА УПОТРЕБА

По лекарско предписание. За перорално приложение.

*Артериална хипертония:*

Препоръчвана доза – 1 таблетка дневно **Co-Renapril** 20/6 mg или 1 таблетка дневно **Co-Renapril** 20/12,5 mg.

*Предхождащо лечение с диуретици:*

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

*Дозиране при пациенти с увредена бъбречна функция:*

Тъй като при пациенти с променена бъбречна функция началната доза на еналаприл е 2,5 до 5 mg, начална терапията с **Co-Renapril** при тях не се препоръчва.

#### 4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- свръхчувствителност към активните или някое от помощните вещества;
- анамнеза за ангионевротичен едем получен при предхождащо лечение с АСЕ-инхибитори или при пациенти с вроден или идиопатичен ангиоедем;
- анурия;

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВООПАЗВАНЕТО	
Приложение към 11-7818/11-7819/21.02.07 разрешение за употреба №	
672/15.07.03	<i>Министър</i>



- бременност и кърмене.

#### 4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗА УПОТРЕБА

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

Както при всяка антихипертензивна терапия у някои пациенти може да настъпи симптоматична хипотония. Това се наблюдава по-често при наличен водно-електролитен дисбаланс, което може да е предизвикано от предхождаща диуретична терапия. Поради това предхождащото лечение с диуретици трябва да се спре 2-3 дни преди започване на терапията с **Co-Renapril** и е необходим периодичен контрол на нивата на серумните електролити.

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. 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.

##### *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.

##### *Бъбречни увреждания*

Да се избягва приложението на **Co-Renapril** при пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $<80$  ml/min и  $>30$  ml/min). Тиазидните диуретици не са подходящи за приложение при пациенти с увредена бъбречна функция и не са ефективни при пациенти с креатининов клирънс от 30 ml/min или по-малко (съответно средна към тежка бъбречна недостатъчност).

У някои пациенти с латентно бъбречно заболяване, билатерална стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при солитарен бъбрек приложението на еналаприл с диуретик може да повиши преходно нивата на уреята и серумния креатинин. Те се нормализират след прекратяване на лечението.

##### *Нива на калия в кръвта*

Комбинацията на еналаприл с ниска доза диуретик не може да изключи възможността от развитие на хиперкалиемия.

##### *Пациенти със съпътстваща сърдечна недостатъчност*

При пациенти със сърдечна недостатъчност и хипертония не трябва да се прилага **Co-Renapril** като начално лечение, тъй като в такива случаи се препоръчва по-ниска доза еналаприл.



### *Чернодробни заболявания*

Тиазидните диуретици 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.

### *Метаболитни и ендокринни ефекти*

Терапията с тиазидни диуретици може да намали глюкозния толеранс, да повиши нивата на холестерола и триглицеридите и да намали серумните нива на натрий, магнезий и калий.

У някои пациенти лечението с тиазидни диуретици може да доведе до развитие на хиперурикемия и/или подагра.

Тиазидните диуретици могат да понижат уринната калциева екскреция и да предизвикат леко, преходно покачване на серумния калций.

### *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-Renapril** трябва да се прекрати незабавно и да се осигури подходящо лечение. При нужда се прилага незабавно адреналин 1 mg/ml (0,3-0,5 ml) подкожно и се предприемат мерки за поддържане нормалната проходимост на дихателните пътища.

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

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.

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.

### *Пациенти на хемодиализа*

**Co-Renapril** не се препоръчва при пациенти на хемодиализа. Съобщават се анафилактични реакции при пациенти, диализирани с високо-пропускливи мембрани и едновременна терапия с АСЕ-инхибитори. При такива пациенти трябва да се обсъди възможността за използване на друг тип мембрани или друг клас антихипертензивни продукти.

### *Кашлица*

При лечение с АСЕ-инхибитори се съобщава за поява на 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.

### *Хирургични интервенции/анестезия*

Еналаприл блокира образуването на ангиотензин II и намалява способността за компенсация на ренин-ангиотензиновата система у пациенти, поддържащи



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.

#### *Приложение при деца*

Не е изследвана 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.

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество 156 mg лактоза в една таблетка. Това го прави неподходящ при пациенти с лактазна недостатъчност.

### **4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

#### *Други антихипертензивни продукти*

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

#### *Серумен калий*

Серумният калий остава обикновено в нормални стойности. Използването на калий-допълващи, калий-съхраняващи продукти или солеви заместители, особено при пациенти с бъбречни увреждания, може да доведе до увеличаване на серумния калий.

#### *Литий*

Диуретиците и ACE-инхибиторите намаляват бъбречната екскреция на литий и увеличават риска от литиева интоксикация; едновременното приложение не е препоръчително.

#### *Нестероидни противовъзпалителни продукти*

Приемът на НПВС може да намали антихипертензивния ефект на ACE-инхибиторите.

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

#### *Недеполяризиращи мускулни релаксанти*

Тиазидните диуретици могат да повишат чувствителността към тубокурарин.

#### *Инхибитори на простагландиновата синтеза*

Инхибиторите на простагландиновата синтеза могат да редуцират диуретичния, натриуричния и антихипертензивен ефект на диуретиците.

### **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 заболяемост 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.

Деца и майки, които 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 и, теоретично, чрез exchange-трансфузия. Няма опит в извеждането от циркулацията на плода на хидрохлортиазида, който също преминава през плацентата.

#### *Кърмене*

Еналаприл и хидрохлортиазид 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-Renapril** може да се наблюдават временна обърканост и световъртеж, което да повлияе шофирането и работата с машини.

#### **4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ**

**Co-Renapril** се понася добре. В клинични изпитвания нежеланите реакции са обикновено леки и преходни и в повечето случаи не налагат прекратяване на лечението.



Най-често срещаните нежелани реакции, съобщавани в клинични изследвания са главоболие и кашлица.

Други нежелани реакции, съобщавани само за еналаприл са:

- общи – обърканост, умора и астения;
- кардиоваскуларни – хипотония, ортостатична хипотония, синкоп, миокарден инфаркт или мозъчно-съдови инциденти като вторични от хипотонията във високо-рискови пациенти, гръдна болка, палпитации, аритмия, феномен на Рейно;
- гастроинтестинални – илеус, панкреатит, хепатит – хепатоцелуларен или холестатичен иктер, коремна болка, повръщане, диспепсия, обстипация, анорексия, стоматит, гадене, диария;
- нервна система – депресия, обърканост, сънливост, унесеност, нервност, парестезии, световъртеж, нарушения на съня, замайване;
- дихателни – бронхоспазъм/астма, задух, секрет от носа, болезнено гърло и дрезгав глас;
- кожни – обрив, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, пруритус, уртикария, алопеция;
- сензорни органи – нарушения на вкуса, шум в ушите, замъглено виждане;
- урогенитални – бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност, олигурия;
- други – топли вълни, глосит, мускулни крампи.

Може да се наблюдава комплекс, който включва някои от следните симптоми - повишена температура, серозит, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положителни ANA, ускорена утайка, еозинофилия и левкоцитоза.

- свръхчувствителност/ангиоедем – ангионевротичен оток по лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса се наблюдава рядко;
- хематологични – съобщени са единични случаи на неутропения, тромбоцитопения, депресия на костния мозък и агранулоцитоза;
- промени в лабораторните показатели – обикновено не са от клинично значение. При лечение с еналаприл може да се установи повишаване на серумните креатинин и урея, повишени чернодробни ензими и/или серумен билирубин. Повишението е обратимо и стойностите се нормализират след преустановяване на лечението. Срещат се и хиперкалемия, хипернатриемия и редуция на хемоглобина и хематокрита.

#### 4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Най-често наблюдаваните прояви на предозирание са свързани с развитието на тежка хипотония, електролитен дисбаланс, дехидратация и бъбречна недостатъчност. При данни за предозирание 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



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 ДАННИ

### 5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

АТС код С09ВА02

Enalapril/hydrochlorothiazide е комбинация на АСЕ-инхибитор (еналаприл малеат) и диуретик (хидрохлортиазид), която е ефективна за лечение на артериална хипертония. Ангиотензин-конвертирацията 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 конвертирацията 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.

## 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, мощен АСЕ-инхибитор. Максималната серумна концентрация на еналаприлат се достига 3-4 часа 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 АСЕ. 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.

### *Елиминиране*

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 екскретира непроменена за 24 часа.

Еналаприл може да се отстрани от системната циркулация чрез хемодиализа.





### 5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

АСЕ-инхибиторите имат нежелани реакции, когато се употребяват по време на втория и третия триместър на бременността. Други предклинични данни, базирани на конвенционални изследвания на токсичността след повторна доза не показват риск за хора по отношение на генотоксичност, фармакологичен ефект, кинетика и метаболизъм.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

#### Co-Renapril 20/6 mg:

Croscarmellose sodium

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Pigment blend Blue (E132)

- Lactose monohydrate

- Indigo Carmine Lake E132

Pregelatinized maize starch

Sodium hydrogen carbonate

#### Co-Renapril 20/12,5 mg:

Croscarmellose sodium

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Pigment blend PB22811 Yellow

- Lactose monohydrate

- Iron oxide yellow

- Iron oxide red

Pregelatinized maize starch

Sodium hydrogen carbonate

### 6.2. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Няма.

### 6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

2 /две/ години от датата на производството.

Да не се употребява след изтичане срока на годност, указан на опаковката.

### 6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

При температура под 25<sup>0</sup>С!

### 6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

14 таблетки Co-Renapril таблетки 20/6 mg в блистер от Alu/Alu; по 1 и 2 блистера в опаковка



14 таблетки **Co-Renapril** таблетки 20/12,5 mg в блистер от Alu/Alu; по 1 и 2 блистера в опаковка

**6.6. ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА**

По лекарско предписание!

**7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

"Балканфарма-Холдинг" АД  
бул. "Княгиня Мария Луиза" № 2  
София, България

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ОТ ЗЛАХМ**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Март, 2003 год.

