

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

CO-RENITEC[®]
(КО-РЕНИТЕК)
(enalapril maleate/hydrochlorothiazide, MSD)



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. Търговско име на лекарствения продукт**

CO - RENITEC®*

таблети 20/12.5 mg

(Ко-ренитек)

(enalapril maleate and hydrochlorothiazide, MSD)

ОРИГИНАЛНО СЪДИЩО НА СЪДРАВНОПОАЗДАНАТО	
УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАЦИОНЕН КОД	12093 04.01.2008
677/28.06.05	<i>[Signature]</i>

2. Количествен и качествен състав

Всяка таблетка CO-RENITEC 20/12.5 съдържа 20 mg еналаприл малеат (enalapril maleate) и 12.5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide). (вж 6.1 Списък на помощните вещества)

3. Лекарствена форма

CO-RENITEC се предлага като таблетки за орално приложение.

4. Клинични данни**4.1. Показания**

CO-RENITEC е показан за лечение на артериална хипертония при пациенти, за които е подходяща комбинирана терапия.

4.2. Дозировка и начин на употреба**ХИПЕРТОНИЯ**

При артериална хипертония стандартната доза е една таблетка в единичен дневен прием. Ако е необходимо дозата може да се увеличи до две таблетки веднъж дневно.

ПРЕДХОЖДАЩА ДИУРЕТИЧНА ТЕРАПИЯ

След началната доза CO-RENITEC може да се появи симптоматична хипотония; това е по-вероятно при дехидратирани пациенти, като резултат от предшестваща диуретична терапия. Затова диуретичната терапия трябва да бъде спряна 2-3 дни преди началото на лечението с CO-RENITEC.

* Запазена марка на MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.



БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

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

При пациенти с креатининов клирънс от 30 до 80 ml/min, CO-RENITEC може да се използва само след титриране на индивидуалните компоненти.

Препоръчителната доза еналаприл малеат при лека бъбречна недостатъчност е 5-10 mg.

4.3. Противопоказания

Анурия.

CO-RENITEC е противопоказан при пациенти, свръхчувствителни към който и да е от компонентите на този продукт, както и при пациенти с анамнеза за ангионевротичен оток, свързан с приемането на ACE инхибитор и при пациенти с херeditарен или идиопатичен ангиоедем.

Второ и трето тримесечие на бременността (виж 4.6 Бременност и кърмене).

Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 30 mL/min)

Тежко чернодробно увреждане.

Свръхчувствителност към други сулфонамиди.

4.4 Специални противопоказания с специални предупреждения за употреба

ХИПОТОНИЯ И ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛИТЕН ДИСБАЛАНС

Както и при другите антихипертензивни продукти, при някои пациенти може да се появи симптоматична хипотония. Пациентите трябва да се наблюдават за клинични симптоми на водно-електролитен дисбаланс, например хиповолемия, хипонатриемия, хипохлоремична алкалоза, хипомагниземия или хипокалиемия, които могат да се появят на фона на диария или повръщане. При такива пациенти периодично да се изследват серумните електролити през подходящ интервал.

Особено внимание трябва да се обръща на пациенти с исхемична болест на сърцето или цереброваскуларна болест, защото прекомерното понижаване на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчен инсулт.

Ако се появи хипотония, пациентът трябва да се положи на легло и ако е необходимо, да му се направи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Преходният хипотоничен ефект 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 компонентите на медикамента да се използват самостоятелно.

АОРТНА СТЕНОЗА/ ХИПЕРТРОФИЧНА КАРДИОМИОПАТИЯ

Както с всички вазодилататори, ACE инхибиторите трябва да бъдат давани с повишено внимание на пациенти с обструкция на кръвния поток на левокамерния изход и да бъдат избягвани в случаи на кардиогенен шок и хемодинамично значима обструкция.

УВРЕЖДАНЯ НА БЪБРЕЧНАТА ФУНКЦИЯ

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



CO-RENITEC не трябва да се предписва на пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 80 ml/min), докато титрирането на индивидуалните компоненти не е доказало необходимостта от дозовия режим в комбинираната таблетка.

След приемането 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 се случи по време на терапия с CO-RENITEC, комбинираното лечение трябва да бъде спряно. Възможно е подновяване на терапията с по-ниски дози или някой от компонентите да се използва самостоятелно.

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

БЪБРЕЧНО-СЪДОВА ХИПЕРТОНИЯ

Съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с билатерална бъбречна артериална стеноза или стеноза на артерията към единствен функциониращ бъбрек са лекувани с ACE инхибитори. Загуба на бъбречна функция може да се получи само с 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 enalapril при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация. По тази причина лечение с enalapril не се препоръчва.

ЧЕРНОДРОБНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Тиазидите трябва да се използват внимателно при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като и малки отклонения във водно-електролитния баланс могат да провокират чернодробна кома.

ЧЕРНОДРОБНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Рядко ACE инхибиторите са били свързвани със синдром, който започва с холестатичен иктер и прогресиране до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е ясен. Пациентите получаващи ACE инхибитори, които развиват иктер или изразено повишение на чернодробните ензими, трябва да прекратят лечението с ACE инхибитор и да получат подходящо лекарско проследяване след това.

НЕУТРОПЕНИЯ/АГРАНУЛОЦИТОЗА

При пациенти на 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. Enalapril трябва да се прилага изключително внимателно при пациенти със съдова колагеноза, имunosупресивна терапия, лечение с allopurinol или procainamide, 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 enalapril се прилага на такива пациенти, препоръчва се периодично да се контролират нивата на белите кръвни клетки (левкоцитите), и пациентите трябва да бъдат уведомени, че следва да съобщават всяка проява на инфекция.



МЕТАБОЛИТНИ И ЕНДОКРИННИ ЕФЕКТИ

Терапията с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. Може да се наложи корекция в дозата на антидиабетния продукт, включително на инсулина.

Тиазидите могат да намалят екскрецията на калций с урината. Те могат да предизвикат преходно и леко увеличение на серумния калций. Значителната 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 повишение на нивата на холестерола и триглицеридите. При доза от 12.5 mg, съдържаща се в CO-RENITEC, не бяха забелязани такива ефекти или те бяха минимални.

Терапията с тиазиди може да провокира при някои пациенти хиперурикемия и/или подагра. Enalapril, обаче, може да повиши отделянето на пикочна киселина с урината и така да отслаби хиперурикемичния ефект на hydrochlorothiazide.

Тиазидите (в това число и hydrochlorothiazide) могат да предизвикват 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 или 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 enalapril може да редуцира диуретик-индуцираната хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е най-голям при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти с ускорена диуреза, при пациенти с неадекватен перорален прием на електролити и при пациенти, които получават едновременно кортикостероиди или АСТН (виж 4.5 Лекарствени и други взаимодействия)

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

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

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

Повишаване на стойностите на серумния калий са били наблюдавани при отделни пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително enalapril. 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; или такива пациенти, които вземат други лекарства свързани с повишаване на серумния калий (например heparin). Ако едновременната употреба на споменатите по-горе средства се счита за подходяща, препоръчва се редовно контролиране на серумния калий.

СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ/АНГИОНЕВРОТИЧЕН ОТОК

Рядко е наблюдаван ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително еналаприл малеат. Това може да се случи по всяко време на лечението. В такива случаи еналаприл малеатът трябва да се спре незабавно, а пациентът да се наблюдава непрекъснато до пълно изчезване на симптомите. 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 ларингса или езика. Пациенти, при които е обхванат езика, глотиса или ларингса е възможно да получат обструкция на дихателните пътища, особено онези, които имат анамнеза за оперативна интервенция в областта на дихателните пътища. Ако в отока са включени езика, глотиса и ларинкса и има опасност от обструкция на дихателните пътища, трябва незабавно да се приложи адекватно лечение, като например подкожно приложение на адреналин 1:1000 (0.3-0.5 ml).

Пациенти с анамнеза за ангионевротичен оток, несвързана с приложението на ACE инхибитор, са с повишен риск от такава реакция при приемане на ACE инхибитор (виж 4.3 Противопоказания).

Честотата на докладвани случаи на ангиоедема сред чернокожите пациенти, приемащи ACE инхибитори е по-голяма, отколкото сред нечернокожите.

При пациенти с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, лекувани с тиазиди, могат да се появят явления на свръхчувствителност. Докладвани са и случаи на обостряне или активиране на лупус еритематодес след използване на тиазидни продукти.

АНАФИЛАКТОИДНИ РЕАКЦИИ ПРИ ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ

Понякога пациенти, лекувани с ACE инхибитори, получават животозастрашаващи анафилактични реакции при десенсибилизация с отровата на хименоптера. Тези реакции се избягват чрез спиране на ACE инхибитора преди всяка десенсибилизация.

АНАФИЛАКТОИДНИ РЕАКЦИИ ПО ВРЕМЕ НА LDL-АФЕРЕЗА

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

ПАЦИЕНТИ НА ХЕМОДИАЛИЗА

CO-RENITEC не е показан при пациенти, нуждаещи се от хемодиализа (виж 4.2 Дозировка и начин на употреба). Описани са анафилактични реакции при пациенти, диализирани с high-flux мембрани (например AN69) и едновременно лекувани с ACE инхибитор. При тези пациенти е необходимо да се използва друг клас мембрана или друг клас антихипертензивен продукт.

ПАЦИЕНТИ С ДИАБЕТ

При пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, трябва непрекъснато да се осъществява гликемичен контрол през първия месец от лечението с ACE инхибитор.

КАШЛИЦА

При използване на ACE-инхибитор може да се появи кашлица. Тя е непродуктивна, персистираща и изчезва след спиране на терапията. Кашлица от лечение с ACE инхибитори трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на кашлицата.

ХИРУРГИЧНА ИНТЕРВЕНЦИЯ/ АНЕСТЕЗИЯ

При пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или анестезия с продукт, предизвикващ хипотония, еналаприлът блокира образуването на ангиотензин II



настъпващо вследствие на компенсаторното отделяне на ренин. Ако се появи хипотония и се прецени, че тя се дължи на този механизъм, състоянието лесно може да се коригира чрез увеличение на обема на циркулиращата кръв.

ЛИТИЙ

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

ЛАКТОЗА

CO-RENITEC съдържа по-малко от 200 mg лактоза в една таблетка.

БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Еналаприл не трябва да се прилага през първите три месеца на бременността. Еналаприл е противопоказан през второто и третото тримесечие на бременността (виж 4.3 Противопоказания). Когато се открие бременност, лечението с еналаприл трябва да се прекрати колкото се може по-бързо (виж 4.6 Бременност и кърмене).

Прилагането на еналаприл по време на кърмене не се препоръчва.

ПРИЛОЖЕНИЕ В ПЕДИАТРИЯТА

Ефективността и безопасността на продукта при деца не е доказана.

ПРИЛОЖЕНИЕ В СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ

Ефективността и толерантността към еналаприла и хидрохлоротиазида, прилагани едновременно в клинични проучвания, бяха сходни при по-възрастните и при по-младите хипертоници.

ЕТНИЧЕСКИ РАЗЛИЧИЯ

Както и останалите инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, еналаприл е по-слабо ефикасен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, в сравнение с останалите пациенти, най-вероятно поради високата честота на разпространение на състояния с нисък ренин при чернокожите пациенти с хипертония.

АНТИ-ДОПИНГ ТЕСТ

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

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

ДРУГИ АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ ПРОДУКТИ

При използването на еналаприл малеат съвместно с друг антихипертензивен продукт може да се появи адитивен ефект.



Комбинирането на enalapril maleate с бета блокери, метил-допа или калциев антагонисти е показано, че подобрява ефективността на намаляване на кръвното налягане.

Ганглиеви блокери или адренергични блокери, комбинирани с enalapril, следва да се прилагат само при внимателно наблюдаване на пациента.

СЕРУМЕН КАЛИЙ

Калий-губещият ефект на тиазидните диуретици обикновено се омекотява от ефекта на еналаприла. Серумният калий обикновено остава в нормални граници.

Използването на калиеви добавки, калий-съхраняващи продукти или калиеви соли при пациенти с нарушена бъбречна функция, може да доведе до чувствително увеличение на серумния калий.

ЛИТИЙ

По принцип, литий не трябва да се прилага заедно с диуретици или АСЕ-инхибитори. Последните намаляват бъбречния клирънс на лития и повишават риска от литиева интоксикация. Преди да използвате литиеви продукти, прочетете внимателно упътването към тях.

НЕСТЕРОИДНИ ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СРЕДСТВА ВКЛЮЧИТЕЛНО СЕЛЕКТИВНИ ЦИКЛООКСИГЕНАЗА-2 ИНХИБИТОРИ

Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективните циклооксигеназа-2 инхибитори (COX-2 инхибитори), могат да намалят ефекта на диуретици и други антихипертензивни лекарства. Поради това, антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите може да бъде намален от НСПВС, включително селективните COX-2 инхибитори.

При пациенти с нарушена бъбречна функция, които са на лечение с нестероидни противовъзпалителни средства включително селективни циклооксигеназа-2 инхибитори, едновременното приложение и на АСЕ инхибитори може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция. Тези реакции са обикновено обратими.

При съвместно приложение следните лекарства могат да взаимодействат с тиазидните диуретици:

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

НЕДЕПОЛЯРИЗАЩИ МИОРЕЛАКСАНТИ

Тиазидите могат да повишат чувствителността към тубокурарина.

Алкохол, барбитурати или наркотици – може да настъпи потенциране на ортостотичната хипертония.

Антидиабетични лекарства – (перорални и инсулин) – може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетичните лекарства.



Резултатите от епидемиологичните проучвания предполагат, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетни лекарствени продукти (инсулини, перорални хипогликемични средства) може да предизвика увеличен ефект на намаляване нивото на кръвната захар с риск от хипогликемия. Този феномен може по-вероятно да се прояви през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

Холестирамин и колестиполови смоли – Абсорбцията на hydrochlorothiazide е нарушена в присъствието на анионни обменни смоли. Единични дози от холестирамин или колестиполови смоли свързват hydrochlorothiazide и намаляват абсорбцията му от гастроинтестиналния тракт. Процентът на намаление може да достигне 85% и 43% съответно.

Удължен QT интервал (например quinidine, procainamide, amiodarone, sotalol)
Повишен риск от torsades de pointes.

Дигиталисови гликозиди

Хипокалиемията може да сенсibiliзира или засили реакцията на сърцето по отношение токсичните ефекти на дигиталис (например повишена камерна възбудимост).

Кортикостероиди, АСТН – усилено отделяне на електролити, в частност хипокалемия.

Калиуретичните диуретици (например, Furosemide), Carbenoxoline или злоупотреба с лаксативи

Hydrochlorothiazide може да повиши загубата на калий и/или магнезий.

Пресорни амини (напр адреналин) – възможен намален отговор към пресорни амини, но не до степен да изключи използването им.

Цитостатици (например, Cyclophosphamide, Methotrexate)

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

4.6 Бременност и кърмене

ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ БРЕМЕННОСТ

Не се препоръчва използването на CO-RENITEC по време на бременност. CO-RENITEC трябва да се спре възможно най-бързо след откриването на бременност, с изключение на случаите, когато той е животоспасяващ за майката.

АСЕ-инхибиторите могат да предизвикат увреждания или дори смърт на плода и новороденото, ако се дават по време на втория или третия триместър на бременността. Използването на АСЕ-инхибитор през този период от бременността се свързва с фетални и неонатални увреждания, включващи хипотония, бъбречна недостатъчност, хиперкалиемия и/или черепна хипоплазия при новороденото. Може да се появи олигохидрамнион вследствие на намалената ренална функция на плода. Това състояние може да доведе до контрактури, краниофациални деформации и хипопластично развитие на белите дробове.

Тези неблагоприятни за ембриона и фетуса ефекти, изглежда не са резултат от интраутеринното влияние на АСЕ-инхибиторите през първия триместър от бременността.

Рутинното използване на диуретици при иначе здрави бременни, не се препоръчва, тъй като излага майката и плода на ненужен риск, включително фетална и неонатална



жълтеница, тромбоцитопения, а вероятно и другите неблагоприятни ефекти, появяващи се при възрастни.

Ако CO-RENITEC се използва по време на бременност, пациентката трябва да е уведомена за потенциалния риск за плода. При редките случаи, когато използването на медикамента по време на бременност е жизнено необходимо, трябва да се предприемат серийни ехографии за оценка на интраамнионалното съдържимо. CO-RENITEC трябва да се спре, ако се открие олигохидрамнион, освен в случаите, когато продуктът е животоспасяващ за майката. Пациентът и лекарят трябва да знаят, обаче, че олигохидрамнионът може да не се появи докато не настъпят необратими фетални увреждания.

Новородени, чиито майки са взимали CO-RENITEC, трябва да бъдат наблюдавани за появата на хипотония, олигурия и хиперкалиемия. Еналаприл, който преминава плацентата, може да бъде премахнат от циркулацията чрез перитонеална диализа, а теоретично и чрез обменна хемотрансфузия. Няма опит с отделянето на хидрохлоротиазида от неонаталното кръвообръщение.

ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ КЪРМЕНЕ

Еналаприлът и тиазидите се екскретират с човешкото мляко. Ако приемането на лекарството е много необходимо, майката трябва да спре кърменето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При шофиране или работи с машини трябва да се има пред вид, че понякога може да се появи замайване или обща отпадналост. (Виж 4.8 Нежелани лекарствени реакции)

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при CO-RENITEC, enalapril самостоятелно или hydrochlorothiazide самостоятелно или по време на клинични изпитвания или след предлагане на пазара включват:

[Много чести (>1/10); чести (>1/100, <1/10); не чести (>1/1,000, <1/100); редки (>1/10,000, <1/1,000); много редки (<1/10,000), включително изолирани съобщения.]

Нарушения на кръвна и лимфна система:

не чести: анемия (включително апластична и хемолитична)

редки: неутропения, намален хемоглобин, намален хематокрит, тромбоцитопения, агранулоцитоза, костно-мозъчно подтискане, левкопения, панцитопения, лимфаденопатия, автоимунни заболявания

Нарушения на метаболизъм и хранене:

Чести: хипокалиемия, повишен холестерол, повишени триглицериди, хиперурикемия

не чести: хипогликемия (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба, Пациенти с диабет), хипомагниемия

редки: повишена кръвна захар

много редки: хиперкалциемия (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба, Метаболитни и ендокринни ефекти)

Нарушения на нервна система и психични увреждания:

чести: главоболие, депресия, синкоп, променен вкус

не чести: объркване, сънливост, безсъние, нервност, парестезии, вертиго

редки: нарушен сън, необичайни сънища, пареза (поради хипокалиемия)



Очни нарушения:

много чести: замъглено виждане

Нарушения на слуха и лабиринта

не чести: шум в ушите

Сърдечни и съдови смущения:

много чести: замайване

чести: хипотония, ортостатична хипотония, синкоп, инфаркт на миокарда или мозъчносъдов инцидент, възможна вторична до ексцесивна хипотония при пациенти с висок риск (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба), болка в гърдите, ритъмни нарушения, стенокардия, тахикардия

не чести: зачервяване на лицето, палпитации, ортостатична хипотония

редки: феномен на Raynaud

Дихателни, торакални 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 смущения:

много чести: гадене

чести: диария, коремна болка, променен вкус

не чести: остър корем, панкреатит, повръщане, диспепсия, запек, анорексия, стомашно дразнене, сухота в устата, пептична язва

редки: стоматит/афтозни улцерации (язви), глосит

много редки: интестинален ангиоедем

Чернодробни и жлъчни нарушения:

редки: чернодробна недостатъчност, чернодробна некроза (може да бъде фатална), хепатит – или хепатоцелуларен или холестатичен, жълтеница, холецистит (особено при пациенти с предхождаща холелитиаза)

Нарушения на кожа и подкожна тъкан:

чести: обрив (exanthema), повишена чувствителност/ангионевротичен оток: ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, езика, глотис и/или ларинкса са били докладвани (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба).

не чести: диафореза, сърбеж, уртикария, алоpecia

редки: мултиформена еритема, синдром на Stevens-Johnson, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, пурпура, кожен лупус еритематодес, пемфигус, еритродерма

Било е докладвано за комплекс от симптоми, който може да включва някои или всички от следните прояви: висока температура, серозит, вакулит, миалгия/миозит, атралгия/артрит, положителен ANA, ускорена утайка, еозинофилия и левкоцитоза. Може да се появи обрив, фоточувствителност или други кожни прояви.

Костно-мускулни, съединително-тъканни и костни нарушения:

не чести: мускулни крампи

Бъбречни и уринарни нарушения:

не чести: бъбречна дисфункция, бъбречна недостатъчност, протеинурия

редки: олигурия, интестинален нефрит



Нарушения на репродуктивните органи и млечната жлеза:

не чести: импотентност
редки: гинекомастия

Общи смущения и такива свързани с мястото на прилагане:

много чести: астения
чести: умора
не чести: мускулни крампи, зачервяване на лицето, общо неразположение, висока температура

Лабораторни:

чести: хиперкалиемия, повишен серумен креатинин
не чести: повишена кръвна урея, хипонатриемия
редки: повишени стойности на чернодробни ензими, повишени стойности на серумния билирубин

4.9. Предозиране

Няма специфична информация за лечение при предозиране на CO-RENITEC. Лечението е симптоматично и поддържащо. Терапията с CO-RENITEC трябва да бъде спряна, а пациентът наблюдаван отблизо. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане и коригиране на дехидратацията, електролитния дисбаланс и хипотонията по установената процедура.

Enalapril maleate

Най-ярките симптоми, предизвикани от предозиране, са изразена хипотония и ступор, започващи около 6 часа след взимането на таблетите вследствие на блокиране на ренин-ангиотензиновата система. Серумни нива на еналаприла от 100 до 200 пъти над тези при стандартна дозировка, се наблюдават след приложението на 300, респективно 440 mg еналаприл малеат.

Еналаприлът може да бъде премахнат от кръвообръщението чрез хемодиализа.

Препоръчаното лечение на предозирането е интравенозна инфузия на изотоничен физиологичен разтвор. Ако е налична, инфузия с ангиотензин II може да бъде от полза. Enalaprilat може да се премахне от циркулацията чрез хемодиализа (виж 4.1. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба, Пациенти на хемодиализа).

Hydrochlorothiazide

Най-често срещаните симптоми са тези, предизвикани от електролитните нарушения (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратацията, вследствие ексцесивната диуреза. Ако са били прилагани и дигиталисови продукти, хипокалиемията може да провокира сърдечна аритмия.

5. Фармакологични данни**5.1 Фармакодинамични свойства**

CO-RENITEC притежава антихипертензивно и диуретично действие. Enalapril maleate и hydrochlorothiazide са били използвани поотделно и в комбинация за лечение на хипертония. Антихипертензивният ефект на тези две вещества е адитивен и устойчив за период от минимум 24 часа. Enalapril maleate съставката на CO-RENITEC е показала смекчаващо действие върху калиевата загуба, свързана с hydrochlorothiazide. Enalapril



maleate и hydrochlorothiazide имат сходни схеми на дозиране. Поради това, CO-RENITEC осигурява удобна форма за комбинирано приложение на enalapril maleate и hydrochlorothiazide.

МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ

ENALAPRIL MALEATE

Enalapril maleate е maleатна сол на enalapril, дериват на две аминокиселини, L-аланин и L-пролин. Ангиотензин конвертиращият ензим (Angiotensin converting enzyme - ACE) е пептидил дипептидаза, която катализира конверсията на ангиотензин I до пресорната субстанция ангиотензин II. След абсорбцията, enalapril се хидролизира до enalaprilat, който инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE). Инхибицията на ACE води до намаляване на плазмения ангиотензин II, което води до увеличаване на плазмената ренинова активност (в резултат на премахване на негативната обратна връзка на рениново освобождаване), и намаляване на алдостероновата секреция.

ACE е идентичен на киназа II. Така, enalapril maleate може също да блокира разграждането на брадикинин, мощен вазодепресорен пептид. Обаче, ролята на този ефект на enalapril maleate в терапевтично отношение остава да се изясни.

Въпреки, че се счита, че механизмът, чрез който enalapril maleate понижава кръвното налягане, е първично потискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, която играе главна роля в регулацията на кръвното налягане, enalapril maleate има антихипертензивен ефект, дори при пациенти с ниско-ренинова хипертония.

ENALAPRIL MALEATE – HYDROCHLOROTHIAZIDE

Hydrochlorothiazide е диуретик и антихипертензивен медикамент, който увеличава плазмената ренинова активност. Въпреки, че enalapril самостоятелно има антихипертензивно действие при пациенти с ниско - ренинова хипертония, едновременното приложение на hydrochlorothiazide при тези пациенти води до по-голямо намаление на кръвното налягане.

ФАРМАКОДИНАМИЧНИ ЕФЕКТИ

ENALAPRIL MALEATE

Приема на enalapril maleate при пациенти с хипертония води до намаляване на кръвното налягане, както в легнало, така и в седнало положение без значително увеличаване на сърдечната честота.

Симптоматичната ортостатична хипотония е рядка. При някои пациенти оптималното понижаване на кръвното налягане може да изисква продължителност на терапията няколко седмици. Внезапното спиране на enalapril maleate не би трябвало да се свързва с рязко увеличаване на кръвното налягане.

Ефективно инхибиране на ACE активността обикновено настъпва на 2-ия до 4-ия час след орален прием на единична доза enalapril. Началото на антихипертензивната активност е наблюдавано обикновено на първия час, с пиково намаляване на кръвното налягане, постигнато на 2-ия до 6-ия час след приема. Продължителността на ефекта е зависима от дозата. Обаче, при препоръчвана доза, антихипертензивният и хемодинамичен ефект се поддържат най-малко 24 часа.



В хемодинамични проучвания на пациенти с есенциална хипертония, намаляването на кръвното налягане беше придружено от намаляване на периферната артериална резистентност с увеличаване на сърдечния ударен обем и малка или липсваща промяна в сърдечната честота. Вследствие приема на enalapril maleate, имаше увеличаване на бъбречния кръвен ток; нивото на гломерулната филтрация беше непроменено. Обаче, при пациенти с ниско ниво на гломерулната филтрация преди лечението, това ниво обикновено се увеличаваше.

Лечението с enalapril е свързано с благоприятен ефект върху фракциите на плазмените липо-протеини и благоприятен или липсващ ефект върху нивата на общия холестерол.

ENALAPRIL MALEATE – HYDROCHLOROTHIAZIDE

В клиничните проучвания, понижаването на кръвното налягане, наблюдавано при комбинацията от enalapril maleate и hydrochlorothiazide е било по-голямо от понижаването, наблюдавано при всеки от отделните компоненти даван поотделно. Освен това, антихипертензивният ефект на CO-RENITEC е бил устойчив най-малко за 24 часа.

5.2 Фармакокинетични свойства

ENALAPRIL MALEATE

Оралният enalapril се абсорбира бързо, с пикови серумни концентрации на enalapril, настъпващи в рамките на първия час. На базата на откриването в урината, степента на абсорбция на enalapril от таблетките е приблизително 60%.

След абсорбцията, оралният enalapril бързо и в голяма степен се хидролизира до enalaprilat, мощен инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни пикови серумни концентрации на enalaprilat настъпват около 4-ия час след оралната доза от таблетките enalapril. Отделянето на enalaprilat е първично през бъбреците. Ефективното време на 1/2-отделяне за кумулацията на enalaprilat, следваща многократен орален прием на enalapril е 11 часа. Абсорбцията на оралния enalapril maleate не се влияе от наличието на храна в гастро-интестиналния тракт.

HYDROCHLOROTHIAZIDE

Когато плазмените нива са били проследявани за най-малко 24 часа, плазменият полуживот е бил наблюдаван да варира между 5,6 и 14,8 часа. Hydrochlorothiazide не се метаболизира, а се елиминира бързо от бъбреците. Най-малко 61% от оралната доза се елиминира непроменена за 24 часа. Hydrochlorothiazide преминава плацентата, но не и кръвно – мозъчната бариера.

ENALAPRYL MALEATE – HYDROCHLOROTHIAZIDE

Биоеквивалентността на enalapril maleate и hydrochlorothiazide се повлиява малко или никак от едновременно многократно приложение. Комбинираната таблетка е биоеквивалентна на едновременното приложение като отделни лекарства. В добавка, антихипертензивният ефект на CO-RENITEC се поддържа в продължение на най-малко 24 часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

ENALAPRIL MALEATE

Токсичността на enalapril е изследвана при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Това вещество има ниска остра токсичност. Оралната LD50 при мишки и плъхове е приблизително 2000 mg/kg.



Подчертано потенциране на токсичността е наблюдавана при плъхове, приемащи 90 mg/kg enalapril 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 хидрохлоротиазид не са проявили мутагенен ефект.

Няма доказателства за канцерогенен ефект.

HYDROCHLOROTHIAZIDE

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

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

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Lactose Hydrous	141.00 mg
Sodium Bicarbonate	10.0 mg
Pregelatinized Corn Starch	2.2 mg
Corn Starch	22.0 mg
Yellow Ferric Oxide E172	0.5 mg
Magnesium Stearate	1.1 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни

6.3. Срок на годност

36 месеца

6.4. Специални условия за съхранение

Съхранявайте при температура под 30°C.

6.5. Данни за опаковката

Първична опаковка - Алу блистер

Вторична опаковка - картонена кутия

Предлагат се опаковки, които съдържат 14 и 28 таблетки.

6.6. Препоръки при употреба

Приема се през устата



7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme IDEA INC.
Schathauserssre 136
8152 Glattbrugg
Switzerland

8. Регистрационен № в Регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

960 02 68

9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)

01/11/1996

10. Дата на (частична) актуализация на текста

Август 2005 г.

